

26-A-24 難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

小林 幸夫

国立がん研究センター中央病院

研究の分類・属性

後期開発・支持療法分野

研究の概要

白血病治療でエビデンスを創る臨床研究を遂行できるよう基盤整備を行なう。そのためには倫理性のある臨床研究を科学的に施行することが必要であるが、科学的とは研究の結果導かれる成績に客観性があり、統計学的にみても十分信頼されうる質を備えていることを意味する。そのためには十分数の症例を事前登録し、かつプロトコールに書かれた通りの治療を施行しなければならない。全国的な多施設共同研究グループである成人白血病治療研究グループ(JALSG)はそのための作られた国内180施設の白血病を治療している施設を集めたグループである。

JALSGのプロトコールが、科学的かつ倫理的となるよう論議を深め、エビデンスが得られるプロトコール研究既参加施設ではデータの質が保たれていることを保証するために、監査体制を確立し、また、新規参加施設ではその審査をする。各研究事務局に対しては施設訪問監査で発見されたプロトコールの不具合は改良を図るために、フィードバックを行う。各参加施設に対してはその治療研究参加施設が一同に介する機会に個々の臨床研究のモニタリング、監査の遂行状況を示し、臨床研究の質を保つように計る。

平成 27 年度研究経費

4,392 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
小林 幸夫	国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・外来医長	統括、データ管理、施設監査、検体検査
清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・教授	JALSG検体保存・付随研究
宮崎 泰司	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科血液内科学研究分野・教授	JALSGデータマネージメント、白血病中央診断と白血病に関するコホート研究
大竹 茂樹	金沢大学医薬保健研究域保健学系・教授	JALSGデータ管理プログラムの作成とデータマネージメント

麻生 範雄	埼玉医科大学国際医療センター 一造血管腫瘍科・教授	JALSG検体蒐集・付随研究
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学附属第三 病院・輸血部・教授	JALSGプロトコール審査

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的)

本研究は、成人白血病に対する標準療法を確立するために多施設共同研究機関である成人白血病治療研究グループ (JALSG) を維持し、日本における成人白血病の唯一の治療研究組織の基盤を整備する。そのプロトコール研究の策定、登録、モニタリング、データ解析のそれぞれの過程で質を高めることを目的とする。

プロトコール研究の策定段階では、2014 年度に臨床研究指針、ゲノム指針、疫学指針が改正されることに対応するため、あらたなプロトコールでは、計画段階で倫理性、科学性が一定の基準を確保するように各プロトコール検討委員会、事務局にアドバイスをを行い、対応を考える。また、既存プロトコールではその改正時に対応を検討する。白血病は分子異常がもっともよく知られている疾患であるのでその予後に対する影響を検討することが出来るように、初発初診時に、必要なゲノム情報を集める。剰余検体は保管しておき、将来、あらたな予後因子が報告されたときに、自験例で検討出来るように検体バンクを管理、維持する。

研究の症例登録・モニタリング段階では、委員とともに進捗状況を把握し、各施設研究者に、会議を開いてその結果を通知・周知させ、監査状況を報告し、CRF の質を高める。さらに訪問監査を行い、各施設への改善勧告、アドバイスなどを行い、また、各研究事務局へは、必要に応じて CRF の修正改訂を促す。

(到達目標)

本研究は、成人白血病に対する標準療法を確立するために多施設共同研究機関である成人白血病治療研究グループ (JALSG) を維持し、基盤を整備するものである。プロトコール研究の科学性倫理性が維持しながら遂行されるよう、班会議、監査、モニタリングを行う。各プロトコールでの進捗状況に合わせてモニタリング、監査の到達目標を示す。

1. 急性骨髄性白血病では染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究・AML209 Genetic Study を登録完了し、解析し、さらに次期プロトコールを策定する。
 2. 成人急性前骨髄白血病では亜ヒ酸、GO を用いた寛解後治療を行う第 II 相臨床試験-APL212 を遂行する。高齢者急性前骨髄白血病では亜ヒ酸による地固め療法を行う第 II 相臨床試験- JALSG APL212G をの登録を行い、完遂後、解析する。
 3. 急性リンパ性白血病では 4 つのプロトコールからなっている。
 - 3-1. 成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第 II 相臨床試験 (JALSG Ph(-)B-ALL213)
 - 3-2. 成人 Burkitt 白血病に対する多剤併用化学療法による第 II 相臨床試験 (JALSG Burkitt-ALL213)
 - 3-3. 成人 precursor T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第 II 相臨床試験 (JALSG T-ALL213-O)
 - 3-4. 小児および若年成人における T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第 II 相臨床試験- JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U
- 以上では、プロトコール治療を完遂する。

4. Ph 陽性慢性白血病では、初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験(ALL213Ph)のプロトコール治療を完遂する。
5. 慢性骨髄性白血病では初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験(JALSG-CML212)が順調に登録されている。登録を終了後、解析を行い、さらに次期プロトコールを策定する。
6. イマチニブで分子遺伝学的完全寛解を2年間以上維持した慢性期の慢性骨髄性白血病症例に対する薬剤中止試験(JALSG-STIM213)では登録完了後、解析を行い、次期プロトコールを策定する。
7. 参加施設に新たに発生する全AML、全MDS、全CMML症例を対象とした5年生存率に関する観察研究前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11は登録し、その後解析を行う。
8. 全ALLを対象とした5年生存率に関する観察研究前向き臨床観察研究) JALSG-ALL-CS-12は登録し、その後解析を行う。
9. 再発・難治性AML、高齢者AMLに対してゲムツズマブ・オゾガマイシン併用化学療法の第Ⅱ相試験を作成し、完遂する。

第2年次

(到達目標)

引き続き、成人白血病に対する標準療法を確立するために多施設共同研究機関である成人白血病治療研究グループ(JALSG)を維持し、基盤を整備する。プロトコール研究の科学性倫理性が維持しながら遂行されるよう、班会議、監査、モニタリングを行う。各プロトコールでの進捗状況に合わせてモニタリング、監査の到達目標を示す。

1. 急性骨髄性白血病では染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究-AML209 Genetic Studyを登録完了されるので、解析を行う。
2. 成人急性前骨髄白血病では亜ヒ酸、GOを用いた寛解後治療を行う第Ⅱ相臨床試験-APL212が症例登録中であり、引き続き登録を遂行する。高齢者急性前骨髄白血病では亜ヒ酸による地固め療法を行う第Ⅱ相臨床試験-JALSG APL212Gが症例登録中であり引き続き登録を行う。
3. 急性リンパ性白血病では4つのプロトコールで、引き続き登録を継続する。
 - 3-1. 成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験(JALSG Ph(-)B-ALL213)
 - 3-2. 成人Burkitt白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験(JALSG Burkitt-ALL213)
 - 3-3. 成人 precursor T細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験(JALSG T-ALL213-O)
 - 3-4. 小児および若年成人におけるT細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第Ⅱ相臨床試験-JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U
4. Ph 陽性慢性白血病では、初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験(ALL213Ph)で、引き続き、登録を継続する。
5. 慢性骨髄性白血病では初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験(JALSG-CML212)が順調に登録されて折、登録が完了する見込みであるので、モニタリングを継続する。
6. イマチニブで分子遺伝学的完全寛解を2年間以上維持した慢性期の慢性骨髄性白血病症例に対する薬剤中止試験(JALSG-STIM213)では登録が完了しており、モニタリングを行い、1Q中にMMRの維持率が算出される予定である。
7. 参加施設に新たに発生する全AML、全MDS、全CMML症例を対象とした5年生存率に関する観察研究前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11は登録を終了できたので、モニタリングと解析を開始する。
8. 全ALLを対象とした5年生存率に関する観察研究前向き臨床観察研究) JALSG-ALL-CS-12は登録を継続する。
9. 再発・難治性AML、高齢者AMLに対してゲムツズマブ・オゾガマイシン併用化学療法の第Ⅱ相試験を作成する。

(年次評価時点の実績要点)

1. 登録数

登録実績を表にして示す。おおかた、順調に登録されている。

	臨床研究	目標症例数	登録数
1.	1-1. 急性骨髄性白血病 AML209-GS	1500 ^{a)}	1945 ^{a)}
	1-2. CBF-AML209-KIT (2014.10.15 新規登録終了)	200	204
	1-3. AML209-FLT3-SCT	60	49
2.	2-1.急性前骨髄球性白血病 APL212	222	185
	2-2.高齢者急性前骨髄球性白血病 APL212G	63	50
3.	3-1.急性リンパ性白血病 Ph(-)B-ALL213	160	117
	3-2. Burkitt-ALL213	21	4
	3-3. T-ALL213-O (2015.9.25 登録終了)	28	28
	3-4. T-ALL211-U	147 ^{b)}	226 ^{b)} JALSG 19 ^{c)}
4.	初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第II相試験 Ph+ALL213	77	63
5.	初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験 CML212	450	438
6.	参加施設に新たに発生する全 AML,全 MDS,全 CMML 症例を対象とした 5 年生存率に関する観察研究 (前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11	6100	5809
7.	研究参加施設に新たに発生する全ての成人 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究 ALL-CS-12	733	722
8.	高リスク成人骨髄異形成症候群を対象としたアザシチジン投与方法に関する臨床第 III 相試験 MDS212	410	105

a) **AML209-FLT3-SCT** の登録数が満たせなかったため、2015 年 3 月までの登録に修正 **AML209-FLT3-SCT** のみ登録中である。

b) **JPLSG** での特定の病型が少なすぎたため、全体数が改訂作業中である。

c) **JPLSG** との共同プロトコル、**JALSG** としての登録数

2)過去のプロトコルで登録例のモニタリング中であつたもので data 固定がなされ、結果の解析がおこなわれたもの：

	名称	プロトコル	登録数
9.	Ph(-)ALL202	急性リンパ性白血病 Ph(-)ALL202-O	502
10.	STIM213	イマチニブで分子遺伝学的完全寛解を 2 年間以上維持した慢性期の慢性骨髄性白血病症例に対する薬剤中止試験 STIM213 (2014.5.1 新規登録終了)	68

これらは data が固定されて、今年度に学会発表がされた。論文化中である。

9. **Ph(-)ALL202-O** では、25 歳以上 64 歳以下のフィラデルフィア陰性成人リンパ性白血病に対して、小児と同様の用量の抗がん剤を使用するもので第 III 相試験である。344 例が登録された。294 例が完全寛解に至り、割り付けを受けた。今までより多い量の MTX 投与は 3 番目と 5 番目の地固め療法で行わ

れ 3gm/sqm(高用量群)と 0.5gm/sqm (中用量群) とで比較がされた。プライマリーエンドポイントの5年での DFS では高用量群の 56%に比して中用量群では 32%であり、 $p=0.015$ で有意に高用量群が勝っていた(学会発表 32)。

10. **STIM213** では、イマチニブで分子遺伝学的完全寛解を 2 年間以上維持した慢性期の慢性骨髄性白血病症例に対する薬剤中止を行った。MMR-4.5 以下の完全分子遺伝学的寛解(CMR)と考えられる症例 68 例が登録された。中止後 12 ヶ月時点で 46 例(67.6%)が MMR-4.5 が維持されており中止できた。(学会発表 33)。

研究成果と考察

第 2 年次評価時点

【基盤整備】

本研究は、成人白血病に対し分子異常による疾患の層別化を行い、新規分子標的薬導入による分子基盤に基づいた新たな標準療法の確立を目的としている。多施設共同プロトコルを作成し、班会議で、討議、周知徹底された。研修会を開催し、参加施設の担当者に啓蒙活動も行った。Japanese Cancer Trial Network (JCTN)の一員として、モニタリング、監査を共通化ガイドラインに従って改訂した。班員の異動により浜松にあったJALSG事務局を名古屋に移転することを決定した。人員、資料、PCのすべてが2016年3月には移行が終了する予定であり、次年度4月以降は症例登録など事務局機能が名古屋で行われる。

【急性骨髄性白血病】

急性骨髄性白血病に対する一連のAML-209プロトコルは、GSでは、現時点での最善と考えられる標準療法を行いながら、前方視的に実際の登録症例で、毒性、寛解持続期間、生存率を確認すると同時に、予後に影響する分子レベルでの異常との関連を調べる研究である。効果の確認試験と位置づけられる。このGS登録例のうち、プロトコル作成時点で明らかに予後が悪いと考えられるCBF-f1t3陽性例は移植を勧め、再登録されて、移植の効果が評価される。単アームの第2相試験である。さらにkit陽性例は強化療法を欧米での標準療法であるara-C大量療法に限ることとして、精度良く、予後に対する影響を検討する。さらにGWSは、付随研究として、寛解期の類粘膜細胞が採取され、全ゲノム解析がされる。寛解が変異を有したまま、clonalな寛解となっているか否かを知ることができる。

今年度は、GS, kit, GWSで、予定登録数を満たし、登録は完了した。CBF-f1t3は、GS登録例のうち、一定の症例が登録される予定で症例数を計算していたが、移植を勧める第2相試験であったことを反映して、同意が取得されにくく、予定症例数に達しておらず、登録中である。ただし現行のf1t3陽性率と同意率が維持されていれば、すでに登録されたGSの症例で満たすことが可能であり、GSは終了した。残りのすべても、今年度後半、あるいは来年度には登録が完了できると考えている。

臨床試験に参加可能な患者は、発症者の一部分である。高齢化に伴い、PSの悪い場合あるいは、臓器能が低下している場合の治療法が模索されている。また、移植を第一寛解期に行うか否かは、プロトコル研究に登録されない場合の扱いも含めて、実態を見なくては指針が策定できない。この目的で、JALSG-CS-11 研究: 参加施設で発見される全AML、全MDS、全CMML症例を対象とした5年生存率に関する観察研究(前向き臨床観察研究)を行った。今年度はMDSに対するerythropoietinが保険承認となったため、この薬剤使用の有無を調査票に取り入れ、症例数を計算し直してプロトコルを改訂、その結果、登録予定症例定数が増え、引き続き登録を継続した。6100例が予定され、5809例が10月時点で登録されている。

【急性前骨髄性白血病】

初発例に対して、ビタミンA誘導体であるAm80(タミバロテン)を従来のトレチノインとの比較試験、APL204試験を行い、5年でのRFS(無再発生存率)は、ATRAでは、83.2%であったのに対して、タミバロテン群では、90.9%とより高い傾向を示した。有意差はなく、 $p=0.12$ であった。しかし、末梢血数等で規定される予後不良群(n=52)に限るとATRA群での59.9%に対してタミバロテン群では87.7%であり、

有意に ($p=0.029$) 差があり、高リスク群での有用性が示唆され昨年度に JCO に報告された(雑誌論文 10)。

以上を踏まえて 64 歳までと 65 歳以上の二つのプロトコール APL212 試験および、212G(geriatric) 試験のプロトコールが昨年からは開始された。両プロトコールともに強化維持療法での細胞障害性抗がん剤を APL204 より減量している。とくに、予後不良である高齢者に対する APL212G 試験では、タミバロテンを維持療法として採用した。さらに、細胞障害性抗がん剤も用いない。いずれも 3 年 EFS を primary endpoint とした第 2 相試験でありそれぞれ、222 例、63 例を目標に行われ、順調に登録中であり、185 例、50 例が登録された。

【急性リンパ性白血病】

今年度は、ALL202-O 試験の結果を報告した。25 歳以上の成人リンパ性白血病に対して、MTX を増量する。増量は、第 3 コースと第 5 コースの 2 回が高用量の $3\text{gm}/\text{sqm}$ と従来よりやや多い中用量 (=Intermediate dose) $500\text{mg}/\text{sqm}$ とに割り付けられて比較される第 3 相試験である。全部で 344 例が登録された。(年齢中央値は 40 歳であった。二つの群を合わせた解析では、5 年 DFS で以前の JALSG の ALL97 試験での同年齢群での 25% より有意に高い 42% であった。有害事象も ALL97 試験の時よりも有意に高かったものの、中止例は限られていた(学会発表 32)。高用量と中用量との比較では割り付けられの、それぞれ、125 例と 123 例であった。両群で背景因子に差はなかった。プライマリーエンドポイントである DFS はそれぞれ 58%、32% ($p=0.022$) で前者が有意に高かった。いっぽう、OS ではそれぞれ、64% と 48% ($p=0.24$) で差はなかった。

この理由は、再発後生存している例は両群とも 1 例ずつを除いて移植を受けたものであるが、高用量では 4 例の生存例がいるだけなのに対して、中用量では、12 例の生存例があり、移植によってレスキューされたためと考えられた。

以上の結果を踏まえて、引き続き、2013 年にさらに大胆に小児の治療を取り入れた ALL-213 試験が作成され、順調に登録がなされた。Ph 陰性の B 細胞性を対象とする Ph-B-ALL では、全年齢群を対象に L-アスパラギナーゼおよびステロイドを増量した小児プロトコール様レジメンの安全性と有効性、ステロイド反応性の予後に及ぼす影響を評価するものである。25 歳以上の例では始めて L-アスパラギナーゼを連続集中投与することになる。

Burkitt 型白血病は、さまざまな形で行われているサイクロフォスファミドとキロサイド頻回用いる hyperCVAD 療法を、各施設の方法を統一して作成された。

T 細胞性急性白血病に関しては、T-ALL-O は 25 歳以上を対象とし、従来の JALSG202 の治療骨格を残しながら、小児に準じて L-アスパラギナーゼおよびステロイドを増量し、ネララビンを寛解導入療法 2、地固め療法 3、5 コースに用いるものである。T-ALL-U は 25 歳未満を対象とし、小児 (JPLSG) と同じ化学療法で治療するものである。ネララビンを組み込み、さらに L-アスパラギナーゼを連続集中投与する。小児の白血病研究グループである JPLSG との共同の会議を開き、策定された。

フィラデルフィア陽性例に対しては、TKI 併用の第 II 相試験 Ph+ALL が策定された。保険採用となったダサチニブを使用したプロトコールである。きわめて予後が悪いので、ダサチニブが移植後も使用される。

以上の 5 つの ALL213 プロトコールは、いずれも第 II 相試験である。順調に登録が進んだ。feasibility を確認するため、B-ALL では、初期の例に限って、逐次モニタリングを行なった。T-ALL-O は予定登録数が終了した。T-ALL-U は小児例と合わせた登録例であるが、小児例が順調に登録されているため、今年度中の登録完了を予定している。

AML と同様、移植の役割、予後因子の解析のためには、非登録例を含めた予後調査が必要なので、この目的で研究参加施設に新たに発生する全ての成人 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究 ALL-CS-12 が行われ、順調に登録数が増えている。

【慢性骨髄性白血病】

初発例に対してはニロチニブ、ダサチニブの2剤を、検証的に比較する CML212 試験プロトコールは、登録予定症例数 450 例であるところ、438 例が登録され、今年度中の登録完了が予定されている。

既治療症例では、散発的に報告されている2年間以上分子学的に bcr/abl が検出されない場合に、治療を止めて、経過をみる治療中断試験(CML213STIM)が行われ、今年度学会報告した(学会報告 33)。全登録例 68 例であり、年齢中央値は 55 歳であった。初発時の Sokal score が low であった患者が 74%を占めていた。Imatinib の投与中央値は、98 ヶ月であり、IFN 投与者は 20%を占めていた。プライマリーエンドポイントの 12 ヶ月時点での MMR 維持率が確定した。MMR は 46 例 67.6%(95%, CI 51.8%-74.7%)で維持されていた。再発した 22 例は Imatinib を再投与をされたが、22 例全例で MMR が達成された。この MMR までに到る期間の中央値は 40 日であった。予想外であったが、10 例(15%)で有害事象が報告された。すなわち、筋骨格系の痛みあり、数週間持続したが、薬剤の投与を行わなくとも回復した。

【ハイリスク MDS】

引き続き、アザシチジンの投与量を比較する試験、検証的な比較第III相試験、5日間投与と、7日間投与とでの2年生存率を較べるMDS212試験が進行中であり、410例の目標で現在105例まで登録された。

倫理面への配慮

被験者の臨床情報の収集に当たっては、連結可能匿名化を行う。収集された臨床情報の取り扱いには個人情報に準じて行う。「臨床研究に関する倫理指針(平成20年改正)」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針(平成25年改正)」の定めるところにより、インフォームドコンセントにおいて「利用目的」を明示し被験者の同意を得る。目的外利用および第三者への提供を行わない。漏えいの防止等の安全管理を徹底する。臨床情報により得られた研究成果を発表する際には、個人が特定できる内容が含まれないことに特に注意する。これらの臨床情報の管理に関して具体的な取り扱い規程を作成して公表する。

平成28年度以降のプロトコールは新指針に従って作成する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な論文・学会発表等

第2年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの
- 1. Ueda R, Kobayashi Y, et al. FUS-ERG gene fusion in isolated myeloid sarcoma showing uncommon clinical features. *Oxf Med Case Reports*. 13(1):4-8, 2016
- 2. Yanada M, Ohtake S, Asou N, Miyazaki Y, Kobayashi Y, et al. Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Eur J Haematol*. 2015 Dec 18. [Epub ahead of print]
- 3. Maeshima A. M, Kobayashi Y, et al. Clinicopathological features of classical Hodgkin lymphoma in patients ≥ 40 years old, with special reference to composite cases. *Jpn J Clin Oncol*. 45:921-8, 2015.
- 4. Miyagi Maeshima A, Kobayashi Y, et al. Histopathological Characteristics of Lymphomas in the Upper Aerodigestive Tract. A Single-Institute Study in Japan. *J Clin Exp Hematop*. 55:7-11, 2015.
- 5. Tanaka Y, Kobayashi Y, et al. Intravascular large B-cell lymphoma secondary to lymphoplasmacytic lymphoma: a case report and review of literature with clonality analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 8:3339-43, 2015.
- 6. Kawai N, Miyazaki Y, Asou N, et al. Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 103(2):227-33, 2015
- 7. Mannis GN, Miyazaki Y, Ohtake S, et al. Delayed hematopoietic recovery after auto-SCT in patients

- receiving arsenic trioxide-based therapy for acute promyelocytic leukemia: a multi-center analysis. *Bone Marrow Transplant.* 50(1):40-44, 2015.
8. Ohmoto A, Kobayashi Y, et al. Histopathological analysis of B-cell non-Hodgkin lymphomas without light chain restriction by using flow cytometry. *Leuk Lymphoma.* 56:3301-5, 2015
 - ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの
 1. Shimada K, Kiyoi H, et al. Development and analysis of patient derived xenograft mouse models in intravascular large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2016 Mar 22. [Epub ahead of print]
 2. Maeda K, Kiyoi H, et al. Identification of Mefflin as a Potential Marker for Mesenchymal Stromal Cells. *Sci Rep.* 2016 Feb 29;6.(in press)
 3. Imoto N, Kiyoi H, et al. BLNK is a selective target of repression by PAX5-PML in the differentiation block that leads to the development of acute lymphoblastic leukemia. *J Biol Chem.* 291(9):4723-31, 2016
 4. Aoki T, Kiyoi H, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 4;5:e372, 2015
 5. Yasuda T, Ohtake S, Kiyoi H, Miyazaki Y, et al. Recurrent DUX4 fusions in B-cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet.* 2016 Mar 28. [Epub ahead of print]
 6. Ogura M, Asou N, et al. Lenalidomide in relapsed adult T-cell leukaemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma (ATLL-001): a phase 1, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Haematol* 3(3):e107-18, 2016
 7. Kitamura K, Kiyoi H, Miyazaki Y, et al. Clinical usefulness of WT1 mRNA expression in bone marrow detected by a new WT1 mRNA assay kit for monitoring acute myeloid leukemia: a comparison with expression of WT1 mRNA in peripheral blood. *Int J Hematol.* 2015 Oct. [Epub ahead of print]
 8. Tawana K, Asou N, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood.* 126(10):1214-1223, 2015.
 9. Kobayashi Y, Kiyoi H, Miyazaki Y, et al. Phase I trial of volasertib, a Polo-like kinase inhibitor, in Japanese patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 106:1590-95, 2015.
 10. Nomoto H, Ohtake S, et al. A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. *Int J Hematol.* 102(4):460-70, 2015
 11. Sugimoto K, Kiyoi H, et al. Discovery of a drug targeting microenvironmental support for lymphoma cells by screening using patient-derived xenograft cells. *Sci Rep.* 17;5:13054, 2015.
 12. Hanajiri R, Kiyoi H, et al. Integration of humoral and cellular HLA-specific immune responses in cord blood allograft rejection. *Bone Marrow Transplant.* 50(9):1187-94, 2015.
 13. Yano S, Usui N, et al. Pharmacokinetics for once-daily modified release formulation of tacrolimus hydrate in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 94(3):491-6, 2015.
 14. Nakaseko C, Kobayashi Y, et al. A phase 1/2 study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 101(2):154-64, 2015.

15. Ito J, Kobayashi Y, et al. Concurrent thymoma, thymic carcinoma, and T lymphoblastic leukemia/lymphoma in an anterior mediastinal mass. *Pathol Res Pract.* 211(9):693-6, 2015.
16. Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of OPB-51602, an oral inhibitor of signal transducer and activator of transcription 3, in patients with relapsed/refractory hematological malignancies. *Cancer Sci.* 106(7):896-901, 2015.
17. Baba M, Miyazaki Y, et al. The Level of Bone Marrow WT1 Message is a Useful Marker to Differentiate Myelodysplastic Syndromes with Low Blast Percentage from Cytopenia due to Other Reasons. *Intern Med.* 54(5):445-451, 2015.
18. Sekiya A, Ohtake S, et al. Fluvastatin Upregulates the Expression of Tissue Factor Pathway Inhibitor in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *J Atheroscler Thromb.* 23;22(7):660-8, 2015.
19. Taniguchi F, Ohtake S, et al. Late onset thrombosis in two Japanese patients with compound heterozygote protein S deficiency. *Thromb Res.* 135(6):1221-3, 2015.

(知的財産権)

1. 清井仁. 血液関連疾患患者のリンパ節由来の間質細胞. (特願 2015-132000)