

13-1 非血縁者間の同種血液幹細胞移植による悪性腫瘍の治療率向上に関する研究に関する研究

主任研究者 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学 原 田 実 根

研究成果の要旨

造血幹細胞移植は造血幹細胞源やドナーの違いによって多様化しているが、なかでも同種末梢血幹細胞移植は同種骨髄移植の代替法として急速に普及している。一方、非血縁ドナーからの同種骨髄移植は血縁ドナー骨髄移植に匹敵する成績が得られており、非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の臨床応用が最重要課題と考えられる。そこで、同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植を比較検討し、それぞれ有利な点、不利な点を明らかにし、それぞれの適応を明確にする。これによって、非血縁者間末梢血幹細胞移植の実施に向けた重要な知見が期待される。

今年度の研究計画としては、同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の前方視的無作為化比較臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）を施行中である。具体的には「成人白血病に対する HLA 一致ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の臨床第Ⅲ相非盲検無作為割付比較試験（Phase III: Confirmatory study）」とし、2006年2月現在25例の症例が登録された。進捗状況がはかばかしくないため、その原因究明のため参加施設にアンケート調査を行った。その結果、この臨床試験に不参加の主な理由はドナーサイドにあることが明らかになり、患者だけでなく健常人ドナーを無作為割り付けする本試験の困難な点が明らかとなった。ランダム化に同意しなかった例においても、BMT 実施例と PBSCT 実施例には大きな偏りがみられず、これらの移植例について移植の方法を統一して前向きに観察することは、BMT と PBSCT の安全性と有効性を比較する上で極めて貴重な情報を得ることになると考えられ、付随研究として、「成人白血病に対する HLA 一致血縁者ドナーからの同種造血幹細胞移植の前方視的観察研究」を計画している。被検者自身の選択による両治療法の比較結果を RCT の結果と比較することにより、RCT の結果の一般化可能性について検討する上で最大の情報となると思われる。

同種造血幹細胞移植の治療成績改善のための検討として、移植後の免疫不全状態に伴って見られるサイトメガロウイルス感染症の予防研究、移植後の白血病微少残存病変（MRD）に対する移植片対白血病（graft-vs-leukemia, GVL）効果 HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞の有効性に関する研究などを行っている。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
原田実根	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 教授	同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の無作為化比較臨床試験
小寺良尚	名古屋第一赤十字病院 第四内科 部長	非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞移植実施のための基盤整備に関する研究
森島泰雄	愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部 部長	移植後 GVL 効果

河敬世	大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科 小児内科部長	EBウイルスが関与するリンパ腫／白血病の診断ならびに治療に関する研究
笠井正晴	札幌北榆病院内科 副院長	同種血液幹細胞移植時の樹状細胞の役割
神田善伸	東京大学医学部附属病院無菌治療部 助手	HLA 不適合非血縁者間骨髄移植ならびに血液幹細胞移植におけるリンパ球系細胞の機能と反応に関する研究
塩原信太郎	金沢大学医学部附属病院輸血部 部長	マイナー組織適合抗原 (mHa) の抗白血病効果に関する研究
谷本光音	岡山大学医学部第二内科 教授	骨髄ドナーおよび末梢血幹細胞ドナーの安全性を確保するシステム整備に関する研究
坂巻壽	東京都立駒込病院血液内科 部長	造血幹細胞移植後の血栓形成傾向の経時的モニタリングの研究
平岡諱	大阪府立成人病センター血液・化学療法科 部長	非血縁者間の同種血液幹細胞移植における合併症の分析とその対策に関する研究
河野文夫	国立熊本病院臨床研究部 部長	非血縁者間の同種血液幹細胞移植による悪性腫瘍の治癒率向上に関する研究
森慎一郎	国立がんセンター中央病院幹細胞移植療法科 医員	造血幹細胞移植域の臨床試験の質確保と効率化を目指す研究
西浦哲雄	独立行政法人国立病院機構呉医療センター内科 科長	移植後出血性膀胱炎の病因と治療法についての研究
角南一貴	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター内科（血液内科）医師	同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の無作為か比較検討試験
磯村寛樹	愛知県がんセンター研究所腫瘍ウイルス学部 主任研究員	非血縁者間の同種血液幹細胞移植後のヒトサイトメガロウィルス感染症の発症予防

総括研究報告

1 研究目的

造血幹細胞移植は造血幹細胞の採取源やドナーの違いによって多様化しているが、日本骨髄バンクを介する非血縁者間骨髄移植は、白血病などの造血器腫瘍に対して従来の血縁者間骨髄移植と同程度の長期生存率が得られ、治癒的治療法として確立されつつある。一方、末梢血幹細胞の自己移植は、従来の自家骨髄移植に比べて、移植後の造血回復が極めて速やかであり造血幹細胞採取に全身麻酔を必要としない、など有利な点が指摘され、ほぼ 100%自家骨髄移植にとって替わっている。この有利な点を考慮して、同種末梢血幹細胞移植も積極的な臨床応用が行われ、同種骨髄移植の代替法として急速に普及しており、期待できる成績が得られつつある。そこで、次に検討すべき課題として、非血縁者間末梢血幹細胞

移植が最重要課題と考えられ、既に欧米では臨床応用が開始されている。したがって、同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植を比較検討し、それぞれ有利な点、不利な点を明らかにし、それぞれの適応を明確にしていく必要がある。この比較検討によってエビデンスを得るためには、前方視的無作為化比較臨床試験(第Ⅲ相臨床研究)が不可欠である。また、同種造血幹細胞移植による治療成績及び治癒率を向上させるための移植に関する方法論的検討もさらに必要である。

今年度の研究計画としては、同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の比較検討を行うため、臨床試験を実施中である。具体的には「成人白血病に対する HLA 一致ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の臨床第Ⅲ相非盲検無作為割付比較試験 (PhaseⅢ; Confirmatory study)」とし、新 GCP 対応の科学的評価に十分耐える臨床試験を開始した。また、同種造血幹細胞移植の治療成績改善のための

検討として、移植後の免疫不全状態に伴って見られるサイトメガロウイルス感染症の予防研究、移植後の白血病微小残存病変 (MRD) に対する移植片対白血病 (graft-vs-leukemia, GVL) 効果、HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植の有効性に関する研究などを行う。

2 研究成果

同種 BMT と同種 PBSCT を比較する第Ⅲ相臨床試験については、データセンターを設置し、2002年6月に完成した臨床試験関連文書を参加施設へ送付し、IRBでの審査を依頼した。これまで37施設で審査が終了し症例の登録が開始されており、2006年2月現在25例の症例が登録した。症例登録が当初の予定より遅延しているため、2004年末に参加施設にアンケート調査を行った。その結果、本研究に該当する血縁者ドナー同種造血幹細胞移植症例が、参加施設で減少していること、当初、適格症例の参加同意率を50%程度と予想したが、実際は17%程度であること、適格症例でありながら参加して頂けなかった99症例中、63例はドナーサイドの理由での参加拒否であり、BMTとPBSCTの選択率はほぼ半数ずつである、などの点が明らかとなった。これらのことから、現在血縁者間の同種造血幹細胞移植においては、主にドナーが自ら主体的に幹細胞採取の方法を選択しており、ランダム化に同意するケースは限られたごく一部に過ぎず、RCTの結果の一般化可能性を大きく損なう可能性が危惧される。また、ランダム化に同意しなかった例においても、BMT実施例とPBSCT実施例には大きな偏りがみられず、これらの移植例について移植の方法を統一して前向きに観察することは、BMTとPBSCTの安全性と有効性を比較する上で極めて貴重な情報を得ることになると考えられ、付随研究として、「成人白血病に対するHLA一致血縁者ドナーからの同種造血幹細胞移植の前方視的観察研究」を計画している。被検者自身の選択による両治療法の比較結果をRCTの結果と比較することにより、RCTの結果の一般化可能性について検討する上で最大の情報となると思われる。

更に、HLA一致血縁ドナーからの骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績を、日本造血細胞移植学会のデータを基に後方視的に解析し、特に全身型慢性GVHDの頻度などに関しての解析を行っている。2006年度の日本血液学会で発表する予定である。

サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の予防研究として「CMV感染モニタリングのためのreal-time PCR法とantigenemia法の無作為割付比較検討」を2002年2月より開始し、現在目標100症例中70例以上が登録されている。

骨髄非破壊的移植前治療を用いる同種造血幹細胞移植が新しい方法として注目されているが、潜在的なドナー不足を解消するため、非血縁者間ミニ移植の開発に着手した。我々の検討により、クラドリビン/ブスルファンに4Gy全身放射線照射を追加することで安定した生着を得られることが明らかとなった。日本造血細胞移植学会による同種末梢血幹細胞血縁ドナーのフォローアップ事業は順調に稼働しており、2005年3月末まで5年間に、233施設において3,262例の採取・移植が行われた。ドナーの比較的重篤な短期有害事象は50例(1.5%)に発症したが、生命予後に関するものは無かった。採取後毎年5年間の健康診断を主体とするドナーの中長期有害事象に関するフォローアップは本事業参画に同意されたドナーを対象として行われているが、2000年度採取ドナーにおける1,2,3,4年目健康診断、2001年度採取ドナー1,2,3年目健康診断及び2002年度採取ドナー1,2年目健康診断、2003年度採取ドナー1年目健康診断、計2,849件(1,370人)の情報が得られた。上記4年間の健康診断受診率は件数当たり40.4%、人数当たり49.2%であった。1,372人中32人(2.0%)に比較的重篤な有害事象が発生した。EBMTRとの共同作業として、骨髄、末梢血両ドナーにおける安全性を公平に比較する目的で共同アンケート調査を行い、その総括的結果を得た。30日以内の有害事象は末梢血提供に多い傾向が見られること、血液学的悪性腫瘍の発生率は末梢血、骨髄で差が無いことが示された。

小児では平成15年3月から小児白血病に対するHLA一致血縁ドナーからの同種PBSCTと同種BMTの比較試験への症例登録が可能となった。しかし(1)移植適応基準の劇的な変化(慢性白血病や急性骨髄性白血病、MRDの臨床応用)、(2)特殊出生率の低下(少子化)、(3)ドナーの年齢制限(10歳以上)、などから、現時点では対象症例数の設定に問題があり、かつ多様な移植方法が可能になったことから、実効性が乏しく遂行することが不可能であると結論された。

3 倫理面への配慮

同種末梢血幹細胞ドナーに関わる有害事象につき海外情報をも含めた文献学的検討を行った結果、海外において少なくとも8例の死亡事例が存在することが明らかになった。同種造血細胞移植ドナーは健常者でなければならないという原則を逸脱したものであった。わが国で行われた同種PBSCTのためのドナー登録では、2000年4月から2002年12月までの間に登録された2000人以上のドナーで、PBSC採取約1年後に、急性骨髄性白血病を発症し死亡した1症例が報告された。PBSC採取と急性骨髄性白血病発症の因果関係は現時点では明らかでない。今後PBSCドナーフォローアップを確実にし、重篤な合併症の有無を慎重に検討する。日本骨髄移植バンクを介する非血縁者間骨髄移植においては、全身麻酔下での骨髄採取を受けるボランティアドナーの安全性確保が十分考慮され、定期的な安全基準の見直しやドナーのフォローアップ体制が整備されている。同種末梢血幹細胞移植のための末梢血幹細胞の動員・採取を受ける健康人ドナーは比較的高用量のG-CSF投与や大量の血液体外循環によるアフエレーシスが必要であり、安全確保のために日本造血細胞移植学会と日本輸血学会により示されているガイドラインを遵守する。ガイドラインは2003年4月に改定され、よりドナー安全を重視したものとなった。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Okamura, J., Harada, M., et al., Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 105: 4143-4145, 2005
2. Ishikawa, F., Harada, M., et al., Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor γ hainnuU mice. *Blood*, 106: 1565 - 1573, 2005
3. Kawano, N., Harada, M., et al., Efficient engraftment of primary adult T-cell leukemia cells in newborn NOD/SC1D/ β 2-microglobulinnull mice. *Leukemia*, 19:1384-1390, 2005
4. Imamura, R., Harada, M., et al., Mobilization of human lymphoid progenitors after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Immunol*, 175:2647-2654, 2005
5. Yoshimoto, G., Harada, M., et al., FLT3 mutations in normal karyotype acute myeloid leukemia in first complete remission treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 36:977-983, 2005
6. Kanda, Y., Kodera, Y., et al., Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11(11): 881-889. 2005.11
7. Atsuta, Y., Kodera, Y., et al., Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 37(3): 289-296. 2006.2.
8. Suzuki, R., Kodera, Y., et al., Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant*, 37(4): 425-431. 2006.2.
9. Imamura, M., Kodera, Y., et al., Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *International Journal of Hematology*, 83(2): 164-178. 2006.2.
10. Toubai, T., Kasai, M., et al., Long-term follow-up of a patient with idiopathic myelofibrosis associated with chromosome 11 and 13 abnormalities, *American Journal of Hematology*, 78:67-70, 2005
11. Toubai, T., Kasai, M., et al., Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia patients, *American Journal of Hematology*, 80: 181-187, 2005
12. Nakai, K., Kasai, M., et al., Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome, *Leukemia*, 19: 396-401, 2005
13. Kanda, Y., Kasai, M., et al., Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11:881-889, 2005.
14. Matsuoka, K.I., Tanimoto, M., et al., Fetal tolerance to maternal antigens improves the outcome of allogeneic bone marrow transplantation by a CD4+CD25+ T cell-dependent mechanism. *Blood*, 107:404-409, 2006.

15. Teshima, T., Tanimoto, M., et al., Impact of human leukocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. *Br J Haematol*, 130:575-587, 2005.
16. Hashimoto, D., Tanimoto, M., et al., Stimulation of host NKT cells by synthetic glycolipid regulates acute graft-versus-host disease by inducing Th2 polarization of donor T cells. *J Immunol*, 174:551-556, 2005.
17. Shi J., Tanimoto, M., et al., Activated human umbilical cord blood dendritic cells kill tumor cells without damaging normal hematological progenitor cells. *Cancer Sci*, 96:127-133, 2005.
18. Kondo, E., Tanimoto, M., et al., Retroviral vector backbone immunogenicity: Identification of cytotoxic T cell epitopes in retroviral vector packaging sequences. *Gene Therapy*, 12:252-258, 2005.
19. Sakai, M., Sakamaki, H., et al., Meningeal hematopoiesis following radiation myelitis in a hematopoietic stem-cell transplant recipient. *Am J Hematol*, 79(4):291-293, 2005
20. Kojima, R., Sakamaki, H., et al., Chest computed tomography of late invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11(7):506-511, 2005
21. Yanada, M., Sakamaki, H., et al., Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, 36(10):867-872, 2005
22. Kojima, R., Sakamaki, H., et al., Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies aged between 50 and 59 years. *Bone Marrow Transplant*, 36(8):667-674, 2005
23. Kanda, Y., Sakamaki, H., et al., Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11(11):881-889, 2005
24. Miyawaki, S., Sakamaki, H., et al., A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. *Cancer*, 15;104(12):2726-2734, 2005
25. Kobayashi, T., Sakamaki, H., et al., Granulocyte colony-stimulating factor-primed donor lymphocyte infusion after salvage chemotherapy for treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 82(1):79-81, 2005
26. Sakai, M., Sakamaki, H., et al., Cytogenetic abnormalities without evidence of relapse after treatment with imatinib and stem cell transplantation in a patient with Ph-positive ALL. *Int J Hematol*, 81(2):171-173, 2005
27. Cheng, H., Sakamaki, H., Busulfan and melphalan as a conditioning regimen for second peripheral blood stem cell transplantation in relapsed acute lymphoblastic leukemia after initial transplantation with total-body irradiation. *Haema*, 81: 83-90, 2005.
28. Sakai M, Sakamaki H, et al., Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic transplantation increases the risk of hepatic veno-occlusive disease and death: a retrospective analysis of 440 cases at a single center. *Haema*. In press
29. Kanda, Y., Hiraoka, A., et al., Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. *BMT*, 11;881-889, 2005
30. Mitsui, H., Hiraoka, A., et al., A novel chromosomal abnormality, t(6;10)(q27;q22), found in a polycythemic potential donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 82; 72-74, 2005
31. Imai, Y., Hiraoka, A., et al., Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34+ progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of Japanese phase II study. *Bone Marrow Transplant*, 35 479-487, 2005
32. Isomura H., Stinaski, N, et al., Two Sp1/Sp3 binding

- sites in the major immediate-early proximal enhancer of human cytomegalovirus have a significant role in viral replication. *J Virol*, 79(15):9597-607,2005
33. Shirata, N., Isomura, H., et al., Activation of ataxia telangiectasia-mutated DNA damage checkpoint signal transduction elicited by herpes simplex virus infection. *J Biol Chem*, 6;280(34):30336-30341,2005
34. Daikoku, T., Isomura, H., et al., Architecture of replication compartments formed during Epstein-Barr virus lytic replication. *J Virol*, 79(6):3409-18,2005
35. Goyama, S., Kanda, Y. Clinical significance of peripheral blood erythroblastosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, 45:2439-2443,2004
36. Hori, A., Kanda, Y., A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*, 79:372-374,2005
37. Kanda, Y., Graft-versus-tumor effect against advanced pancreatic cancer after allogeneic reduced-intensity stem cell transplantation. *Transplantation*, 79:821-827,2005
38. Kanda, Y., In vivo alemtuzumab enables haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*, 79:1351-1357,2005
39. Nakai, K., Kanda, Y., Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 19:396-401,2005
40. Kanda, Y., Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11:881-889, 2005
41. Oshima, K., Kanda, Y., Cardiac complications after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. *Bone Marrow Transplantation*, 36:821-824, 2005
42. Asano-Mori, Y., Kanda, Y., High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 36:813-819, 2005
43. Koyama, M., Kawa, K., et al., Successful treatment of JMML with related bone marrow transplantation after reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, 36: 453-454, 2005.
44. Oshimi, K., Kawa, K., et al., NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology*, 10: 237-245, 2005.
45. Koyama, M., Kawa, K., et al., Cytotoxic chemotherapy successfully induces durable complete remission in 2 patients with mosquito allergy resulting from Epstein-Barr virus-associated T/NK cell lymphoproliferative disease. *Int. J. Hematol*, 82: 437-440, 2005.
46. A, Chizuka, S. Mori., et al., Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 35: 577-82.2005
47. Y. Kishi, S. Mori., et al., Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of post-transplant hemophagocytic syndrome. *Bone Marrow Transplant*, 35: 415-7.2005
48. K. Kobayashi, S. Mori., et al., Fulminant septicemia caused by *Bacillus cereus* following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Haematologica*, 90: ECR06.2005
49. K. Kobayashi, S. Mori., et al., Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. *Br J Haematol*, 129: 795-802.2005
50. R. Kojima, S. Mori., et al., Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies aged between 50 and 59 years. *Bone Marrow Transplant*, 36: 667-74.2005
51. R. Kojima, S. Mori., et al., Chest computed tomography of late invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11: 506-11.2005
- 日本語論文
1. 小寺良尚:特集 造血幹細胞移植:診断と治療の進歩 I.造血幹細胞移植の現状 1.骨髄バンクと非血縁者間骨髄移植 日本内科学雑誌

- 94(7):4-10,2005
2. 稲本賢弘、小寺良尚 他:50 歳以上の高齢者における fludarabine と melphalan (non-TBI, non-BU/CY)を用いた同種造血幹細胞移植の経験 臨床血液 47(1):9-15,2006
 3. 塩原信太郎：同種免疫反応としての graft-versus-leukemia(GVL)、IV最近のトピックス、日本内科学会雑誌 94 巻 7 号 81-85、2005
 4. 中条建也、塩原信太郎：慢性GVHD、日本臨床 63 巻 473-478、2005
 5. 宮脇修一、平岡諱ほか：急性骨髄性白血病(AML)191 例の臨床経過とWT1mRNAの発現量－全国 23 施設による共同研究。臨床血液 46(12):1279-1287,2005
 6. 平岡諱：造血幹細胞移植の適応と治療成績；慢性骨髄性白血病。日本内科学会雑誌 94; 1303-1308,2005
 7. 磯村寛樹、鶴見達也：ヘルペスウイルスの宿主特異性、日本臨床 in press
 8. 澤田明久、河 敬世、膠原病治療の新しい展開—造血幹細胞移植。小児科診療、68: 721-728, 2005.
 9. 河 敬世、慢性活動性EBウイルス感染症の治療法。血液フロンティア、15: 39-48, 2005.
 10. 河 敬世、Epstein-Barr(EB)ウイルス感染症の診断と治療。最新医学、60: 171-178, 2005.
 11. 河 敬世、血球貪食症候群の診断と治療。臨床血液、46: 418-423, 2005.