

<特集「『難病』診療の最前線②」>

難治性血液腫瘍診療の最前線

島崎 千尋, 堀池 重夫, 谷脇 雅史

京都府立医科大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学*

Recent advances in the treatment of hematological malignancies

Chihiro Shimazaki, Shigeo Horiike and Masafumi Taniwaki

Department of Hematology and Oncology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

近年, 分子生物学的解析方法の進歩に伴い造血器腫瘍の病態解析が進み, これらの知見に基づいたいわゆる分子標的薬の開発が急速に進んでいる. 分子標的薬は腫瘍細胞に発現する分子を標的としたモノクローナル抗体と分子量の小さい低分子化合物に大別される. 前者の例としてB細胞性非ホジキンリンパ腫に対するCD20抗体であるrituximabがあり, 後者の例として慢性骨髄性白血病に対するtyrosine kinase阻害剤であるimatinibや急性前骨髄球性白血病に対する*all-trans* retinoic acidがある. 本稿では難治性血液疾患に対する分子標的治療開発の中で特筆すべき成果のみられた新規薬剤を中心に治療の進歩を紹介する.

キーワード: 白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 分子標的薬, モノクローナル抗体.

Abstract

Recent advances in the technology of molecular biology have demonstrated the molecular mechanisms in the pathogenesis of hematological malignancies such as leukemia, malignant lymphoma and multiple myeloma. Based on these findings, the new type of drugs which targeted the molecules important in cellular proliferation, survival and apoptosis, have been developed. These molecular targeted drugs are divided into two groups. One is a monoclonal antibody which targets the molecules expressed on the cell surface of tumor cells, and the other is a small molecule which inhibits the molecules important for cell survival. The representative of the former is rituximab; a monoclonal antibody against CD20 antigen expressed on B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and those of the latter are imatinib which inhibits the ABL kinase in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia, and *all-trans* retinoic acid, which induces the differentiation of leukemic cells in acute promyelocytic leukemia. These drugs have dramatically improved the prognosis of these diseases. In this review, we introduce the recent advances in the treatment of hematological malignancies especially based on the newly developed molecular targeted drugs.

Key Words: Leukemia, Malignant lymphoma, Multiple myeloma, Molecular targeted drug, Monoclonal antibody.

はじめに

近年の造血器腫瘍に対する治療の進歩には目を見張るものがある。特に分子生物学的解析方法の進歩に伴い造血器腫瘍の病態解析が進み、これらの知見に基づいたいわゆる分子標的薬の開発が急速に進んでいる。分子標的薬は腫瘍細胞に発現する分子を標的としたモノクローナル抗体とシグナル伝達阻害剤に代表される分子量の小さな低分子化合物に大別される。抗体医薬の最大の成果はB細胞性リンパ腫に対する抗CD20抗体である rituximab であり、低分子化合物には慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia: CML) に対する imatinib や急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) に対する *all-trans* retinoic acid (ATRA) がある。imatinib は ABL 蛋白の ATP 結合部位に特異的に結合するようコンピュータを用いた構造解析により合成された低分子化合物である。

本稿では難治性血液疾患に対する分子標的治

療開発の中で特筆すべき成果のみられた薬剤を中心に治療の進歩を紹介する (表1)。

慢性骨髄性白血病

CML は多能性造血幹細胞の形質転換によって起こる腫瘍性疾患であり、t(9;22)(q34;q11) (Ph 染色体) を認めることが特徴である。この染色体異常により9番染色体の BCR と22番染色体の ABL との融合遺伝子が形成される。その結果、高い tyrosine kinase (TK) 活性を有する異常蛋白 BCR-ABL が形成され、これが CML 発症の直接的な原因となっている。

本症に対して以前は interferon- α (IFN) が使用され、5年生存率は60%前後、Ph 染色体が検出されなくなる細胞遺伝学的完全寛解 (complete cytogenetic response: CCyR) は10~15%にとどまっていた。しかし、1998年にBCR-ABLのATP結合部位を標的としたTK阻害薬である imatinib が開発され、本症の治療法と予後は一変した。未治療 CML を対象とした imatinib と

表1 本稿で紹介した新規薬剤

対象疾患	薬剤名	薬剤の種類	特徴	標的分子 (分子標的薬の場合)	本邦での 開発状況
慢性骨髄性 白血病	imatinib	低分子化合物	ABLキナーゼ阻害剤	ABL, PDGF-R, C-kit	承認
	nilotinib	低分子化合物	ABLキナーゼ阻害剤	ABL, PDGF-R, C-kit	承認申請中
	dasatinib	低分子化合物	SRC/ABLキナーゼ 阻害剤	SRC, ABL	承認申請中
	bosutinib	低分子化合物	SRC/ABLキナーゼ 阻害剤	SRC, ABL	臨床試験中
	MK-0457	低分子化合物	オーロラキナーゼ 阻害剤	オーロラキナーゼ	臨床試験中
急性骨髄性 白血病	gemtuzumab	抗体	calicheamicin抱合	CD33	承認
	ozogamicin		抗CD33抗体		
急性前骨髄 球性白血病	<i>all-trans</i> retinoic acid	低分子化合物	ビタミンA誘導体	PML/RAR α	承認
	tamibarotene	低分子化合物	合成レチノイド	PML/RAR α	承認
	arsenic trioxide	低分子化合物		PML/RAR α	承認
急性リンパ性 白血病	imatinib	低分子化合物	ABLキナーゼ阻害剤	ABL, PDGF-R, C-kit	承認
	nelarabine	化学療法剤	deoxyguanosine誘導体		承認
悪性リンパ腫	rituximab	抗体	抗CD20キメラ抗体	CD20	承認
	ibrutinomab	抗体	90Y標識抗CD20	CD20	承認
	tiuxetan		マウス抗体		
	tositumomab	抗体	131I標識抗CD20	CD20	なし
			マウス抗体		
多発性骨髄腫	bendamustine	化学療法剤	アルキル化剤		臨床試験中
	thalidomide	低分子化合物	immunomodulatory drug		承認申請中
	lenalidomide	低分子化合物	immunomodulatory drug		臨床試験中
	bortezomib	低分子化合物	プロテアソーム阻害剤	プロテアソーム	承認

IFN+cytarabine との無作為比較試験 (IRIS 試験) では, imatinib 群が血液学的完全寛解 (complete hematologic response: CHR) 96%, CCyR 68% といずれにおいても優れ, 第一選択薬として確立されるにいった¹⁾. IFN 群の多くは imatinib 群に crossover され, 毎年その治療成績が更新されている. 2007 年の米国血液学会では 6 年後の移行期 (accelerated phase: AP)/急性期 (blast crisis: BC) への進行のない無進行生存率は 93%, 無イベント生存率は 83%, 全生存率は 88%, CCyR は 82%, 6 年目の AP/BC への進行は 0% と報告された (図 1).

一方, 6 年間で imatinib 群の 34% の症例で投与が中止された. そのうち 5% は副作用によるもので, 14% が効果不十分によるものであった. imatinib 耐性化の機序として①BCR-ABL 遺伝子産物の増幅, ②ABL キナーゼドメインの遺伝子変異, ③BCR-ABL 遺伝子非依存性クローンの出現が知られているが, とくに②については詳細な解析が行われている. 変異の頻度の高い領域として, P-loop 領域 (ATP 結合部位),

imatinib 結合領域, activation loop 領域がある. なかでも T315I 変異は後述する第二世代の TK 阻害薬にも耐性を示す.

第二世代の TK 阻害薬として ABL キナーゼ阻害薬 (nilotinib, INNO-406), SRC family キナーゼ阻害薬 (dasatinib, bosutinib), オーロラキナーゼ阻害薬 (MK-0457) がある (図 2). 本邦では nilotinib, dasatinib の臨床試験が終了し, bosutinib, MK-0457 の臨床試験が進行中である.

nilotinib は imatinib の誘導体であり, BCR-ABL に対する親和性は imatinib の 30 倍であり, imatinib 耐性あるいは不耐用の 321 例に対する効果は CHR 77%, CCyR 41%, 18 ヶ月後の生存率 91% であった. dasatinib は SRC family キナーゼと ABL キナーゼを同時に阻害する dual inhibitor である. imatinib 耐性あるいは不耐用の症例を対象とした試験では 2 年無進行生存率は不耐用例で 94%, 耐性例で 75% であった. bosutinib は dasatinib と同様 SRC/ABL dual inhibitor である. imatinib でみられる PDGF-R,

IRIS試験6年目の中間報告

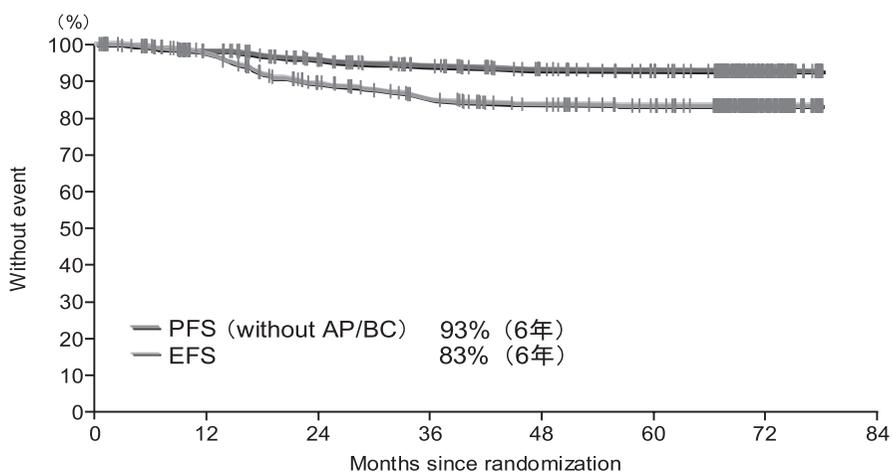


図 1 IRIS 試験 6 年目の中間報告
治療開始後 6 年目の時点での移行期, 急性期への進行のない無進行生存率は 93%, 無イベント生存率は 83% であった.
PFS: 無進行生存率, EFS: 無イベント生存率

BCR-ABL kinase 阻害剤の比較

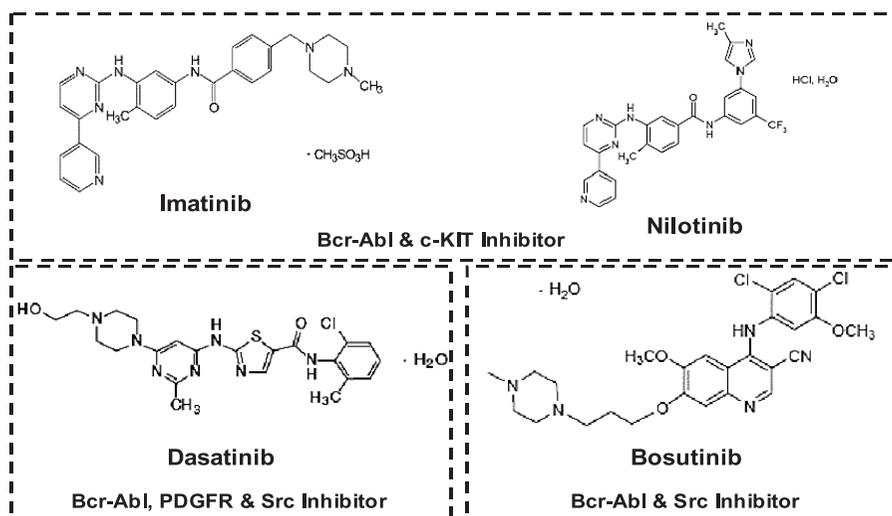


図2 BCR-ABL kinase 阻害剤の比較
 nilotinib は imatinib の誘導体である。dasatinib, bosutinib は SRC/ABL dual inhibitor であるが, bosutinib は c-kit, PDGF-R を抑制しない。

c-kit の抑制はなく, かつ imatinib 耐性例にも有効性が示されている。しかし, これらの薬剤は T315I 変異症例には無効である。一方, MK-0457 はオーロラキナーゼ阻害薬として発見されたが変異 BCR-ABL 蛋白にも結合し, T315I 変異に対しても強い阻害作用を示すことから期待されている。

従来 CML では 50 歳以下の若年者では早期に同種造血幹細胞移植を実施することが標準的治療であった。しかし, imatinib の登場により造血幹細胞移植の実施は激減した。長期観察により imatinib の有効性と安全性はますます確固たるものになってきた。しかし, 分子生物学的寛解例においても imatinib の中止により多くは再発し, CML の幹細胞が生存し続けることが明らかになった。治癒を得るためには同種移植の意義も忘れてはならない。

急性骨髄性白血病

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) では 80% の症例で完全寛解 (complete

remission: CR) が得られるものの再発があるために, その 5 年生存率は APL を除くと 30~40% にすぎない。同種造血幹細胞移植は予後中間群あるいは予後不良群の第一寛解期において絶対的適応と考えられるが一定のリスクを持つ治療法である。AML における新規薬剤として gemtuzumab ozogamicin (GO) が登場した。本剤はヒト化抗 CD33 抗体に抗がん剤である chaliceamicin を結合させた薬剤で, 白血病細胞に発現している CD33 抗原に特異的に結合した後, 細胞内に取り込まれ遊離した chaliceamicin 誘導体が DNA 二重らせんを切断することにより殺細胞効果を発揮する。わが国では再発・難治 AML に対し単剤での投与が認められ, その有効率は 30% 程度である。

急性前骨髄球性白血病

APL の大部分では, t(15;17)(q22;q12) に由来する PML-RAR α 融合遺伝子が形成される。RAR α はリガンドである retinoic acid に反応し血球の分化に関与し, PML は p53 や Rb などの

機能制御に関与する。PML-RAR α 融合遺伝子産物は PML および RAR α の機能を抑制する結果、細胞の分化障害が生じ APL が発症する。RAR α は RXR とヘテロ二量体を形成している。ATRA は PML-RAR α -RXR 複合体から corepressor を解離させ代わりに coactivator をリクルートすることにより転写の抑制を解除し白血病細胞の分化を誘導する。ATRA を用いた寛解導入により JALSG-APL97 における CR 率は 94% に達し寛解例の 6 年無再発生存率は 68.5%、6 年生存率は 83.9% に達している²⁾。化学療法単独で行われた JALSG-AML89 における 6 年無再発生存率が 45% であることを考えると画期的な成績といえる。APL に対しては ATRA 以外に tamibarotene (AM80)、亜ヒ酸 (arsenic trioxide: ATO) が導入された。AM80 は日本で開発された合成レチノイドのひとつで ATRA と比較し細胞内レチノイン酸結合蛋白に対する親和性が低く、3~5 倍強力な分化誘導作用を有している。第 II 相試験では ATRA 治療後の再発例に対する CR 率は 61.8% であった。ATO は高濃度では caspase pathway の活性化を介してアポトーシスを誘導し、低濃度では sumoyl 化を通じて PML-RAR α の分解を誘導する。再発 APL における CR 率は 80~90% に達し、第一選択薬と考えられる。再寛解後は ATO による地固め療法を行い、ドナーがいれば同種移植を行う。ATO 不応例では前述の GO が有効である。APL に対する ATRA 療法は分子標的治療の先駆けとなった治療法である。

急性リンパ性白血病

成人の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) の CR 率は 80% をこえたが 5 年生存率は 30% 前後にとどまっていた。特に成人 ALL の 30% にみられる Ph-ALL は予後不良であり、5 年生存率は 10% 以下であった。ところが imatinib の導入により Ph-ALL の予後は大きく改善されつつある。わが国の JALSG による 80 例の成績によれば、CR 率は 96%、1 年無イベント生存率、全生存率はそれぞれ 60%、76% であり、これまでの化学療法の成績

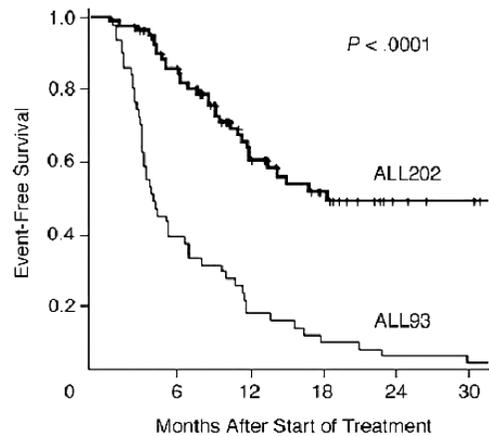


図3 Ph-ALL に対する imatinib を含む化学療法の効果
Imatinib を含む化学療法 (JALSG-ALL202) は予後不良であった Ph-ALL の成績 (JALSG-ALL93) を著しく改善させた。

と比較し格段にすぐれていた³⁾(図3)。今後の長期成績の結果が期待される。さらに dasatinib や nilotinib などの新規 TK 阻害薬が導入されればより一層の進展がみられるであろう。一方、T-ALL に対しては deoxyguanosine の誘導体である nelarabine が承認された。再発・難治例を対象とした第 II 相試験では 18% に CR が得られ、治療抵抗例における新しい治療選択肢になることが期待されている。

悪性リンパ腫

悪性リンパ腫のなかで、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は本邦でもっとも多い病型である。DLBCL は CD20 抗原を発現しており、これを標的とした rituximab は抗体療法の最初の成功例である。rituximab はマウスの抗ヒト CD20 抗体可変部位とヒト Ig 定常部位とを結合させたキメラ抗体で、補体依存性細胞障害活性と抗体依存性細胞障害活性を併せ持つ。Rituximab と CHOP 療法との併用 (R-CHOP) は進行期 DLBCL の標準的治療となっている⁴⁾。一方、近年増加傾向にあるろ胞性リンパ腫においても R-CHOP の CHOP に対する優越性が示された。しかし、rituximab 耐性の症例も存在し、その機序として抗体濃度の不足、腫瘍細胞への到達不十分、effector cell の数や機能の低下

が指摘されている。これらの耐性克服を目的として放射性免疫療法が開発されている。

Ibritumomab tiuxetan はマウス抗 CD20 抗体 (ibritumomab) に yttrium-90 (^{90}Y) を結合した薬剤である。 ^{90}Y は β 線のみを放出し、半減期は 2.7 日、そのエネルギーは 2.3 MeV で到達長は 5.3 mm であり体外に照出しないため外来での治療が可能である (図 4)。本剤は再発・難治性低悪性度リンパ腫を対象とした rituximab との第Ⅲ相試験で有意に優れていることが報告された⁵⁾。一方、tositumomab はマウス抗 CD20 抗体 (B1) に iodine-131 (^{131}I) を結合した薬剤である。 β 線とともに γ 線も放出することからガンマカメラで症例ごとの投与量を決定することが可能であるが、使用にあたっては放射線を遮蔽できる施設が必要である。 β 線エネルギーは 0.6 MeV、到達長は 0.8 mm である (図 4)。放射線標識していない B1 抗体との比較試験で有用性が確認され、その効果は進行期ろ胞性リンパ

腫初発例において単剤で奏効率 95%、CR 率 75% である。

bendamustine は旧東ドイツで開発された化学療法剤であり、nitrogen mustard group に属しアルキル化剤としての特徴と purine analog の特徴を併せ持つ。慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、骨髄腫で有効性が示されている。rituximab 抵抗性低悪性度リンパ腫に対する臨床試験では CR 率 33%、奏効率 76% であった。rituximab との併用により難治性リンパ腫であるマンツル細胞リンパ腫で 50% の CR が得られ、非血液毒性が少ないことから今後リンパ腫治療の中心的薬剤となることが期待されている。

多発性骨髄腫

多発性骨髄腫に対する治療の歴史でひとつのブレイクスルーは 1980 年代後半に導入された自家造血幹細胞移植であった。これにより 65 歳未満の若年者においては 30~40% に CR が得られ、平均生存期間が 4~5 年となった。さらに近年は thalidomide (THAL), lenalidomide (LEN), bortezomib (BOR) といった新規薬剤が導入されその予後は大きく改善しつつある。これらの薬剤は骨髄微小環境に作用し、骨髄腫細胞に直接的にアポトーシスを誘導するほか、骨髄腫細胞のストローマ細胞接着阻害、ストローマ細胞からのサイトカイン産生抑制、血管新生抑制などの機序で作用する (図 5)。THAL は 1950 年代には睡眠剤として開発されたがその催奇形性のため市場から消えた。しかし、その血管新生抑制作用が注目され、骨髄腫に対する有効性が確認された⁶⁾。再発・難治例において単剤で 30%、dexamethasone (DEX) との併用において 50% の有効率が報告されている。海外では本剤は未治療例にも使用され、MP (melphalan, prednisolone) との併用 (MPT) は 65 歳以上の高齢者の第一選択となり、CR 率 28%、奏効率 80% と画期的な成績が報告されている⁷⁾。LEN は THAL の誘導体であり、THAL でみられる眠気、便秘、神経毒性などの非血液毒性が少ない。THAL 抵抗例にも有効であり本邦においても臨

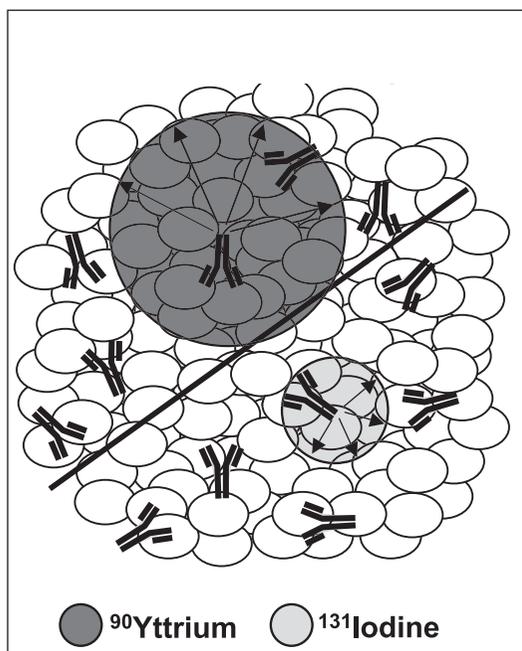


図 4 Ibritumomab tiuxetan と tositumomab の β 線到達長

Ibritumomab tiuxetan による yttrium-90 (^{90}Y) の到達長は 5.3 mm であり、iodine-131 (^{131}I) の到達長 0.8 mm より長く、より効果的である。

骨髓腫に対する新規薬剤の作用機序

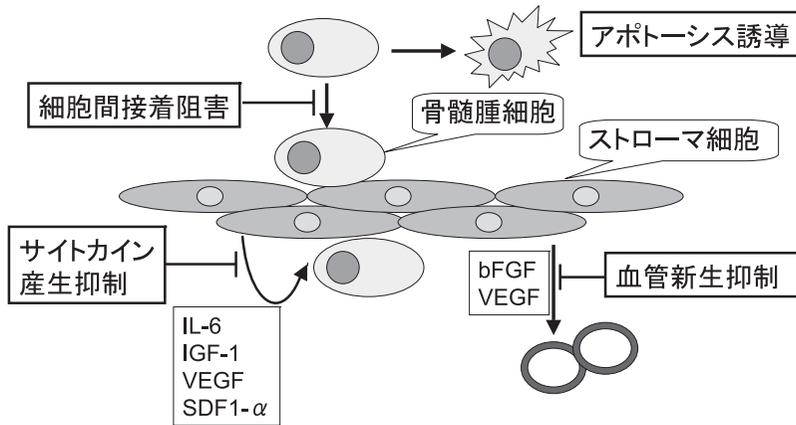


図5 骨髓腫に対する新規薬剤の作用機序

Thalidomide, lenalidomide, bortezomib は骨髓微小環境に作用し、骨髓腫細胞に直接的にアポトーシスを誘導する作用のほかに、骨髓腫細胞のストローマ細胞への接着阻害、ストローマ細胞からのサイトカイン産生抑制、血管新生阻害などの機序を介して殺細胞効果を発揮する。

床試験中である⁸⁾。BOR ははじめてのプロテアソーム阻害剤である。THAL 同様、再発・難治例で33%の有効率、DEXとの併用で50%の奏効率が報告されている⁹⁾。両薬剤とも海外では65歳未満の若年者における自家末梢血幹細胞移植時の寛解導入療法として第Ⅲ相試験が進行中であり、BOR/DEX, BOR/THAL/DEX, LEN/少量DEXなどの有用性が確立されつつある。したがって、これまでの標準的寛解導入療法であるVAD (vincristine, doxorubicin, DEX) は海外ではすでに過去のものとなりつつある。これら新規薬剤による寛解導入によりCR率は20~35%、移植後のCR率は40~60%、VGPR以上の有効率は60%と画期的な成績が報告されて

いる。これら以外にも多くの薬剤が臨床試験中であり、これら分子標的薬の組み合わせによりさらにその予後が改善されることが期待される。

おわりに

造血管腫瘍の治療は従来の化学療法剤の開発から分子標的薬剤の開発へと大きくシフトしてきた。これにより難治性と考えられていた腫瘍の一部において大きな進展がみられ、治療戦略が大きく変化しつつある。今後も病態の解明とそれに基づく治療法開発の努力により造血管腫瘍の治癒が得られる時代が来ることを願ってやまない。

文 献

- 1) Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) study group. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alpha plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1423-1432.
- 2) Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR

- alpha transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* 2007; 110: 59-66.
- 3) Yanada M, Takauchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460-466.
 - 4) Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
 - 5) Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463.
 - 6) Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571.
 - 7) Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomized controlled trials. *Lancet* 2006; 367: 825-831.
 - 8) Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-2132.
 - 9) Richardson PR, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-2498.

著者プロフィール



島崎 千尋 Chihiro Shimazaki

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学 講師

略 歴：1977年3月 京都府立医科大学医学部卒業
 1977年5月 京都府立医科大学第二内科研修医
 1979年4月 国立舞鶴病院内科医員
 1984年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程修了
 1984年4月 京都府立医科大学臨床検査部助手
 1985年7月 米国スローンケタリング癌研究所 research fellow
 1987年10月 京都府立医科大学第二内科助手
 1995年4月 京都府立医科大学第二内科講師
 1999年12月 京都府立医科大学附属病院化学療法部副部長
 2007年4月～現職

専門分野：血液内科学，造血幹細胞移植

主な業績：1. Shimazaki C, Ochiai N, Uchida R, Okano A, Fuchida S, Ashihara E, Inaba T, Fujita N, Maruya E, Nakagawa M. Non-T-cell depleted HLA haploidentical stem cell transplantation in advanced hematological malignancies based on the feto-maternal microchimerism. *Blood* 2003; 101: 3334-3336.
 2. Ochiai N, Uchida R, Fuchida S, Okano A, Okamoto M, Ashihara E, Inaba T, Fujita N, Matsubara H, Shimazaki C. Effect of farnesyl transferase inhibitor R115777 on the growth of fresh and cloned myeloma cells in vitro. *Blood* 2003; 102: 3349-3353.
 3. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, Ashihara E, Inaba T, Takenaka H, Katoh N, Kishimoto S, Shimazaki C. Rituximab is effective for sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* 2006; 20: 172-173.
 4. Uchida R, Ashihara E, Sato K, Kimura S, Kuroda J, Takeuchi M, Kawata E, Taniguchi K, Okamoto M, Shimura K, Kiyono Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Maekawa T. Gamma/delta T cells kill myeloma cell by sensing mevalonate metabolites and ICAM-1 molecules on cell surface. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 613-618.
 5. Shimura K, Ashihara E, Shimazaki C, Matsunaga S, Taniguchi K, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kimura S, Matsubara H, Taniwaki M, Maekawa T. Circulating endothelial progenitor cells decreased in patients with sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 426-437.