

テーマ I 1) - ② 難治性感染症に対する活性化 CD4T 細胞輸注療法

東京医科歯科大学医学部附属病院・総合診療部 森尾友宏  
 東京医科歯科大学難治疾患研究所・ウイルス感染学分野 清水則夫

1. 27 例の難治性感染症に対し活性化自己 T 細胞輸注療法を行い、慢性 EBV 感染症、CMV 感染症に効果を認めた。
2. 輸注後に B 細胞数が増加したり、NK 活性が増強したりするような症例も認められる。活性化自己 T 細胞輸注の作用機序の詳細は不明であるが、予想される CTL 活性の誘導だけではなく、複数以上の作用により、効果を示している可能性を示唆している。
3. 19 例の造血幹細胞移植後日和見感染症に対し、ドナー CD4 輸注療法を行った。特に CMV 感染症には有効であるとの印象がある。
4. 副作用は軽微で、GVHD の増悪を認めた症例はなかった。
5. 全身性感染症を起こしている患者 2 例では、輸注により SIRS を発症したが、mPSL パルス療法などで軽快した。
6. CMV 感染症患者 10 名において、UL54 (DNA polymerase), UL97 (Thymidine kinase) 領域の塩基配列決定、DHPG, FCV に対する IC50 を検討したが、3 例において薬剤耐性が認められた。特に DHPG (FCV) 長期投与例 (1.5 ヶ月以上) において薬剤耐性が多かったが、1 ヶ月以内の使用にも関わらず、耐性ウイルスが検出される例もあり、今後注意が必要である。
7. そのような薬剤抵抗性 CMV 感染症に対して、活性化 T 細胞輸注療法は有効であり、今後薬剤抵抗性 CMV 感染症に対する治療の有力な手段となると期待される。

(1) CAEBV、免疫不全症に合併する難治性感染症に対する活性化自己 T 細胞輸注療法

感染症	原疾患	小計	有効
EBV 感染症	CAEBV 12, 免疫不全に伴う 1	13	8
CMV 感染症	先天性免疫不全症 4、AIDS 1、NHL 1	6	5
P. carinii 感染症	先天性免疫不全症 2	2	1
Candida 感染症	先天性免疫不全症 2	2	1
Adenovirus 感染症	先天性免疫不全症 1	1	0
Cryptosporidium 感染症	先天性免疫不全症 1	1	0
反復性感染症	先天性免疫不全症 1	1	1
JC virus 感染症	AIDS 1	1	1
合計		27	17

(II) 造血幹細胞移植後の難治性感染症に対する活性化ドナーT細胞輸注療法 (内訳)

感染症	原疾患					幹細胞移植			
	ALL	AML	AA	ID	OT	CST	UR	R	HPL
CMV 感染症	2	2	1	4	2	6	3		2
Adenovirus 感染症	1	1		1		1		2	
RSV 感染症			1					1	
EBV 感染症(予防)					3		1	2	
Coxsackie virus 感染症				1		1			
合計	3	3	2	6	5	8	4	5	2

(III) 造血幹細胞移植後の難治性感染症に対する活性化ドナーT細胞輸注療法 (効果)

感染症	症例数	有効
CMV 感染症	11	5/5
Adenovirus 感染症	3	1/2
RSV 感染症	1	0/1
EBV 感染症(予防)	3	?
Coxsackie virus 感染症	1	1/1
合計	19	7/9

(IV) 造血幹細胞移植後の難治性感染症に対する活性化ドナーT細胞輸注療法 (輸注量・副作用)

輸注細胞数 (/kg)	回数	移植後 GVHD	輸注後 GVHD	副作用
$1 \times 10^7$	1	III	I	なし
$5 \times 10^5$	1	II	0	なし
$2 \times 10^7$	1	III	0	なし
$5 \times 10^6$	1		0	なし
?	2		0	なし
$2.5 \times 10^6$	1	0	0	なし
$5 \times 10^6$	1	III	0	なし
$5 \times 10^5$	>10	I	0	なし
$5 \times 10^{5-7}$	>20	I	0	SIRS CMV 全身感染症
?				SIRS Adeno "

## 「同種造血幹細胞移植後の再発に対して活性化CD4リンパ球輸注を施行したAMLの3例」

名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科 加藤剛二、日高啓量、前田尚子、松山孝治  
 感染症細胞治療研究会 山本興太郎、関根暉彬

### 症例1, 15歳 男、AML M2

現病歴 1997年10月22日AML発症

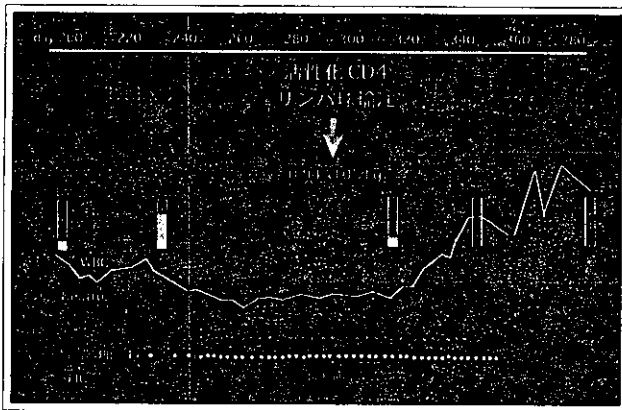
末梢血 WBC 1900/mm<sup>3</sup> (blast 39%), Hb 8.4g/dl, Plt 3.3 x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, 骨髓blast 85%, FAB M2、染色体46, XY, ANLL91にて治療開始しoff therapyとしたが9ヶ月後再発し寛解に到らず造血幹細胞移植目的に当科紹介入院。

#### 骨髄移植

- HLA 患者 A24, B35, 62, Cw3, DR 9,10  
ドナー (母) A11, 24, B35, 62, Cw3, DR 4,10
- 前処置 BU+L-PAM+TBI+ ATG 3. GVHD予防 MTX+FK506
- 移植 平成12年1月13日、血型一致の母より3.60x10<sup>8</sup>/kgのBMを採取して移植。
- 移植後経過 GVHD(-)、特記すべき合併症なしday194に骨髄再発

#### 活性化CD4リンパ球輸注

- 細胞培養及び輸注  
母より末梢血50ml採取し感染症細胞治療研究会に活性化CD4リンパ球の培養を依頼。day293に0.94x10<sup>7</sup>/kgの細胞を輸注。
- 輸注後の血液学的変化  
末梢血：輸注後29日より好中球が上昇、その後網状球、血小板も上昇。  
骨髓：輸注後23日の大型の半球様細胞が増加し芽球は10%に減少。50日目の骨髓にて寛解が確認され、同日のFISHでXYは1.9%に減少。
- 合併症  
心膜炎：輸注後約30日頃より心拡大あり、エコーにて心嚢水の貯留が確認され穿刺にて軽快。  
GVHD：輸注後59日より水様性下痢が500ml/日みられ、腸管生検にて急性GVHDの病理診断。また黄疸及び皮疹（顔面、手掌、足底）も出現したがPrednisoloneにて改善。その後慢性GVHDが持続。



症例1. CD4-DLI後のキメリズム結果

CD4-DLI後の期間 (mo)	XX (%)	XY (%)	Blast (%)
-2	21.8	78.2	78
0			
0.7	93.9	9.1	10
2	95.1	4.0	0
7	97.5	0.2	0
12	99.8	0.0	0
14	98.8	0.8	0

### 症例2 AML(M7) 13歳 女性

- 発症：2000年5月AML発症、初診時白血球数6700/mm<sup>3</sup> (blast 39%), Hb 3.6g/dl, Plt. 49.2x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, 骨髓穿刺にてblast 62%、染色体46, XX、表面マーカー CD7, CD13, CD33, CD41, HLA-DR陽性
- 化学療法：000年7月よりJACLS AML 99 protocolにて化学療法開始、初回寛解導入にて寛解到達しその後3回の強化療法施行
- 骨髄移植：2001年1月19日 HLA一致同胞から骨髄移植施行、前処置 Busulfan+L-PAM、GVHD予防 MTX+Csa  
移植後はGVHD(-)で合併症もなし、day87 骨髄再発し同年5月再移植目的にて当科紹介入院

#### 入院後経過

- 5月8日 WBC50700/mm<sup>3</sup> (blast 81%), AraC, VCR, Pred, GMP 8日間施行  
 5月16日 肺炎  
 5月18日 骨髄ドナーよりDLI施行 (1.21x10<sup>8</sup>/kg) 顆粒球輸注2日間施行  
 5月25日 WBC73300/mm<sup>3</sup> (blast 85%), AraC 5日間施行  
 6月1日 活性化CD4リンパ球輸注施行 (1.73x10<sup>7</sup>/kg)  
 6月8日 WBC4900/mm<sup>3</sup> (blast 78%),  
 6月27日 WBC13500/mm<sup>3</sup> (blast 96%), AraC, THP-ADR 5日間施行  
 7月3日 活性化CD4リンパ球輸注施行 (9.20x10<sup>7</sup>/kg)  
 7月9日 WBC64700/mm<sup>3</sup> (blast 97%), AraC, VP16 3日間施行  
 7月16日 WBC1900/mm<sup>3</sup> (blast 97%), 肺炎悪化、顆粒球輸注継続  
 8月22日 非血縁者間骨髄移植施行

### 症例3 9歳女 AML(M4)

現病歴：1997年1月（4歳時）AML(M4)発症。

初診時検査所見 白血球数：50500/mm<sup>3</sup>、(blast 32%)、骨髄：blast 82.8%

マーカー：CD13, CD14, CD15, CD33, HLA-DR、染色体分析：t(6;11)(q27;q23)

化学療法：厚生省ANLL91共通プロトコル、寛解到達後強化療法2コース施行

#### 造血幹細胞移植(1)

移植種別：HLA一致同胞間骨髄移植、診断後5ヶ月の第一寛解期

前処置：BU+CY+TBI、GVHD予防：MTX+CsA

GVHD：acute GVHD skin I度、chronic GVHD (-)

再発：移植後15ヶ月で骨髄再発

#### 造血幹細胞移植(2)

移植種別：HLA一致同胞間末梢血幹細胞移植、再発後8ヶ月

前処置：BU+CY、GVHD予防：MTX+CsA

GVHD：acute GVHD (-)、chronic GVHD (-)

DLI：2回施行(day47 6.8x10<sup>6</sup>/kg, day83 7.2x10<sup>7</sup>/kg)、DLI施行後 acute GVHD III度、Pred.で軽快

再発：移植後24ヶ月(2001年7月)骨髄再発

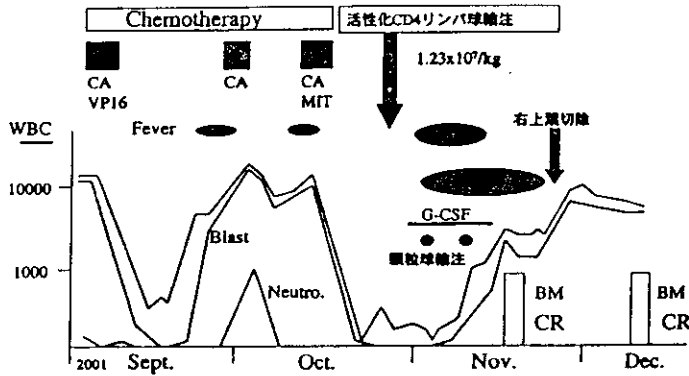
DLI：2回施行(再発後day4 7.2x10<sup>6</sup>/kg, day14 7.2x10<sup>7</sup>/kg)、血液学的改善なく当科紹介入院

#### 活性化CD4リンパ球輸注

- 投与方法
1. ドナー：HLA一致同胞(骨髄及び末梢血幹細胞のドナー)
  2. 投与細胞数：1.23x10<sup>7</sup>/kg(凍結細胞を解凍)
  3. 投与時期：化学療法終了後5日目(WBC 500/mm<sup>3</sup>、Lymph. 100%)
  4. 投与前の化学療法：AraC 3g/m<sup>2</sup> x2/d x3d, MIT 5mg/m<sup>2</sup>/d x2d

- 結果
1. 血液学的回復：好中球(>500/mm<sup>3</sup>) 投与後21日  
網状球(>1%) 投与後30日  
血小板数(>20000/mm<sup>3</sup>) 投与後49日
  2. 骨髄の寛解確認：投与後25日に血液学的寛解を確認
  3. 微小残存腫瘍：投与後25日のt(6;11)のMRDは再発時1に対し0.025と低値
  4. キメリズム：投与後25日の骨髄で90%以上ドナータイプ(STR)

### S.K. 9yo. F AML (M4)



### 活性化CD4リンパ球輸注を施行した3症例の概要

症例	症例1	症例2	症例3	
診断	AML M2	AML M7	AML (M4)	
染色体	46, XY	46, XX	50, XX, t(6;11), etc.	
造血幹細胞移植			1回(BMT)	2回(PBSCT)
ドナー	HLA不一致母	HLA一致同胞	HLA一致同胞	HLA一致同胞
前処置	BU, L-PAM, TBI, ATG	BU, L-PAM	BU, CY, TBI	BU, CY
GVHD	なし	なし	I度	III度(DLI後)
再発後のDLI施行回数	3回	1回	なし	4回
活性化CD4リンパ球輸注				
施行回数	1回	2回	-	3回
輸注細胞数(x10e7/kg)	0.94	1.73, 9.2	-	1.23, 0.47, 3.28
合併症	心臓炎 急性、慢性GVHD	なし	-	なし
転帰	寛解到達 CCR 15mo	非寛解 UR-BMT後死亡	再発 2nd SCT施行	寛解後再発?

厚生省科学研究ヒトゲノム・再生医療研究事業『造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究』班。平成 14 年 2 月 15 日 研究協力員：塩原信太郎・佐藤英洋・安江静香（金沢大学輸血部）、近藤静佳・加藤留美（同保健学科）、近藤恭夫・高見昭明・中尾真二（同・院・医学系研究科・細胞移植学）

『マイナー組織適合抗原の不一致と抗白血病効果：CD62L の不一致と再発率の検討』

マイナー組織適合抗原（以下 mHa と略す）は HLA 以外の同種多型性を示す組織適合抗原で、HLA 適合ドナーからの移植例において同種免疫反応を惹起する抗原系の総称である。mHa の発現は HLA に拘束され、かつ組織によって発現の程度が異っているため、ドナーとホストの間で不一致の mHa の数や種類によって移植片対宿主病（以下 GVHD と略す）の程度や傷害臓器の種類が異なる可能性がある。オランダの Goulmy らによって最も詳細に研究されている HA-1 は HLA-A2 (0201) に拘束的で、GVH 方向に不一致の患者では GVHD 発症率が高いことが報告されている<sup>1, 2)</sup>。わが国では京都赤十字血液センター(現 HLA 研究所)の佐治・丸屋らが、血小板や白血球の接着分子の多型性が GVHD に関与していることを報告している<sup>3)</sup>。

最近、この mHa の不一致が graft-versus-leukemia (GVL) GVL 効果の発現にも重要であることが報告されている<sup>4, 5)</sup>。金沢大学で骨髄移植を受け長期生存中の 40 例について、現在検討できる 10 種類の mHa を検討したところ、mHa 不一致のドナーから移植を受けた例は一致ドナーからの移植例に比べて再発例が少ない傾向が認められた（塩原ら、第 24 回造血細胞移植学会で発表）。そこで、どの mHa の不適合が GVL 効果に影響を及ぼしているかを検討した。【方法】方法は佐治・丸屋らの方法に準じ、爪と末梢単核球からそれぞれをホスト由来、ドナー由来として DNA を抽出し、PCR-RFLP 法で多型性を検討した。H-Y はドナーとホストの性別と HLA 型によって決定した。臨床症状はカルテから得た。

【結果】

- (1) 検査で決定できる 5 種類の mHa のうち、各々の mHa が GVH 方向に不一致である確率は CD62L は 13%、HA-1 では 6%、CD31 (2 種類) と CD49b では 1-2%、PR7 は 1%以下であった。
- (2) 10 種類の mHa を検討した 40 例中、mHa の不一致例は 15 例で再発率は 2 例(13%)、一致例は 25 例で再発率は 9 例 (47%) と不一致例で再発率が低い傾向を認めた。
- (3) 5 種類の mHa を検査した 61 例中、CD62L の多型性の不一致例は 5 症例、一致例は 28 例であった。この不一致例の再発率は 0%、一致例の再発例は 8 例 (28 例) と、CD62L の不一致例は再発率が低い結果が得られた。
- (4) HA-1, CD31 の不一致例のうちスタンダードリスクの患者 は 3 例で再発率は 0%、一致例は 20 例中 5 例 (25%) が再発した。

【考察】

本研究から、mHa の多型性の不一致は抗白血病に関与している可能性が示された。このうち H-Y は多数症例の検討から GVHD 発症と GVL 効果への関与は否定的であった（昨年本研究班で報告）ので、その他の HA-1, CD31, CD49b, PR7 の不一致の影響が考えられた。この中で最も重要と考えられるのは CD62L と HA-1 である。CD62L は HLA-A3 スーパーモチーフと B-44 スーパーモチーフに提示されるため不一致例を約 13% に見出せる。一方、HA-1 の発現は HLA-A3 スーパーモチーフ、CD31 の発現は B-44 スーパーモチーフに限られるため、不一致が発現する例が少なかった。名古屋グループの村田らは、HA-1 不一致の有無と GVL の関係を HLA-A2 を保有する 60 ペアを対象に検討し、HA-1 不一致でスタンダードリスク群 7 例の再発率は 0% であり、HA-1 一致のスタンダードリスク群 20 例中の再発率 37% よりも低いことを報告している。本検討では HA-1 不一致のスタンダードリスク患者は 1 例、CD31 不一致のスタンダードリスク患者は 2 例と少数であったため評価できなかった。しかし、CD62L の不適合については不一致例 5 例と一致例 28 例を検討でき、不適合例の再発率は 0% で一致例 28 例の再発例 7 例（再発率 25%）よりも有意に再発率が低かった。従って今回検討した mHa の中では CD62L の不一致が GVL に関与している可能性が考えられた。今後多数の mHa の適合移植例との間で GVHD 発症と再発率を比較することにより、これらの mHa の意義を明らかにする必要があると考えられる。CD62L や HA-1 の GVL 効果における重要性が明らかとなれば、移植予定患者で HLA 適合ドナーが存在する場合に、どのドナーを選択すべきかという判断の指標になる可能性がある。また、白血病が再発した場合に、これらの mHa を標的とした受動免疫療法を行える可能性もあろう。

《マイナー組織適合抗原》一検討可能な10種類

HA-1とCD62Lの不一致が再発に及ぼす影響

名称	発現組織		
	造血細胞	上皮細胞	不適合頻度*(%)
H-Y (4種類)	○	○	21
CD62L	○	-	13
HA-1	○	-	6
CD31 (2種類)	○	○	2
CD49 b	○	-	0
PR-7	○	-	NE**

HA-1*	不一致	症例数	再発率**	施設
CD62L	不一致	48	38%	金沢大学
	一致	5	0	
		28	28%	

\* HLA-A2 を保有する 60 ペアの検討結果。  
 \*\* 再発はスタンダードリスクの患者のみを検討した。

※ 1. 多型性の不一致が評価可能な金沢大学 48 例の検討結果  
 ※ 2. not evaluable

参考文献 1) Goulmy E et al.: N Engl J Med 334: 281-285, 1996。 2) Tseng LH et al.: Blood 94: 2911-2914, 1999。 3) Maruya E et al. Blood 92: 2169-2176, 1998。 4) Murata M et al.: Int J Hematol 72: 371-375, 2000。 5) Mutis T et al.: Blood 93: 2336-2341, 1999。

# 白血病における骨髄中未分化間葉系幹細胞の分離解析

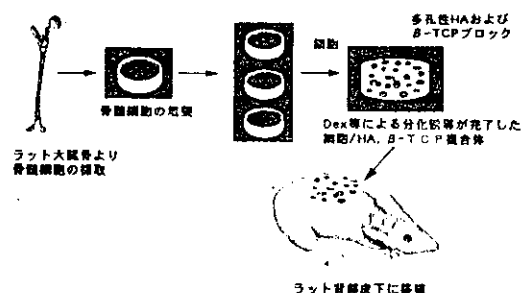
岡田邦彦、畠賢一郎、安部明弘\*、恵美宣彦\*

(名古屋大学 医学部 組織工学講座、\*第一内科)

(目的) 近年、再生医学・組織工学的手法により生きた細胞を用いた新しい人工臓器・組織の開発が盛んに行われており、次世代の移植医療を担うものとして期待されている。骨髄中における未分化間葉系幹細胞(MSC)を用いた組織再生に関する研究が盛んに行われている。我々は、MSCの生物学的特性を検討し、分化誘導例として人工骨の作製を試みてきた。白血病における骨髄液中のMSCに関して、今までに詳細に検討された報告はない。MSCの生成される位置付けや分化過程を解明する意味においても大変興味深い。本研究では、白血病患者骨髄液中からのMSCの分離と骨分化における反応性を評価し、検討した。また、bcr-abl遺伝子転座についても単離したMSCに異常があるかどうか検討を行った。

(方法、結果) 白血病患者骨髄より通常の通りMSCを単離後、培養を行った。次にMSCを骨芽細胞へ誘導することを目的に dexamethasone,  $\beta$ -glycerophosphate, ascorbic acid 添加培地(分化誘導培地)にて培養を継続した。骨誘導培地に変更後、21日間を骨芽細胞分化期間にあて、それぞれについて骨芽細胞分化効果について評価した。骨作製においては、現在までに、ヒト骨髄由来の骨形成能を有する細胞とブロック型カルシウム-リン酸化合物およびヒドロキシアパタイト(HA)を用いて、動物に骨形成させてきた。今回、CML患者骨髄液中のMSCを用い、すでにコントロールとして用いているHAをマトリックスとしてヌードマウスへの移植を行った。その際、骨の形成量、形態学的検討および生化学的検討などの観察を行った。MSCの染色体異常についてFISHを用いて検討したが、bcr-abl転座は検出されなかった。

実験方法の模式図



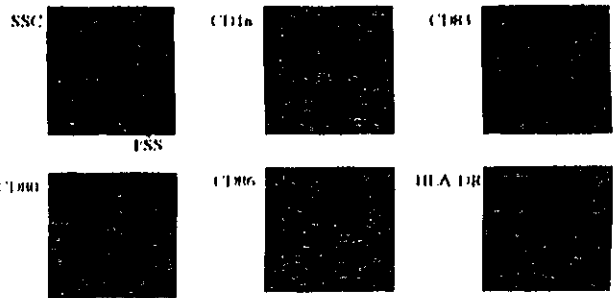
白血病患者MSCの再生骨写真



# 合成腫瘍ペプチドまたは酸溶出腫瘍抗原でパルスした樹状細胞を用いた抗腫瘍免疫療法

同 第 内 科 阿部 崇、劉 聖春、矢野敏雄  
 同 無菌治療部 樋口 沙、古川輝雄  
 同 消化器一般外科 神田達夫  
 同 脳外科 山中龍也  
 新潟大学医学部保健学科 成田英和子、高橋恭彦

Surface phenotype of DC<sup>+</sup> cultured with GM-CSF & IL-4 for 6 days, then pulsed with 9mer SART-1 peptides/KLH and cultured for one day with the addition of TNF- $\alpha$  (TS)



## 【目的】

- 悪性腫瘍症例に対し、腫瘍抗原ペプチドまたは酸溶出腫瘍抗原でパルスした樹状細胞を用いた抗腫瘍免疫療法を行い、その実施可能性について検討する。
- in vitroにおいて、腫瘍抗原でパルスした樹状細胞でprimeすることにより、腫瘍細胞に対する細胞障害性Tリンパ球 (CTL) の誘導が可能かどうかについて明らかにする。
- 樹状細胞療法を行う前後で、パルスした樹状細胞に反応するリンパ球が、in vivoで増加するかどうかについて明らかにする。

## 癌抗原ペプチドまたはパルスした樹状細胞療法の患者背景と治療効果

年齢/性	癌種	サイトカイン	抗原ペプチド	HLA	HLA	HLA	HLA	HLA	HLA	HLA	転帰	有害事象
58/M	乳癌	GM-CSF, IL-4	SART-1	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	生存中 (10M)	なし
71/F	肺癌	GM-CSF, IL-4	SART-1	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	生存中 (12M)	なし
61/M	大動脈解離、肝臓癌	GM-CSF, IL-4	SART-1	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	死亡 (2M)	なし
59/M	縦隔リンパ管癌、胸腺癌	GM-CSF, IL-4	SART-1	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	死亡 (2M)	なし
66/M	肝臓癌	GM-CSF, IL-4, TNF- $\alpha$	MAGE-3 / KLH	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	死亡 (2M)	なし
60/M	肝臓癌	GM-CSF, IL-4, TNF- $\alpha$	MAGE-3 / KLH	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	死亡 (1M)	なし
67/M	肺癌	GM-CSF, IL-4, TNF- $\alpha$	MAGE-3 / KLH	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	死亡 (4M)	なし
53/M	肝臓癌	GM-CSF, IL-4, TNF- $\alpha$	MAGE-3 / KLH	HLA-A2	HLA-B7	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-E	HLA-F	生存中 (3M)	なし

## 樹状細胞療法に用いた癌関連抗原

### 癌抗原ペプチド (進行性再発食道癌に対し)

- 43kD SART-1 (HLA-A24拘束性9merペプチド)
  - ヒト食道扁平上皮癌から同定された癌拒絶抗原
  - 食道癌症例の80%以上に発現
  - 精巣以外の正常成人組織では非発現

- MAGE-3 (HLA-A2拘束性9merペプチド)
  - メラノーマから同定された癌拒絶抗原
  - 食道癌症例の57%に発現
  - 精巣以外の正常成人組織では非発現

### 酸溶出腫瘍抗原 (進行性グリオーマに対し)

## Glioma cell lysate をパルスしたDCによる glioma 特異的 CTL の誘導

Glioma 患者末梢血付着細胞からDCの培養 (GM-CSF, IL-4添加)

腫瘍抽出の際に作成した tumor cell lysate によるDCのパルス (培養6日目)

TNF- $\alpha$ 添加によるDCの成熟誘導

DCのharvest (培養7日目)

洗浄後皮下注・膈上

治療後のリンパ球の抗原提示能の解離

自己リンパ球との混合培養  
IL-2添加によるCTL lineの誘導

Target (tumor cell lysate パルス樹状細胞)

<sup>51</sup>Cr-releaseによる細胞障害試験

(1st Dept. of Internal Med. & Brain Surgery, Niigata Univ.)

## SART-1ペプチドをパルスしたDCによる SART-1特異的 CTL の誘導

HLA-A24拘束性食道癌患者末梢血付着細胞からDCの培養 (GM-CSF, IL-4添加)

9mer SART-1ペプチド (久留米大学免疫学伊藤先生より提供) とKLHによるDCのパルス (培養6日目)

TNF- $\alpha$ 添加によるDCの成熟誘導

DCのharvest (培養7日目)

洗浄後皮下注

治療後のリンパ球の抗原提示能の解離

自己リンパ球との混合培養  
IL-2添加によるCTL lineの誘導

Target (SART-1パルス樹状細胞 SART-1発現KLH)

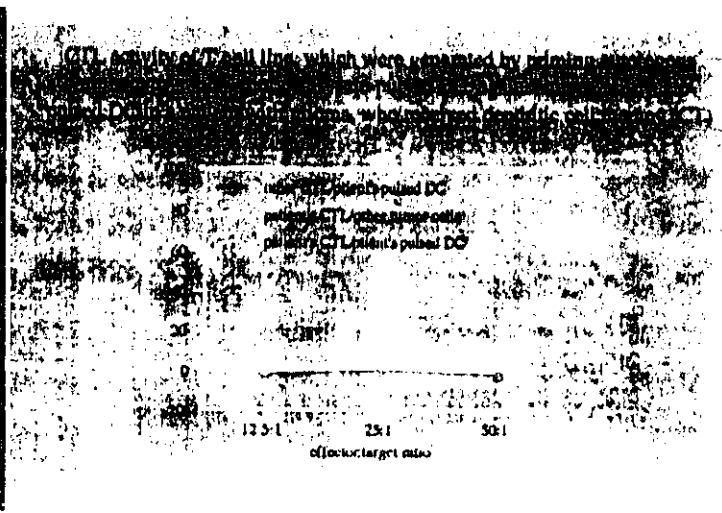
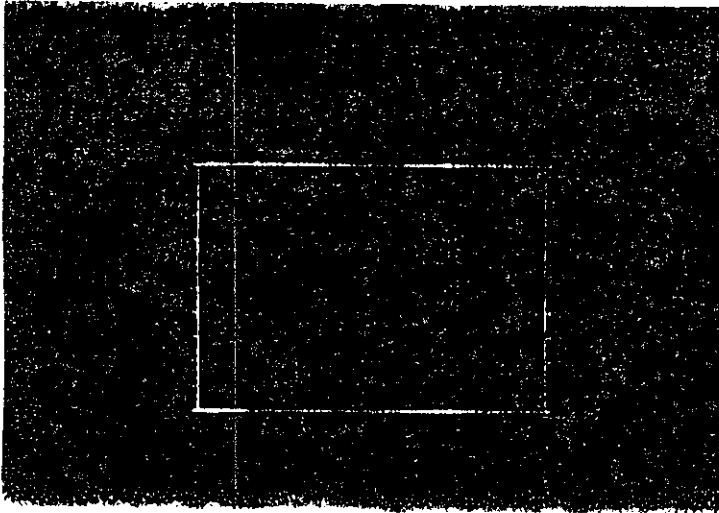
<sup>51</sup>Cr-releaseによる細胞障害試験

(1st Dept. of Internal Med. & Brain Surgery, Niigata Univ.)

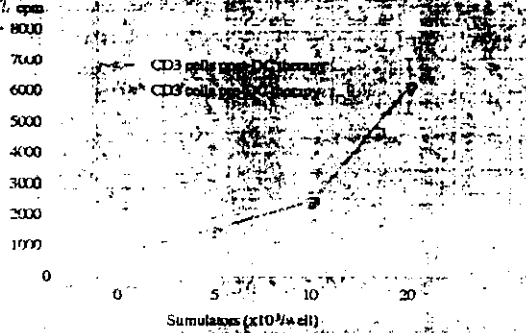
## 酸溶出腫瘍抗原をパルスした樹状細胞療法の患者背景

年齢/性	治療対象病変	サイトカイン	投与方法 (回数)	転帰	有害事象
65/F	lt frontal glioma (再発)	GM-CSF, IL-4	頭部皮下注、オンマイヤーリザーバーによる局注 (2)	生存	なし
60/M	lt frontal glioma (再発)	GM-CSF, IL-4	頭部皮下注、オンマイヤーリザーバーによる局注 (3)	生存	なし
46/F	lt frontal glioma (再発)	GM-CSF, IL-4	頭部皮下注、オンマイヤーリザーバーによる局注 (2)	生存	なし
52/F	lt temporal glioma (再発)	GM-CSF, IL-4	頭部皮下注、オンマイヤーリザーバーによる局注 (2)	生存	なし
40/F	lt frontal glioma (再発)	GM-CSF, IL-4	頭部皮下注、オンマイヤーリザーバーによる局注 (2)	死亡 (1M)	なし





Appearance of T cells reactive to SART-1/KLH pulsed DC in a patient with esophageal cancer (SH) who have been treated with SART-1/KLH pulsed DC 3 times. Autologous MFC using SART-1/KLH pulsed DC as stimulators and CD3<sup>+</sup> cells obtained pre and post DC therapy as responders.



### 【結論】

- 1) 腫瘍抗原でパルスした樹状細胞を投与することによる副作用は認められず、その実施は可能であると考えられた。
- 2) in vitroにおいて、パルスした樹状細胞でprimeすることにより、パルスした抗原に対するCTLの誘導が可能であった。
- 3) 樹状細胞療法を行う前後で、パルスした樹状細胞に反応するリンパ球が、in vivoで増加した。
- 4) パルスした樹状細胞による免疫反応の出現が認められたが、進行悪性腫瘍症例に対する明らかな臨床効果は認められなかった。

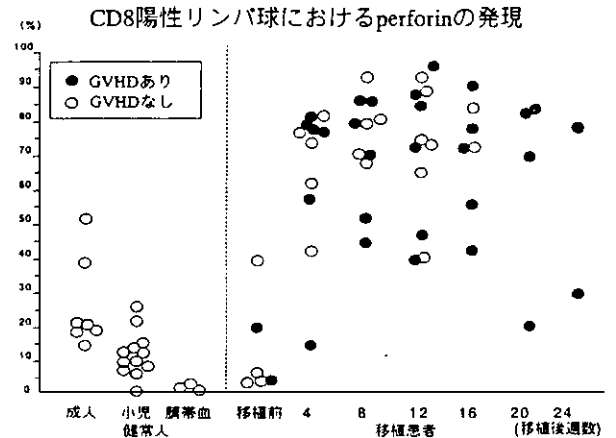
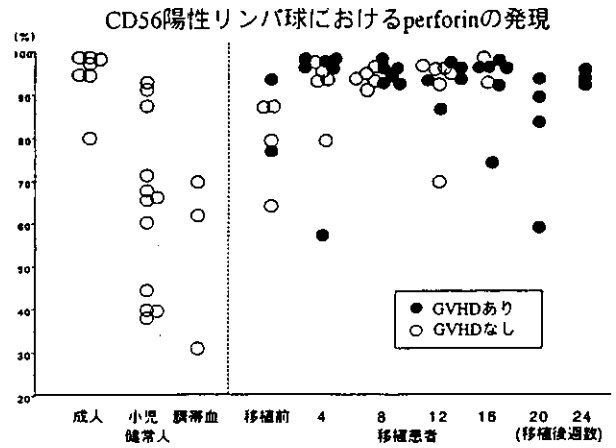
# 造血幹細胞移植後の perforin陽性リンパ球の動態

名古屋大学大学院医学研究科  
小児科・成長発達医学

吉見礼美 小島勢二

## はじめに

Perforin/granzyme系はFas/Fas-ligand, TNF $\alpha$ /TNF- $\alpha$ R系とともに、リンパ球の主要な細胞障害メカニズムの一つである。主にperforin欠損マウスを用いた実験系から、造血幹細胞移植後のGVHDやGVLにperforinが関与していることが報告されている。ウイルス感染細胞の除去にもperforinを介した細胞障害作用が重要である。我々は以前、移植後のEBV関連リンパ増殖性疾患(EBV-LPD)患者においてperforin陽性EBV特異的CD8リンパ球の動員が認められ、EBV感染リンパ芽球様細胞(LCL)に対してperforinを介した細胞障害活性を示すことを報告した。今回我々は移植後に末梢血各リンパ球分画における細胞内perforinの発現をフローサイトメトリーにて経時的に測定し、GVHDやウイルス感染時の動態を検討した。



## GVHD発症例におけるperforin陽性リンパ球の動態

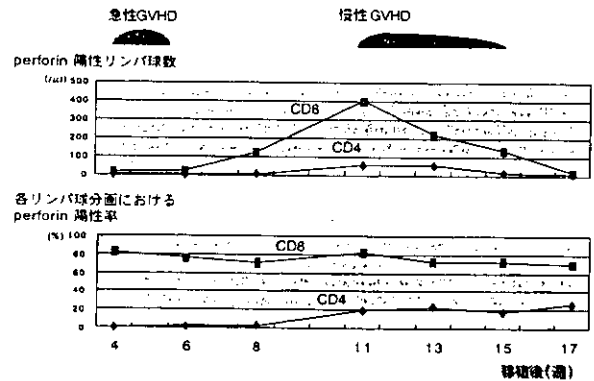
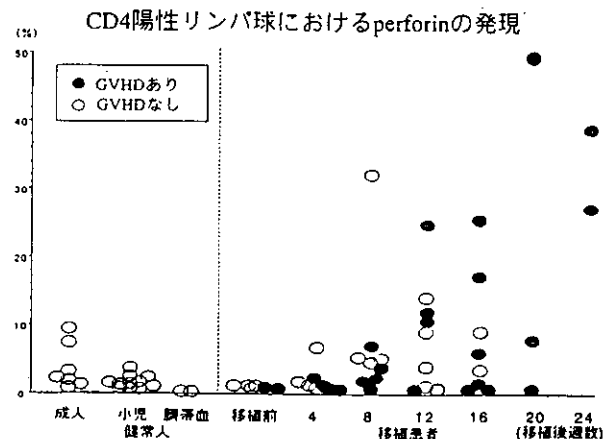


Table 1 Patients characteristics

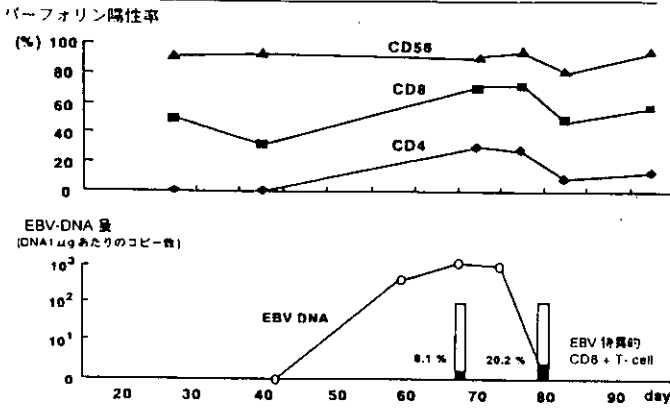
Patients No.	Age/sex	Disease	Conditioning regimen	Donor	Stem cell sources	GVHD prophylaxis
1	5 M	SAA	ATG+CY+TBI	unrelated	BM	MTX+FK506
2	16 M	SAA	ATG+CY+TBI	unrelated	BM	MTX+FK506
3	10 M	SAA	ATG+CY+TBI	matched sibling	BM	MTX+CSA
4	15 M	SAA	ATG+CY+TBI	unrelated	BM	MTX+FK506
5	9 F	CML	BU+L-PAM+TBI	unrelated	CB	MTX+FK506
6	13 F	SAA	ATG+CY+TBI	unrelated	BM	MTX+FK506
7	5 M	JMML	BU+CY+HDCA	unrelated	BM	MTX+FK506
8	12 M	AML	BU+CY+TBI	unrelated	BM	MTX+FK506
9	1 F	LCH	ATG+CY+TBI	unrelated	CB	MTX+FK506
10	15 F	T-ALL	L-PAM+TBI	matched sibling	BM	MTX
11	18 M	SAA	CY+TBI+TLI	matched father	BM	MTX+CSA

Table 2 Complications and outcome

Patients No.	Viral reactivation		GVHD		Other complications (day of diagnosis)	Outcome (months)
	CMV	EBV	Acute (day of diagnosis)	Chronic		
1	-	+	-	-	-	alive (>23)
2	+	-	-	-	-	alive (>22)
3	-	-	-	-	ADV cytitis (24)	alive (>14)
4	+	+	-	-	-	alive (>15)
5	+	+	II(12)	extensive (81)	-	alive (>15)
6	+	-	II(13)	extensive (53)	-	alive (>16)
7	+	+	III(27)	extensive (55)	BKV cytitis(27)	alive (>13)
8	-	+	I(131)	extensive (120)	BKV cytitis(23) TMA(82), BD (130)	alive (>12)
9	+	-	-	-	CMV retinitis (133)	alive (>10)
10	-	+	II(23)	extensive(52)	Herpes Zoster (79), Idiopathic IP (133)	deas (7)
11	+	-	II(43)	-	-	alive (>5)



症例2: 骨髄移植後の末梢血各リンパ球分画のパーフォリン発現の動態



考察(1)

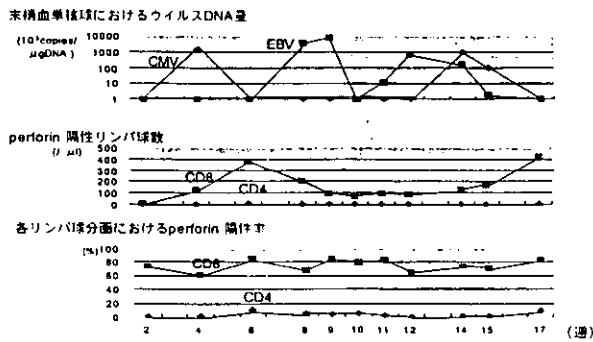
11例の移植後患者で末梢血各リンパ球分画におけるperforinの発現を経時的に測定した。

いずれの患者も移植後早期からCD8リンパ球のperforin発現率の増加を認め、2例の臍帯血移植例も同様であった。また健康人ではCD4リンパ球におけるperforinの発現は10%以下であるのに対して、一部の患者では移植後に20~50%にまで増加した。

EBVの再活性化をみとめたものの自然治癒した症例1ではperforin陽性CD8およびCD4リンパ球の増加を認めた。この患者では末梢血にEBV特異的リンパ球の動員がみられた。しかしその他の患者ではウイルス再活性化とリンパ球のperforinの発現率に明らかな相関を認めなかった。

考察(2)

ヘルペスウイルスの再活性化とperforin陽性リンパ球の動態



今回の検討では急性GVHDとperforinの発現には相関はみられず、急性GVHDの発症にはFas/ Fas-ligandやTNF- $\alpha$ /TNF- $\alpha$ Rなどの別の因子がより重要であると思われる。

一方で慢性GVHD発症時には5例中3例でperforin陽性CD8およびCD4リンパ球の増加を認めた。その役割は明らかではないものの、一部の患者では慢性GVHDの病態にperforinが関与している可能性が示唆された。

九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

原田 実根

成人白血病に対する HLA 一致同胞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

0.概要

0.1 臨床試験課題

成人白血病に対する同種骨髄移植と 同種末梢血幹細胞移植の比較

0.2 研究デザイン

第 III 相検証的試験

Open randomized controlled trial (無作為割り付けによる非盲検試験)

0.3 目的

成人白血病に対する同種移植幹細胞としての骨髄幹細胞と G-CSF 動員末梢血幹細胞の有効性と安全性を比較する。

0.4 対象患者

HLA 一致血縁者ドナーから得られる成人白血病患者で同種造血幹細胞移植が適応と判断される症例

0.5 患者登録と無作為化の方法

中央割り付け方式による無作為化(ランダム化)。施設、年齢、疾患の再発リスクを層とした動的層化割り付けを行う。

0.6 治療計画

登録被験者は、骨髄移植群(BMT 群)と末梢血幹細胞移植群(PBSCT 群)に無作為に割り付ける。移植前治療は原則として Bu/Cy もしくは Cy/TBI regimen とし、GVHD 予防及び発症時の primary treatment、Growth factor の使用、感染症予防対策についても protocol に規定された方法を用いる。

●BMT 群：ドナーから全身麻酔下に採取した骨髄液を移植に用いる

●PBSCT 群：ドナーに G-CSF を皮下投与し、アフエレーシスにより採取した末梢血幹細胞を移植に用いる。

0.7 評価項目

●主たる評価項目：

time-to-event 解析による無病生存期間(Leukemia-free survival)、及び全生存期間(Overall survival)を群間比較する

●副次的評価項目：

以下の項目について BMT 群と PBSCT 群を群間比較する

1)急性 GVHD の頻度とその重症度

2)慢性 GVHD の頻度とその重症度

3)移植後 100 日以内の全死亡(day-100 mortality)及び非再発期死亡(non-relapse mortality)

0.8 目標症例数

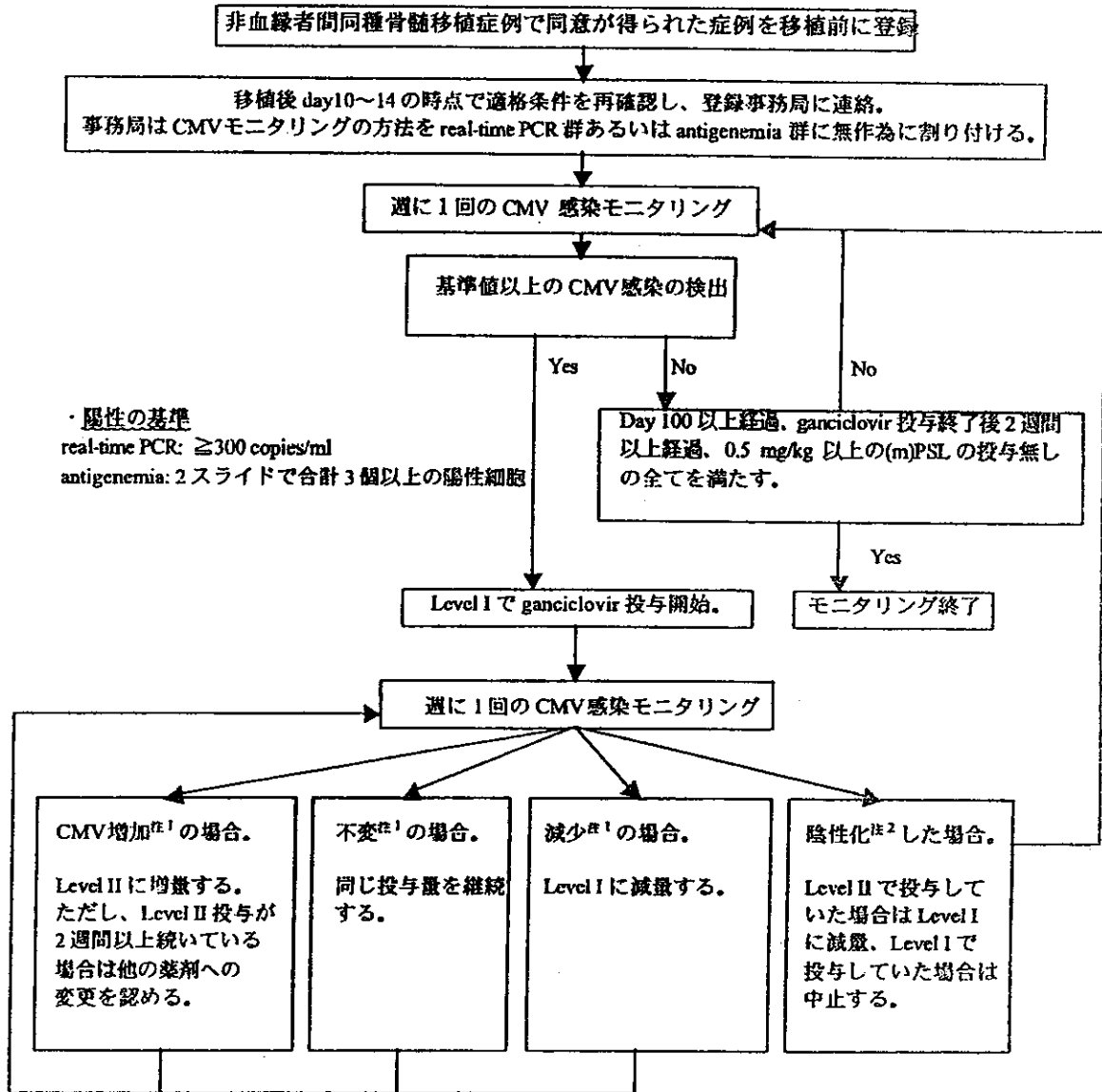
340 例(1 群 170 例)

0.9 研究実施期間

2002 年 4 月より登録 2 年間、観察期間 2 年間

非血縁者間同種骨髄移植後のcytomegalovirus感染症予防研究  
 ～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～

治療デザイン



・陽性の基準  
 real-time PCR:  $\geq 300$  copies/ml  
 antigenemia: 2スライドで合計3個以上の陽性細胞

注 1: real-time PCR 値およびCMV antigenemia 値の増加あるいは減少とは、前値を基準として50%を越える増加あるいは減少と定義する。ただし、ウィルス copy 数の変動が500 copies/ml 未満の場合およびantigenemia 陽性細胞数の変動が2スライドあたり5個未満の場合は不変と見なす。

注 2: 陰性化とは陽性化の基準を満たさなくなった場合、すなわち real-time PCR で300copies/ml 未満、あるいは antigenemia で陽性細胞が2スライドで合計3個未満となった場合をいう。

・Ganciclovir 投与量

Level I dose: ganciclovir 5 mg/kg を1日1回投与あるいは6 mg/kg/日を週に5回投与する。  
 Level II dose: ganciclovir 5 mg/kg を1日2回投与。

H13年度 厚生科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
 「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班  
 第二回会議

海外ドナーからの移植成績の解析

慶應義塾大学医学部血液内科 岡本真一郎

Median age	28.0
Gender (M/F)	64/27
Disease	
CML-CP	15 (15.6%)
CML-AP	10 (11.0%)
CML-BC	2 (2.2%)
AML-1st CR	4 (4.4%)
AML->2nd CR	8 (8.8%)
AML-non CR	5 (5.5%)
ALL-1st CR	6 (6.6%)
ALL->2nd CR	12 (13.2%)
ALL-non CR	5 (5.5%)
SAA	5 (5.5%)
MDS (RA)	2 (2.2%)
MDS (non-RA)	9 (9.9%)
others	8 (8.8%)
Conditioning	
TBI regimen	80 (88.9%)
non-TBI regimen	10 (11.1%)

GVHD prophylaxis	
CSA+MTX	38 (41.8%)
CSA+MTX + $\alpha$	7 (7.7%)
FK506	2 (2.2%)
FK506+MTX	33 (36.3%)
FK506+MTX+ $\alpha$	7 (7.7%)
MTX	1 (1.1%)
Median duration (days)	
Presearch to BMT	199.0
Formal search to BMT	164.0

Complete match	52 (57.1%)
Class I mismatch	10 (11.0%)
Class II mismatch	23 (25.6%)
Class I+II, II+II mismatch	6 (6.7%)

Median age	33.0 (19-56)
Gender (M/F)	45/46
Race	
Japanese	14 (15.4%)
API, Asian, Korean, Philipino	53 (58.2%)
others	24 (26.4%)

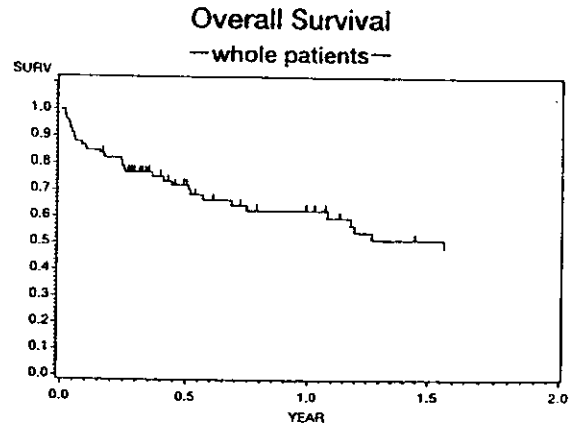
API = asian pacific islander; Others include CAU, HIS, NAM, EUR, MSWHIS, UNK, EURWRC.

Acute GVHD	
Grade 0	18 (21.7%)
Grade I	21 (25.3%)
Grade II	21 (25.3%)
Grade III	8 (9.4%)
Grade IV	11 (13.3%)
Chronic GVHD	
none	37 (52.1%)
Limited	12 (17.7%)
Extensive	15 (22.1%)

		Grades II-IV	Grades III+IV
Age	<20 20< <40 >40	P=0.7952	P=0.1869
Sex matching	match mismatch	P=0.7406	P=0.6354
Donor race	Japanese Asian/API/Korean/Philipino Others	P=0.4378	P=0.3797
Allele matching	complete match Class I mismatch Class II mismatch Class I+II, II+II mismatch	P=0.12	P=0.0959
Disease/Status	Good risk (CR or CP) Advanced	P=0.5727	P=0.4675
GVHD prophylaxis	CSA-based FK506-based	P=0.2176	P=0.0098

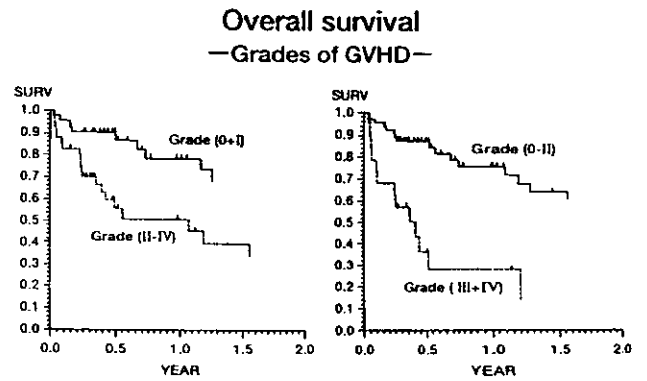
**Risk factors for acute GVHD**  
-multivariate analysis-

		Grades III+IV
Age	>40	P=0.1111
	<20	
	20< <40	P=0.4587
Allele matching	Complete match	
	Class I mismatch	P=0.0906
	Class II mismatch	P=0.1271
	Class I+II, II+II mismatch	P=0.0019
GVHD prophylaxis	CSA-based	
	FK506-based	P=0.0175

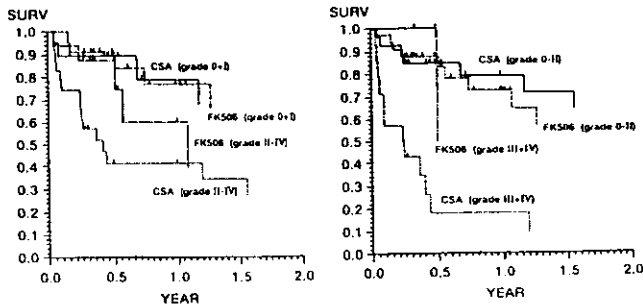


**Predictive factors for survival**  
-univariate analysis-

Age	<20	P=0.8104
	20< <40	
	>40	
Sex matching	match	P=0.5375
	mismatch	
Donor race	Japanese	P=0.6145
	Asian/API/Korean/Philippino	
	Others	
Allele matching	complete match	P=0.4390
	Class I mismatch	
	Class II mismatch	
	Class I+II, II+II mismatch	
Disease/Status	Good risk (CR or CP)	P=0.9231
	Advanced	
GVHD prophylaxis	CSA-based	P=0.1244
	FK506-based	
Acute GVHD	Grade II-IV	P=0.0034
	Grade III+IV	P<0.0001



**Overall survival**  
-GVHD prophylaxis & grades of GVHD-



まとめ

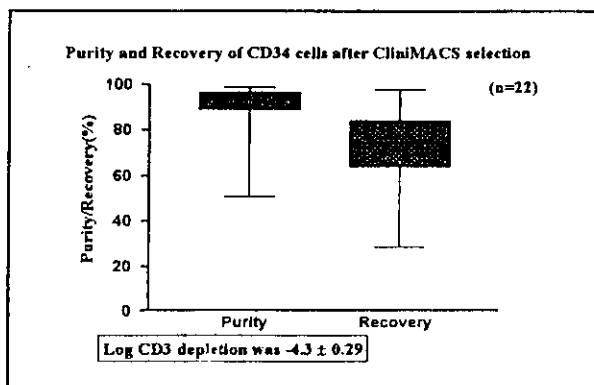
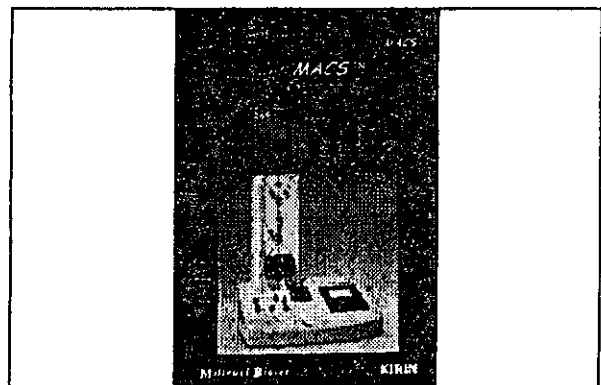
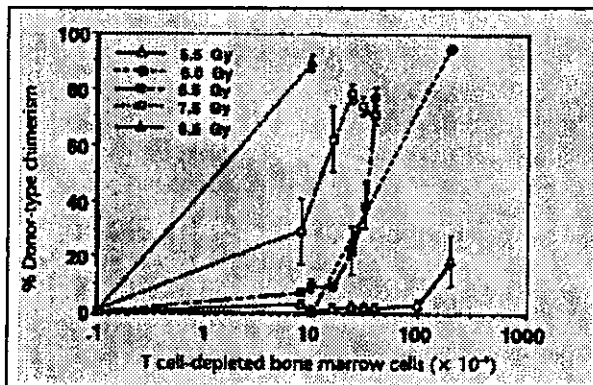
1. 海外バンクドナーを用いた骨髄移植はJMDPドナーを用いた移植とほぼ同等の成績である。
2. 人種は急性GVHD、生存率の危険因子にはならない。
3. 移植成績を妨げる最も重要な因子は急性GVHDである。
4. allele mismatch(≥2)とGVHD予防法が急性GVHDの危険因子である。
5. molecular matchのドナー、GVHD予防法の選択により成績向上が期待できる。
6. 症例数も少なく観察期間も短いので、さらなる検討が必要である。

HLA2,3抗原不一致血縁者間同種造血  
 幹細胞移植に関する研究

2002年2月16日

スタディの骨子

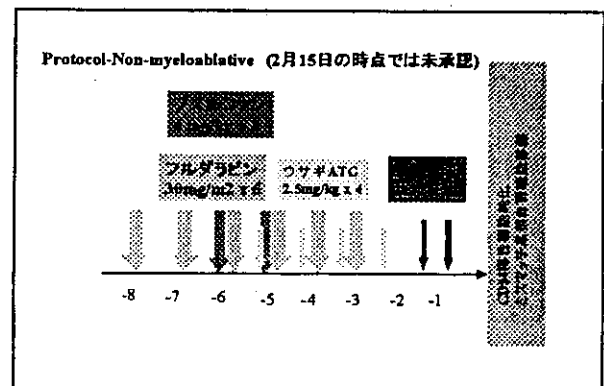
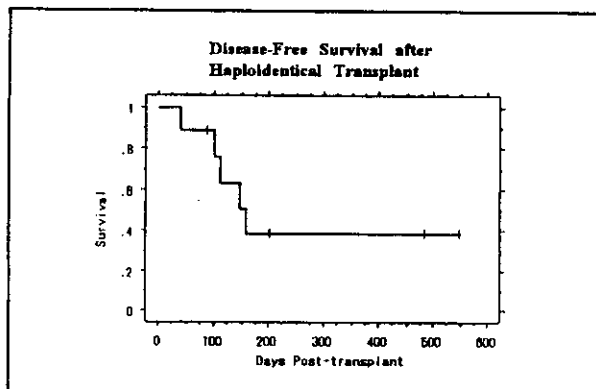
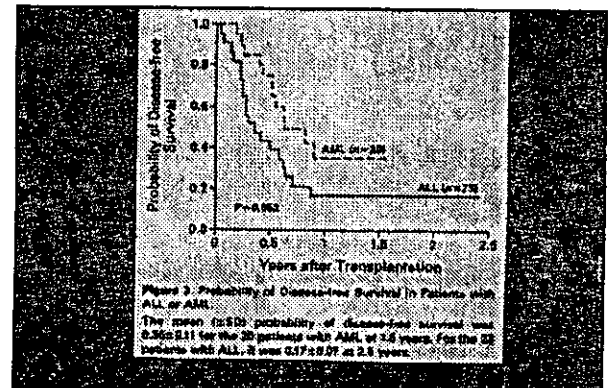
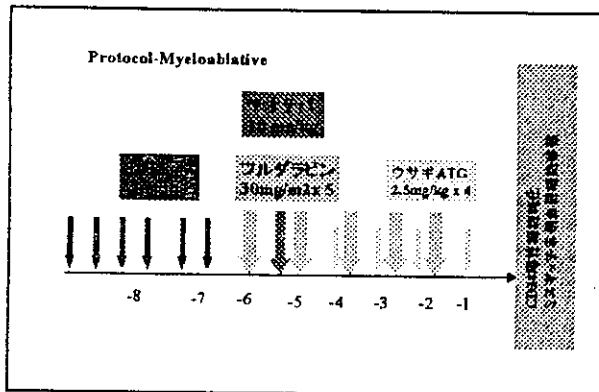
- CD34陽性細胞純化(CliniMACS-AM9802)を用いて血縁ミスマッチ移植を施行する
- Mega-Dose Stem Cell Transplantを行う
- 分離の部分はキリンビール株式会社の治験で、移植の部分は施設研究として行う
  - 施設研究と治験との共同で行う研究は初めて
- 今回のデータはAM9802の承認申請に用いる必要がある
  - 新GCPに準拠する必要がある
  - 質の高いデータをとる必要がある
  - 適応外薬剤、承認薬期の入手のめどが立った
- プロトコールは新GCPに準拠するように変更した



主要変更点(1)

- 二つのプロトコールに分けた
  - 各プロトコール1つのレジメン
  - 主要プロトコール(骨髄破壊的)はEvidenceのあるレジメン (Perugiaグループのものを改良)を用いた
  - 45歳以下(主要プロトコール)と46歳以上(骨髄非破壊的)
- 主要評価項目:移植後35日以内の生着率
- Day100以前のDLIは行わない





- 主要変更点(2)**
- 副次的評価項目
    - Day100での生存、無病生存、キメリズム、RRT、感染症
  - 目標症例数
    - 期待生存率を90%、観測生存率を70%として $\alpha=0.10$ 、 $\beta=0.10$ で評価可能症例29例以上が必要
  - Data-Center (日本臨床研究支援ユニット)の参加
  - 登録方法の変更-2段階登録
    - 1次登録のうち幹細胞採取(治療)に関しては本登録
    - 十分な採取した182次登録
  - GVHD予防方法の統一
    - CsA単剤

- タイムテーブル**
- 2002年5-6月頃よりプロトコール開始を目標
  - 2004年3月までに症例登録を終了

## 母子間・非遺伝母 HLA 抗原（NIMA）相補的同胞間 HLA 不一致造血細胞移植に関する第一次後方視的調査の報告

一戸辰夫<sup>1</sup>、内山 卓<sup>1</sup>、玉木茂久<sup>2</sup>、丸屋悦子<sup>3</sup>、佐治博夫<sup>3</sup>

<sup>1</sup>京都大学医学部附属病院第一内科、<sup>2</sup>山田赤十字病院内科、<sup>3</sup>特定非営利活動法人 HLA 研究所

現在、全国の各移植施設において母子間マイクロキメリズムを免疫寛容の指標とした HLA 不一致血縁者間 T 細胞非除去造血細胞移植（以下 NIMA-SCT）が試みられつつあり、HLA に 2 座以上の不一致が存在する場合においても急性 GVHD の重症化が認められなかったとする報告がなされている。このような移植のほとんどは、主にドナーが見い出されぬ進行病期の造血器悪性腫瘍に対して個別的緊急的に実施されているものと推測されるが、現時点において、特に GVH 方向に血清学的に 2 座以上の不一致が存在する場合の NIMA-SCT の安全性は未確立であり、その十分な検討のためには臨床試験の実施が必要と考えられる。

そこでわれわれは、NIMA-SCT 臨床試験の計画にあたっての基礎資料を作成するため、2001 年 6 月 27 日より、母子間・NIMA 相補的同胞間における HLA 不一致造血細胞移植の臨床成績に関するアンケート調査を行った。調査には別掲の 10 施設 11 診療科が参加し、2002 年 1 月 15 日に第一次調査を終了した。集計対象は、1999 年 1 月以降の移植例で、血清学的あるいはアレルレベルで HLA-A, B, DR(DRB1) に 2 座以上の不一致を有する母子間あるいは NIMA 不一致同胞間において実施された T 細胞非除去移植例 27 症例とした。添付資料に全 27 症例の背景、HLA 不一致座数・GVHD 予防法・ドナーとの血縁関係別の急性 GVHD 発生頻度、血清学的に GVH 方向に 2 座以上不一致が存在するドナーから移植を実施された 22 例の移植後生存状況を示す。

GVH 方向に 2 座以上の血清学的不一致がある群の III 度以上急性 GVHD の発症頻度は 24% であり、特に母から子への移植において出現しやすい傾向が認められた。一方、子から母・NIMA 相補的同胞間での実施例 9 例では III 度以上急性 GVHD の発症はみられず、きわめて少数例の解析ではあるが、NIMA 相補的血縁者間移植においては、GVH の標的抗原がドナーの NIMA である場合（子から母、NIMA 相補的同胞間）とそうでない場合（母から子）の 2 群間において重症 GVHD の発症頻度が異なる傾向が示唆された。なお、27 名中 14 名が調査票回収時点で生存中であり、day 100 までの非再発死亡は、ドナーが子または NIMA 相補的同胞の群では 9 名中 1 名、ドナーが母の群では 13 名中 6 名に認められた。また、GVH 方向 2 座以上不一致例 22 例を対象とした 1 年予測生存率は 62% であった（観察期間中央値 135 日、[範囲 10~541 日]）。

これらの結果は、NIMA-SCT が、未解決の問題を多々含んでいるものの、conventional なドナーを得ることができない難治性造血器疾患症例に対して、同種 CD34 陽性細胞移植に劣らない代替的移植方法になり得る可能性を示唆しているものと考えられる。現在 GVH 方向の HLA-A, -B, -DRB1 不一致座がアレルレベルで 2 座以内の場合に限定して、III 度以上急性 GVHD、day 100 以内非再発死亡を主評価項目とする NIMA-SCT 前向き臨床試験の実施を計画中である。

### （参考資料）

- 1) van Rood JJ, Loberiza FR, Zhang MJ, et al. Effect of early exposure to non-inherited maternal antigens on outcome of haploidentical bone marrow transplants. *Blood* 2000;96:840a.
- 2) Maruya E, Terasaki PI, Ichinohe T, et al. Very common occurrence of long-term reciprocal feto-maternal microchimerism detected by nested PCR for HLA antigens. *Human Immunol* 2001;62(suppl 1):S104.
- 3) Tokita K, Terasaki P, Maruya E, Saji H. Tumour regression following stem cell infusion from daughter to microchimeric mother. *Lancet* 2001;358:2047-2048.
- 4) Ichinohe T, Tamaki S, Watanabe A, et al. Feasibility of non-T-cell-depleted blood and marrow transplantation between haploidentical family members linked with long-term feto-maternal microchimerism. *Blood* 2001;98:669a.

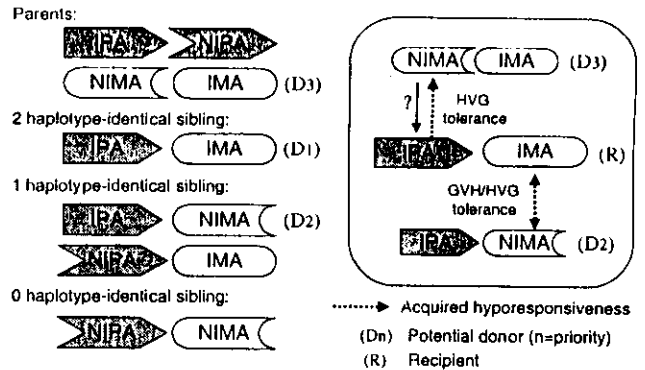
厚生科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に  
関する研究班」平成13年度第二回班会議（2002年2月15日・16日）

### 母子間・NIMA相補的同胞間HLA不一致造血細胞移植 に関する第一次後方視的調査の報告

一戸 辰夫<sup>1</sup>、内山 卓<sup>1</sup>、  
玉木 茂久<sup>2</sup>、丸屋 悦子<sup>3</sup>、佐治 博夫<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>京都大学医学部附属病院第一内科、<sup>2</sup>山田赤十字病院内科、  
<sup>3</sup>NPO HLA研究所

FEB-16-2002

### NIMA-complementary donor selection:



### NIMA-complementary SCT:

Japanese Nationwide Survey 2001

- \* 厚生労働省研究班（主任研究者：小寺良尚）では、2001年6月27日から母子間・NIMA相補的同胞間HLA不一致移植の実態調査を開始。
- \* 調査対象は、血清学的あるいはアليلレベルでHLA-A, B, DRに2抗原以上の不一致が存在する母子間あるいはNIMA相補的同胞間において1999年1月以降に実施されたT細胞非除去造血幹細胞移植（hetero-to-homoを除く）。
- \* 2002年1月15日に第一次調査を終了。全国10施設11診療科から27症例の移植経過を集計。主に血清学的にHLA-A, B, DRに2抗原以上のGVH方向不一致の存在する22例を対象に急性GVHD・生存期間の解析を実施した。

### NIMA-complementary SCT:

Japanese Nationwide Survey 2001

#### 調査参加施設（調査担当医師）

- 中通総合病院小児科（渡辺 新）
- 名古屋第一赤十字病院第四内科（阿部正理、寺倉精太郎、小寺良尚）
- 名鉄病院血液内科（西田徹也）
- 公立能登総合病院血液内科（望月康弘）
- 山田赤十字病院内科（玉木茂久）
- 京都府立医科大学第二内科（落合直也、島崎千尋）
- 京都大学医学部附属病院小児科（足立社一）
- 京都大学医学部附属病院第一内科（一戸辰夫）
- 大阪大学医学部附属病院第三内科（小川恭彦）
- 倉敷中央病院内科（上田恭典）
- 国立病院九州がんセンター小児科（永利義久、河野嘉文、岡村 純）

#### Patient Characteristics (1)

(number of patients=27)		
Demography	Sex (male/female)	13/14
	Age (years), median (range)	28 (0-57)
Diagnosis	AML	8
	ALL	9
	ATL	1
	CML	4
	MDS	3
	NHL	1
	SCID	1
Disease status at transplant	Untreated	4
	In remission	3
	On disease	20
Donor type	Mother	18
	Daughter	3
	Sibling	6

#### Patient Characteristics (2)

(number of patients=27)		
Number of mismatched HLA antigens (serological)	GVH direction	5
		17
		5
HVG direction		1
		1
		21
Stem cell source		4
	BM	15
	PBSC	11
Conditioning	BM+PBSC	1
	Containing TBI	20
	No TBI	7
GVHD prophylaxis		13
	FK506+MTX	12
	FK506+MTX+corticosteroids	2

HLA disparity between patients and NIMA-complementary donors

HVG mismatch	n=27	GVH mismatch		
		1 Ag	2 Ag	3 Ag
0 Ag	0	1	0	0
1 Ag	1	0	0	0
2 Ag	4	0	0	0
3 Ag	0	0	0	0

NIMA-complementary SCT  
Japanese Nationwide Survey 2001

Incidence of acute GVHD according to number of HLA-A, B, DR mismatch in the GVH direction

21 pts survived >day 14 with graft were evaluable for acute GVHD.

Number of serological GVH mismatch	No. of evaluable pts.	No. of pts developing acute GVHD					Incidence of grades III-IV(%)
		0	I	II	III	IV	
2 locl	16	5	4	4	1	2	19%
3 locl	5	1	0	2	1	1	40%
(Total)	21	6	4	6	2	3	24%

cf. Incidence of grades III-IV aGVHD in UD-BMT facilitated by JMDF= 17%\*

(\* JMDF survey in 2000)

NIMA-complementary SCT  
Japanese Nationwide Survey 2001

Incidence of acute GVHD by GVHD prophylaxis and donor type among patients received grafts with more than one GVH mismatch

GVHD prophylaxis	No. of evaluable pts.	No. of pts developing acute GVHD					Incidence of grades III-IV(%)
		0	I	II	III	IV	
FK506+MTX	8	1	2	2	0	3	38%
FK506+MTX+mPBL	11	5	1	3	2	0	18%
Others	2	0	1	1	0	0	0%

Type of donor	No. of evaluable pts.	No. of pts developing acute GVHD					Incidence of grades III-IV(%)
		0	I	II	III	IV	
NIMA-complementary.sib.	6	2	3	1	0	0	0%
Offspring	3	2	0	1	0	0	0%
Mother	12	2	1	4	2	3	42%

NIMA-complementary SCT  
Japanese Nationwide Survey 2001

Survival Outcome:

2 Ag GVH mismatch

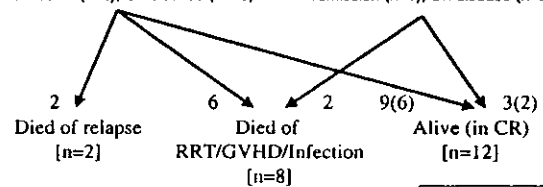
3 Ag GVH mismatch

n=17

n=5

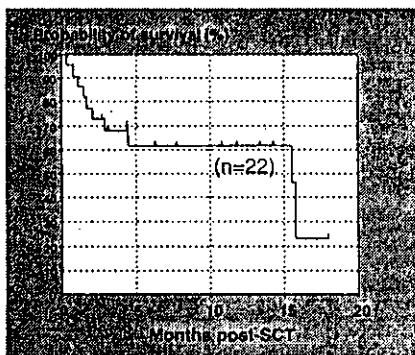
Median f/u 157 (10-541+) days  
Status at SCT:  
In remission (n=2), On disease (n=15)

Median f/u 107 (23-230+) days  
Status at SCT: SCID (n=1),  
In remission (n=1), On disease (n=3)



NIMA-complementary SCT  
Japanese Nationwide Survey 2001

Overall Survival after NIMA-SCT from a donor with more than one GVH mismatch: all reported patients

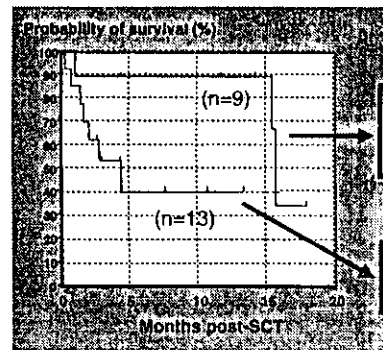


Probability of Survival  
67.9% at day 100  
61.7% at 1-yr

NIMA-complementary SCT  
Japanese Nationwide Survey 2001

Overall Survival after NIMA-SCT:

Survival according to donor type:



Donor: NIMA-complementary sib. or Offspring (GVH target=NIMA)

Donor: Mother (GVH target=IPA)

NIMA-complementary SCT  
Japanese Nationwide Survey 2001