

200500192A

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の
運用・登録と臨床試験体制の確立 並びに
ドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小寺良尚

平成18(2006)年9月

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

Health and Labour Sciences Research Grants,

Research on Human Genome, Tissue Engineering, Ministry of Health, Labour and Welfare.

骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の
運用・登録と臨床試験体制の確立 並びに
ドナー及びレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小寺良尚

名古屋第一赤十字病院 輸血部、造血細胞移植センター

平成 17 年度研究報告書序文

平成 12 年（2000 年）度から始まった複数省庁横断の研究体制、所謂ミレニアムプロジェクトの一環である所の厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業は、平成 16 年（2004 年）度に一つの区切りを迎えたわけであるが、今尚発展途上にある造血細胞移植関連の研究は、国民医療の充実といった観点からも研究が続けられる必要があると認識され、平成 17 年（2005 年）度以降も研究テーマ、研究体制を一部改変して継続されることとなった。新しい研究班名「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究班」からも分るように、当研究班は臍帯血移植を除く各種造血細胞移植を患者・ドナーの安全・QOL を担保しつつ発展させ、わが国発の新知見を形成してゆくことを目的とするものである。平成 17 年度はこの目的にむけ以下の分担研究課題を定め、相互に情報交換しながら研究を進めることとした；1. 造血細胞移植療法総体の効率的かつ適正な運用とドナーの安全確保に関する研究、2. 各種造血幹細胞移植の患者およびドナーの登録システムの一元化とその運用方法に関する研究、3. 造血幹細胞移植に関わる海外情報の収集とその運用に関する研究、4. 同種末梢血幹細胞移植の有用性と非血縁者間への応用に関する研究、5. HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究、6. 活性化 CD-4 による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究、7. マイナー抗原特異的 T 細胞による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究、8. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与に関する研究、9. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究、10. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索に関する研究、11. 造血幹細胞移植における NK 細胞受容体およびサイトカイン遺伝子多型の影響に関する研究、12. SNP 解析を用いた移植後合併症関連遺伝子の同定とその臨床応用に関する研究、13. 造血幹細胞骨髄内直接移植法の臨床試験体制の確立と実施に関する研究、14. 同種造血幹細胞移植における遺伝子多型の与える影響に関する研究、15. 小児移植患者の QOL 評価法の確立と向上の研究、16. 成人血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上及び非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究、17. 小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究、18. 造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究、19. 成人移植患者の QOL 向上の研究、20. 麻酔医学からの安全性に関する検討。

そして 1 年を経た今、日本造血細胞移植学会との共同作業としての各種造血幹細胞移植患者データの一元化、血縁造血幹細胞ドナー事前登録制の発足、同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる情報の確立、HLA 情報の深化に基づいた非血縁骨髄ドナー選択基準の策定、等において既に一定の成果が現れてきている。本報告書がこの分野に関わる多くの方々の明日からの活動の一助になれば幸いである。

平成 18 年 9 月

主任研究者 記

《目 次》

| | |
|---|-----|
| I. 研究組織 | 3 |
| II. 総括研究報告書 | 7 |
| 小寺良尚 主任研究者 | |
| III. 分担研究報告書 | |
| テーマ I. <u>細胞治療とその適正運用</u> | |
| 1. 造血細胞移植療法総体の効率的かつ適正な運用とドナーの安全確保に関する研究 | 35 |
| 小寺良尚 | |
| 2. 各種造血幹細胞移植の患者およびドナーの登録システムの一元化とその運用方法に関する研究 | 42 |
| 山本一仁 | |
| 3. 造血幹細胞移植に関わる海外情報の収集とその運用に関する研究 | 45 |
| 岡本真一郎 | |
| 4. 同種末梢血幹細胞移植の有用性と非血縁者間への応用に関する研究 | 50 |
| 原田実根 | |
| 5. HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究 | 54 |
| 一戸辰夫 | |
| 6. 活性化 CD-4 による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究 | 59 |
| 森尾友宏 | |
| 7. マイナー抗原特異的 T 細胞による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究 | 67 |
| 赤塚美樹 | |
| 8. 造血幹細胞骨髄内直接移植法の臨床試験体制の確立と実施に関する研究 | 72 |
| 池原進 | |
| テーマ II. <u>造血幹細胞移植と組織適合性抗原</u> | |
| 1. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与に関する研究 | 77 |
| 森島泰雄 | |
| 2. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究 | 84 |
| 笹月健彦 | |
| 3. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索に関する研究 | 87 |
| 猪子英俊 | |
| 4. 造血幹細胞移植における NK 細胞受容体およびサイトカイン遺伝子多型の影響に関する研究 | 91 |
| 屋部登志雄 | |
| 5. 同種造血幹細胞移植における遺伝子多型の与える影響に関する研究 | 94 |
| 村田誠 | |
| 6. SNP 解析を用いた移植後合併症関連遺伝子の同定とその臨床応用に関する研究 | 97 |
| 小川誠司 | |
| テーマ III. <u>QOL</u> | |
| 1. 小児移植患者の QOL 評価法の確立と向上の研究 | 101 |
| 加藤俊一 | |
| 2. 成人血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上及び非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究 | 114 |
| 秋山秀樹 | |

| | |
|-------------------------------------|-----|
| 3. 小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究 | 117 |
| 土田 昌広 | |
| 4. 造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究 | 120 |
| 鎌田 薫 | |
| 5. 成人移植患者の QOL 向上の研究 | 123 |
| 谷本 光音 | |
| 6. 麻酔医学からの安全性の検討に関する研究 | 130 |
| 中尾 康夫 | |

IV. 研究班会議発表者報告書

1. 平成 17 年度第一回研究班会議

2005 年 7 月 2 日(土)午前 10 時～午後 6 時 会場:名古屋第一赤十字病院古川講堂

| | |
|--------------------|-------------------------|
| 主任研究者挨拶並びに報告 | 139 |
| 小寺良尚 | 名古屋第一赤十字病院 輸血部、骨髄移植センター |

分担研究報告

I. 細胞治療とその適正運用

I-A 幹細胞源別

| | |
|---|--|
| 1. 同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討並びに 血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業について | 141 |
| 小寺良尚 | 名古屋第一赤十字病院 骨髄移植センター 日本造血細胞移植学会 ドナー委員会 |
| 2. 造血幹細胞移植データ一元化に向けて | 145 |
| 山本一仁、熱田由子、浜島信之、小寺良尚 | 日本造血細胞移植学会 データ管理委員会WG |
| 3. FK506 を GVHD 予防に用いた NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植 —第 II 相臨床試験実施に向けての課題— | 147 |
| 一戸辰夫 | 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 |
| 4. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 —臨床第 I / II 相試験— | 149 |
| 小川啓恭 | 大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学 |
| 5. 血縁ドナーからの同種移植と臍帯血移植の比較 —東大医科研における経験— | 151 |
| 高橋 聡 浅野茂隆 | 東京大学医科学研究所 内科 |
| 6. 当科における成人白血病に対する臍帯血移植の成績 —— 非血縁者間骨髄移植との比較 | 153 |
| 平岡 諱、鳥野隆博 | 大阪府立成人病センター 血液・化学療法科 |
| 7. ALLO PBSCT vs BMT Phase III trial — 参加施設に対するアンケート調査 — | 155 |
| 長藤宏司 原田実根 | 九州大学大学院医学研究院 第一内科 |

I-B DLI 等

| | |
|--|---|
| 8. 造血幹細胞移植後難治性感染症に対する活性化 CD4DLI 療法 —治療の背景と臨床試験経過報告— | 159 |
| 森尾友宏 ^{1,3} 、清水則夫 ^{2,3} | 1. 東京医科歯科大学・大学院・発達病態小児科学分野 2. 同・難治疾患研究所・ウイルス感染学分野 3. 同・医学部附属病院・細胞治療センター |
| 9. 造血幹細胞移植後再発白血病に対する自殺遺伝子導入ドナー T リンパ球輸注療法の臨床研究 | 161 |
| 小島 寛、金子 新、大越 靖、鈴木和己、長谷川雄一、福島 敬、清水崇史、須磨崎亮 松井 陽、大津 真、小野寺雅史、長澤俊郎 | 筑波大学 遺伝子細胞治療チーム |
| 大橋一輝、坂巻 壽 | 都立駒込病院 血液内科 |
| 小池和俊、土田昌宏 | 茨城県立こども病院 小児科 |
| 加藤俊一 | 東海大学 基盤診療学系再生医療科学 |
| 中内啓光 | 東京大学医科学研究所 |

| | |
|--|-----------------------------|
| 10. マイナー抗原を標的とした養子免疫療法 | 163 |
| 赤塚美樹 | 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部 |
| 11. HLA-B44 分子上に提示される UGT2B17 遺伝子由来のマイナー抗原 | 164 |
| 村田 誠 | 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学、分子細胞内科 |
| 12. AML の同種移植後再発に対する樹状細胞療法 急性骨髄性白血病および高リスク骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植後の再発における、 WT1 ペプチド提示ドナー樹状細胞による細胞免疫療法 (臨床第 I 相/前期第 II 相試験) | 165 |
| 門脇則光 北脇年雄 内山 卓 | 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 |
| 13. Alloantigen Expression on Both Antigen Presenting Cells and Tumor is Required To Elicit an Effective GVL Response after Experimental Allogeneic BMT | 169 |
| 前田嘉信、谷本光音 | 岡山大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 |

II. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

| | |
|---|--------------------------|
| 14. JMDP における HLA 検査法とコーディネイトの変更 | 171 |
| 森島泰雄 | 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部 |
| 15. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究 | 173 |
| 山本 健 | 九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部 |
| 笹月健彦 | 国立国際医療センター研究所 |
| 16. ゲノムワイドなマイナー組織適合抗原の探索 | 174 |
| 菊地智樹、猪子英俊 | 東海大学医学部 基礎医学系、分子生命科学 |
| 17. NK 細胞受容体、サイトカイン遺伝子多型と非血縁者間造血幹細胞移植成績 | 175 |
| 屋部登志雄、柏瀬貢一、平安恒幸 | 東京都赤十字血液センター 技術部/検査部 |
| 森島泰雄 | 愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部 |
| 18. 大規模 SNP タイピングによる非血縁者間移植合併症の遺伝的背景の探索 | 176 |
| 小川誠司 | 東京大学大学院医学系研究科 造血再生医療寄付講座 |
| 19. 移植後肺合併症と遺伝子多型性 | 178 |
| 鬼塚真仁 猪子英俊 | 東海大学医学部 血液内科/分子生命科学 |

III. 新しい治療法の提案等

| | |
|---|---------------------------------------|
| 20. 造血器疾患に対するターゲット・ブスルファンとシクロフォスファミドを前治療として用いた造血幹細胞 移植に関する研究——ブスルファン血中濃度モニタリングによる投与量調節—— | 180 |
| 寺倉精太郎 ^① 、森下剛久 ^② | ①名古屋大学病態内科学講座分子細胞内科学 ②名古屋 BMT グループ |
| 21. リン酸フルダラビンとメルファランを前治療として用いた非血縁者間骨髄移植の至適投与量の検討 —— Dose Finding Study —— | 182 |
| 寺倉精太郎 | 名古屋大学病態内科学講座分子細胞内科学 |
| 22. 皮膚硬化を有する治療抵抗性慢性移植片対宿主病に対する Rituximab の効果 | 184 |
| 島崎千尋 | 京都府立医科大学 血液内科 |
| 23. 新しい骨髄移植方法 (“灌流法” + “骨髄内骨髄移植”) のヒト実施症例から学んだこと | 186 |
| 池原 進 | 関西医科大学 第一病理学 |
| 24. 造血幹細胞移植に関わる海外情報 | 187 |
| 岡本真一郎 | 慶應義塾大学医学部 血液内科 |
| 25. フルダラの移植前処置療法への適応承認に関する経過報告 | 報告文書なし |
| 高上洋一 | 国立がんセンター中央病院薬物療法部 |

IV. 患者ならびにドナーのQOL向上

| | |
|------------------------------------|----------------------|
| 26. 血縁者ドナーにおけるアンケート調査結果と有害事象調査結果報告 | 報告文書なし |
| 加藤俊一 | 東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学 |

| | |
|--|-----|
| 27. 成人血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究 ——非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究 | 189 |
| 秋山秀樹 東京都立駒込病院 血液内科 | |
| 28. 骨髄移植ドナーの麻酔方法 ——血縁者間骨髄移植ドナーにおける有害事象調査より—— | 192 |
| 中尾康夫、沼澤理絵 札幌北榆病院 麻酔科 | |
| 29. 造血幹細胞移植前の卵巣機能保護を目的としたリユープロレリンの投与 | 193 |
| 森 政樹、室井一男、山本千鶴、永嶋貴博、三好拓児、 松山智洋、高德正昭、永井 正、小澤敬也 自治医科大学 血液科、無菌治療部 | |
| 30. BU/AraC/CY 前処置による自家移植後の卵巣機能不全に対して行った5年間のカウフマン療法後に、 健康女兒を出産した AML(M2)女性例 | 194 |
| 渡辺 新、安岡健二、赤羽仁三 中通総合病院 小児科 矢野道広、深谷博志、高田五郎 秋田大学医学部 小児科 | |
| 31. 小児血縁ドナーの権利擁護に向けて：インフォームドアセントの絵本作成 | 196 |
| 渡辺 新 中通総合病院 小児科 | |

2. 平成 17 年度第二回研究会議

2006 年 1 月 27 日 (金) 午後 1 時～午後 5 時 30 分 会場 東京大学医科学研究所会議室
28 日 (土) 午前 10 時～12 時 30 分 同 講堂

主任研究者挨拶並びに報告

小寺 良尚 名古屋第一赤十字病院 血液内科、骨髄移植センター

【分担研究報告 (一日目・27 日)】

造血幹細胞移植と組織適合性抗原

| | |
|--|-----|
| 1. 非縁者間骨髄移植の GVL 効果：病型別 HLA, KIR との関連 | 201 |
| 森島 泰雄 組織適合性部会 | |
| 2. NK 細胞受容体 KIR 遺伝子型と非血縁者間骨髄移植成績 | 203 |
| 屋部 登志雄、柏瀬貢一、平安恒幸 東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課 森島 泰雄 愛知県がんセンター中央病院 | |
| 3. Clinical Significance of HLA Matching in Patients Transplanted Non-T Cell Depleted Marrow from Unrelated Donor | 205 |
| 笹月 健彦 Japan Marrow Donor Program(JMDP) | |
| 4. マイクロサテライトマーカーを用いた造血幹細胞移植関連遺伝子の探求 | 207 |
| 鬼塚 真仁、猪子 英俊 東海大学基礎医学系分子生命科学 | |
| 5. IL-10/IL-10 receptor β 多型性と急性 GVHD | 209 |
| 佐治 博夫 特定非営利活動法人 HLA 研究所 | |
| 6. 造血幹細胞移植/白血病と HLA 遺伝子欠損 | 211 |
| 丸屋 悦子 特定非営利活動法人 HLA 研究所 | |
| 7. 大規模 SNP タイピングによる非血縁者間移植合併症の遺伝的背景の探索 | 212 |
| 小川 誠司 東京大学大学院医学研究科 造血再生医療講座 | |

細胞治療とその適正運用 (前半・1 日目)

| | |
|--|-----|
| 8. 代謝酵素 GSTM1 の有無が非血縁者間骨髄移植後の経過に与える影響 | 214 |
| 村田 誠、寺倉 精太郎 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 | |
| 9. GVHD および GVL における host $\gamma \delta$ T 細胞の役割の検討 | 216 |
| 前田 嘉信、谷本 光音 岡山大学歯学総合研究科 血液・腫瘍内科 | |
| 10. 造血幹細胞移植前後の微生物モニタリングと活性化 CD4-DLI | 218 |
| 森尾 友宏、東京医科歯科大学医学部附属病院 発達病態小児科学分野、細胞治療センター 清水 則夫 東京医科歯科大学難治疾患研究所 ウイルス治療学 | |

| | |
|---|------------------------|
| 11. 新規マイナー抗原の同定と臨床試験に向けての前臨床試験 | 221 |
| 赤塚 美樹 | 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部 |
| 12. 同種末梢血造血幹細胞移植の有用性と非血縁者間への応用に関する研究 (Allo-BMT vs Allo-PBSCT 第Ⅲ相試験の現状) | 223 |
| 長藤 宏司、原田 実根 | 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 |
| 13. 小児における T 細胞非除去母子間移植および NIMA 不一致同胞間移植の検討 (アンケート調査より) | 225 |
| 吉原 隆夫 | 松下記念病院 小児科 |
| 14. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 —臨床第 I/II 相試験 | 227 |
| 池亀 和博 | 大阪大学 血液腫瘍内科 |
| 小川 啓恭 | 兵庫医科大学 血液内科 |
| 15. 移植データ一元化 —移植成績登録システムの開発— | 229 |
| 山本 一仁 | 日本造血細胞移植学会 データ管理委員会 WG |
| 16. アデノウイルス type11 に対するテトラマー作製 | 231 |
| 宮村 耕一 | 名古屋第一赤十字病院 血液内科 |
| 17. 造血幹細胞移植に関する海外情報 | 233 |
| 岡本 真一郎 | 慶應義塾大学医学部 血液内科 |

【分担研究報告 (二日目・28日)】

厚生労働省挨拶

高岡 志帆

厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室

細胞治療とその適正運用 (後半・2日目)

| | |
|--|--|
| 18. 同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討——日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞 ドナーフォローアップ事業の前期総括報告及び EBMT との共同作業総括報告—— | 236 |
| 小寺 良尚 | 名古屋第一赤十字病院 血液内科、骨髄移植センター 日本造血細胞移植学会ドナー委員会 |
| 19. HLA 不適合造血細胞移植の適応と需要についての調査 | 238 |
| 一戸 辰夫 | 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 |
| 20. 末梢血幹細胞移植を行った強皮症 3 例 | 239 |
| 加藤 浩二、深谷 修作、吉田 俊治 | 藤田保健衛生大学 リウマチ・感染症内科 |
| 丸山 文夫、江崎 幸治 | 藤田保健衛生大学 血液内科・化学療法科 |
| 21. 間葉系幹細胞による GVHD 制御の分子機構に関する検討 | 241 |
| 佐藤 一也、尾崎 勝俊、翁 家国、室井 一男、小澤 敬也 | 自治医科大学 血液科 |
| 22. “灌流法+骨髄内骨髄移植”の臨床応用を目指して | 243 |
| 池原 進 | 関西医科大学 第一病理学教室 |

QOL

| | |
|--|----------------------|
| 23. 血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーアンケート調査結果 | 報告文書なし |
| 加藤 俊一 | 東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学 |
| 24. 小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究 ——院内保育士、チャイルドライフスペシャリストの関わりについて—— | 245 |
| 土田 昌宏 | 茨城県立こども病院 小児科 |
| 25. 骨髄採取後の CPK 高値の検討 | 248 |
| 中尾 康夫 | 札幌北榆病院 麻酔科 |
| 26. 同胞間骨髄ドナーと末梢血ドナーにおける QOL の比較 | 250 |
| 岸 賢治、渡辺 茂樹、秋山 秀樹、関東造血幹細胞移植協同研究グループ | |
| 27. 治療成績の効率的な公開方法の検討：患者への情報提供と治療成績底上げのために | 252 |
| 平岡 諦 | 大阪府立成人病センター 血液・化学療法科 |
| 28. 造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究—アンケート結果を参考に— | 254 |
| 鎌田 薫 | 早稲田大学大学院 法務研究科 |

| | |
|---|-----|
| V. (財)ヒューマンサイエンス振興財団「平成17年度ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業」 に基づく研究班事業報告並びに研究実績報告書 | 261 |
| VI. 公開シンポジウム記録 | 265 |
| VII. 研究班会議記録 | 269 |
| VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 273 |
| IX. 資 料 | |
| Severe Adverse Events of Allogeneic Related Peripheral Blood Stem Cell Donors—Results of Nation-Wide 3,262 Consecutively and Prospectively Registered Case-Survey in Japan and of Its Comparison to the Outcome of Retrospective Survey Shared with EBMT for Stem Cell Donors. 47TH ASH Annual Meeting and Exposition. Georgia World Congress Center • December 10-13.2005 | 279 |

I. 研究組織

「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

研 究 組 織

| | 氏 名 | 所 属 |
|-------|-------|--------------------------------|
| 主任研究者 | 小寺良尚 | 名古屋第一赤十字病院 輸血部、造血細胞移植センター |
| 分担研究者 | 山本一仁 | 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部 |
| | 岡本真一郎 | 慶應義塾大学医学部 血液内科 |
| | 原田実根 | 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 |
| | 一戸辰夫 | 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 |
| | 森尾友宏 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発達病態小児科学分野 |
| | 赤塚美樹 | 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部 |
| | 小川誠司 | 東京大学医学部附属病院 造血再生医療講座 |
| | 池原進 | 関西医科大学 病理学第一講座 |
| | 森島泰雄 | 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部 |
| | 笹月健彦 | 国立国際医療センター研究所 |
| | 猪子英俊 | 東海大学医学部 分子生命医学 |
| | 屋部登志雄 | 東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課 |
| | 村田誠 | 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学分子細胞内科 |
| | 加藤俊一 | 東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学 |
| | 秋山秀樹 | 都立駒込病院 血液内科 |
| | 土田昌広 | 茨城県立こども病院 小児科 |
| | 鎌田薫 | 早稲田大学大学院 法務研究科 民法学 |
| | 谷本光音 | 岡山大学医歯学総合研究科 病態制御科学 |
| | 中尾康夫 | 札幌北楡病院 麻酔科 |
| 研究協力者 | 赤座達也 | 日本赤十字社中央血液センター |
| | 伊藤仁也 | 先端医療振興財団先端医療センター 再生医療研究部 |
| | 今村雅寛 | 北海道大学大学院医学研究科 病態制御学 |
| | 岩戸康治 | 広島赤十字・原爆病院 第四内科 |
| | 上田龍三 | 名古屋市立大学医学部 内科 |
| | 江崎幸治 | 藤田保健衛生大学 内科 |
| | 恵美宣彦 | 藤田保健衛生大学 血液内科 |

| | | |
|-------|-------|------------------------------|
| 研究協力者 | 小川啓恭 | 兵庫医科大学 血液内科 |
| | 柏瀬貢一 | 東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課 |
| | 加藤剛二 | 名古屋第一赤十字病院 小児医療センター血液腫瘍科 |
| | 河敬世 | 大阪府立母子保健総合医療センター 小児血液科 |
| | 小池隆夫 | 北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科 |
| | 小島勢二 | 名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達医学 |
| | 佐尾浩 | 名鉄病院 血液内科 |
| | 坂巻壽 | 東京都立駒込病院 血液内科 |
| | 佐々木毅 | 東北大学大学院医学系研究科 病態制御学 |
| | 佐治博夫 | 特定非営利活動法人 HLA研究所 |
| | 塩原信太郎 | 金沢大学医学部附属病院 輸血部 |
| | 島崎千尋 | 京都府立医科大学 第二内科 |
| | 清水則夫 | 東京医科歯科大学難治疾患研究所 ウイルス感染学分野 |
| | 十字猛夫 | |
| | 鈴木律朗 | 名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理学講座 |
| | 関根暉彬 | 株式会社リンフォテック |
| | 谷口修一 | 国立公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 |
| | 玉木茂久 | 山田赤十字病院 内科 |
| | 濱口元洋 | 国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科 |
| | 平岡諳 | 大阪府立成人病センター 第五内科 |
| | 古川達雄 | 新潟大学医学部附属病院 高密度無菌治療部 |
| | 政氏伸夫 | 市立函館病院 内科 |
| | 丸屋悦子 | 特定非営利活動法人 HLA研究所 |
| | 森下剛久 | 愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院 内科 |
| | 山本健 | 九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門 |
| | 吉田喬 | 富山県立中央病院 内科 |
| | 吉田俊治 | 藤田保健衛生大学 感染症・リウマチ内科 |

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総括研究報告書

「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と
臨床試験体制の確立並びドナーの安全確保に関する研究」

主任研究者 小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長

研究要旨： わが国の同種造血幹細胞移植の需要は毎年 3,200 件を大きく超えるであろうと予測した。造血幹細胞移植に関わるデータ（血縁成人・小児、非血縁骨髄、非血縁臍帯血移植）を同一の報告様式を用い一元的に登録・管理・運用するシステムを作った。血縁造血幹細胞ドナーを全例採取前登録するシステムを作った。末梢血幹細胞ドナーの提供後の血液学的悪性腫瘍発症率は、骨髄ドナーのそれと差が無いことを示した。第二世代の DLI（活性化 CD4+細胞、マイナー抗原特異的 T 細胞）に関する研究を継続した。HLA 1-ハプロ不適合無処理血縁者間移植を継続した。HLA DNA タイピングの意義に関する研究を継続し、HLA Class-II 抗原並びに HLA-C 座抗原の不適合がそれ単独では移植生存率に影響が無いことを示し、ドナー選択のアルゴリズムを定めた。血縁者間造血幹細胞移植ドナー・患者の QOL 向上のための研究を行い、血縁ドナーの権利が保護されない形で採取に至る例が少なくない様子がアンケートから明らかになった。

分担研究者

小寺良尚 (名古屋第一赤十字病院)
山本一仁 (愛知県がんセンター中央病院)
岡本真一郎 (慶應義塾大学医学部)
原田実根 (九州大学大学院医学研究院)
一戸辰夫 (京都大学大学院医学研究科)
森尾友宏 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)
赤塚美樹 (愛知県がんセンター研究所)
小川誠司 (東京大学医学部附属病院)
池原 進 (関西医科大学)
森島泰雄 (愛知県がんセンター中央病院)
笹月健彦 (国立国際医療センター研究所)
猪子英俊 (東海大学医学部)
屋部登志雄 (東京都赤十字血液センター)
村田 誠 (名古屋大学大学院医学系研究科)
加藤俊一 (東海大学医学部)
秋山秀樹 (都立駒込病院)
土田昌広 (茨城県立こども病院)
鎌田 薫 (早稲田大学大学院)
谷本光音 (岡山大学医歯学総合研究科)
中尾康夫 (札幌北楡病院)

A. 研究目的

骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植は難治血液病等に高い確立で治癒をもたらす現行医療であるが、現在のシステムによる供給率は需要の 50%を満たすに過ぎず、これに比較的高齢者（50～65 歳）や他の疾患も加えた場合の潜在需要に対してはその 25%程度を満たすにとどまる。本研究はこれら潜在需要を充足し、移植成績とドナーの安全の更なる向上を目的とし、造血幹細胞移植医療の効率的な運用を、患者並びにドナーの登録システムを充実しつつ、又新しい移植法等を健保適用医療にしてゆくために必要な臨床試験のあり方を具体的なテーマ毎に考え実践しつつ研究するものであり、分担研究課題ごとに以下の目的を設定した；1）骨髄移植、末梢血幹細胞移植（PBSCT）、臍帯血移植はそれぞれ特徴があるので、患者とドナーのニードに合わせた移植、採取法を適切に選ぶことにより、患者

における供給率、ドナーにおける安全性を一層向上させ、又 PBSCT、幹細胞凍結保存等の技術を骨髄バンクシステムに導入することにより効率的な造血幹細胞ドナープールの運用を可能とさせる。2) 移植患者、ドナー登録システムを一元化することにより、我が国における造血細胞移植の動向をより正確に把握出来、施策に反映させる。3) 海外の最新移植情報を入手し、わが国の移植情報の速やかな発信を行う。4) 同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間に導入することにより幹細胞移植*採取法に選択肢を増やし、非血縁者間造血幹細胞採取・移植の効率を上げ、ドナー・患者の要望に応じた採取・移植法を選択出来るようにする。5) 母児間移植の実践により HLA のバリアを超えた血縁者間造血幹細胞移植を可能とし、全ての移植を必要とする患者に移植医療を供給できる体制を整える。6) ドナーの負担が少なく急性白血病や難治感染症にも有用な細胞治療及び、7) 幹細胞と由来を等しくするリンパ球系細胞による癌等に対する細胞治療のモデルを形成する。8) 造血幹細胞移植後の多様な合併症を規定する責任遺伝子を解明し、移植成績を向上を図る。9) 骨髄内移植法の臨床応用によりドナーと患者の負担を質的に軽減させる。又、非血縁者間骨髄移植における患者ードナーDNA情報と移植成績との相関を検討することにより、10) 移植の成功、再発の抑制等に関わる組織適合性抗原を明らかにし、11) HLA DNA タイピングの意義を確立、12) マイナー組織適合抗原を支配する遺伝子のゲノムワイドな確定、13) マイナー抗原に対するエフェクターメカニズムとNK細胞受容体の相関、14) サイ

トカイン遺伝子多形の影響の解明、により、移植成績の向上を図る。更に、15) これまで患者の救命を第一目的として発展してきた造血幹細胞移植医療において、患者とドナーのQOLに配慮した「より質の高い医療」を目指すための研究を行うことにより、造血幹細胞移植において医療の量から質への転換を図り、新しい造血幹細胞移植医療のあり方を提言する。

B. 研究方法

1) 日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団、さい帯血バンクネットワークそれぞれの症例登録様式 (CRF) の統一、登録の電子媒体化、登録センターの一本化を図る。統一された CRF に基づく各種造血幹細胞移植の成績評価を行う。評価に基づく各種移植法の選択序列 (アルゴリズム) を策定する。凍結保存骨髄を用いた血縁者間骨髄移植例の血液、免疫回復に関わるデータ (全国調査結果あり) の再検討し安全性を確認する。非血縁ドナーを対象とした、従来型 DLI 実施症例の総括を行い、後述の活性化 CD-4 細胞による DLI 適応規準策定のためのデータを作成する。海外骨髄バンクからの移植例の成績評価を行う。2) 非血縁者間同種末梢血幹細胞移植実施にむけ、血縁者間同種末梢血幹細胞移植の患者における有用性をラージスケールで後方視的に検討する。同種末梢血幹細胞採取のために必要な条件 (G-CSF 投与量、投与スケジュール、採取時期、採取時間、採取機器等) 並びに採取施設の実態を、全国集計データを基に整理、検討し、安全且つ効率的な採取システムを確定する。同種末梢血幹細胞ドナーの短期、中、長期の安全性に関

わる情報を全国集計データを基にラージスケールで後方視的に検討し、非血縁ドナーからの採取規準を策定する。骨髄、末梢血ドナーの安全性に関わる日欧共同調査を継続する。3) 血縁内、国内、海外の骨髄、臍帯血バンクで HLA 適合ドナーが得られない患者を救済するために、免疫学的寛容関係にある血縁者からの HLA 1 ハプロ不適合造血幹細胞移植の第 I、II 相臨床試験を継続する。4) ドナーリンパ球を、IL-2 を含む固相培地で Ex vivo 培養することによって得られる CD-4 陽性細胞を用いた細胞治療が比較的安全に行なえるとの初期のデータを得たので、これを第二世代の DLI として位置づけ、AML など従来の DLI が無効であった再発例並びに重篤なウイルス感染症に対するプロトコールスタディーを継続する。5) マイナー抗原特異的クローン化 T 細胞を用いた細胞治療の基盤を整備し実施する。6) 骨髄内注入移植法に関する動物実験の検証、臨床応用に当たっての適格症例条件の検討とプロトコールの策定を行い、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会へ提案、第 I 相試験を企画する。7) 非血縁者間骨髄移植ドナー—患者リンパ球の検体保存事業を継続しつつ、その保存検体を用いて、イ) HLA 遺伝子多形、特に特定の HLA 型の不適合の組み合わせが移植免疫反応に及ぼす効果の検討と、移植許容抗原の同定、ロ) HLA-C 抗原の移植片対白血病効果への影響、ハ) DNA チップによるマイクロサテライト多型の検索と移植成績との相関の検討、ニ) 造血幹細胞移植における NK 細胞受容体およびサイトカイン遺伝子多形の影響に関する検討、を行なう。8) 日本造血細胞移植学会との協力の下、血縁

者間骨髄移植として登録された症例について、骨髄採取時のドナーの健康状態、及び骨髄採取に伴う有害事象の有無、内容について、採取医療機関を対象とした後向き調査を行う。

C. 研究結果

1) 最近の血縁者間造血幹細胞移植実施状況、非血縁者間造血幹細胞移植（骨髄・臍帯血）実施状況及び骨髄バンク登録・移植未実施患者数から、血縁造血幹細胞移植（骨髄・末梢血）1,000 例、非血縁骨髄移植 900 例、臍帯血移植 600 例、登録患者・移植未実施例 700 例、計 3,200 例が年間需要であろうと推計した。そして、これらは当研究班において研究中の HLA 不適合ドナーからの移植が成果を見、骨髄非破壊的移植により年齢枠の拡大が普及することにより更に増加するであろうことが推測された。2) 従来は独立して行われていた骨髄バンクの非血縁者間骨髄移植症例、さい帯血バンクネットワークの臍帯血移植症例を、日本造血細胞移植学会全国データ集計事業（血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植症例）と共通の CRF を用い、単一のデータセンター（造血細胞移植情報管理学講座、名古屋大学）で集計・解析するシステム構築を完了した。3) 骨髄バンクデータより、海外バンクからの骨髄移植はここ数年プラトーに達しており、国内骨髄・臍帯血バンクの充実により需要は今後ともあまり増えないであろうこと、しかし一部稀な HLA 型を有する患者にとっては依然必要性が存在することを確認した。4) 血縁末梢血幹細胞ドナーの 5 年間に渡る急性期、中長期有害事象の結果をまとめ、骨髄ドナーのそれと日欧においてそれぞれ比較した。その結果、末梢血ド

ナーと骨髄ドナーの人口 10,000 人当たり白血病発症率は末梢血：骨髄で、日本＝3.1：3.4、欧州＝3.0：2.0 と、両グループとも差が無いことを確認した。5) 母児間免疫寛容関係にあるドナーからの HLA2 座以上不適合無処理移植臨床試験を継続した。6) 幹細胞ドナー由来活性化 CD4 細胞による移植後ウイルス感染症の治療に関する臨床試験、7) 同じく幹細胞ドナー由来マイナー抗原特異的 T 細胞による移植後再発白血病治療に関する臨床試験、を継続した。8) 骨髄内骨髄移植法をヒトにおいて実施し、ドナーに重篤な有害事象は無く、患者において生着が得られることを確認し(中国との共同研究)、国内臨床試験のプロトコルを定めた。9) 骨髄バンクドナー・レシピエントのペア検体(リンパ球)保存事業を再開し、HLA 遺伝子学的適合度(特に HLA-C 座抗原に関わる新しい情報を含め)と移植成績の相関につき解析を継続した。その結果、HLA DRB1、HLA-C 座抗原は、それ単独の不適合では移植後生存率に影響を与えないことを確認し、非血縁ドナー選択のアルゴリズムを以下の如く定めた；HLA-A, B, DR, C 適合→HLA-DRB1 不適合→HLA-C 不適合→HLA-DRB1 と HLA-C 不適合→HLA-A 不適合→HLA-B 不適合→その他 2 座以上不適合。10) 血縁造血幹細胞ドナーを対象に調査を実施し、血縁者間ではレシピエント(患者)とドナーが互いを熟知した状況で、HLA が一致している事実が判明してからドナーとなるかどうかを決定していくという点で、ドナーとなる意思があって登録している骨髄バンクドナーとは決定的に異なっている。そのため、ドナーの権利が保護されない形でコーディネート過程

が進行してしまうことも少なくない様子がアンケートから明らかになった。

D. 考察

1) 今回の研究で得たわが国の造血細胞移植の需要は、既に実績として存在する年間 1,500 件の同種造血幹細胞移植に、骨髄バンクでドナーを求め対期中の 700 件を足したもので、比較的控えめな数値であり、年齢上限の切り上げ、対象疾患の多様化に伴い更に増えると思われる。それらを満たす上ためには現在の採取・移植施設の飛躍的な能力アップ又は、これらに特化された施設の新設が必要であろう。2) により各種造血幹細胞移植の成績を正確に比べることが出来、それぞれに改良すべき問題点を知り、移植成績総体の成績向上、適正な各種ドナーソース規模策定を図ることが出来る。3) 末梢血幹細胞提供に際して当初危惧されていた G-CSF 投与が健常ドナーに白血病を発症させるのではないかとの懸念を払拭しバンクドナーからの末梢血幹細胞採取への道を開きつつある。4) 母児間免疫寛容理論に基づく HLA 2 座以上不一致血縁者間移植は、HLA1 座不適合までの血縁者、HLA Class-II1 座不適合までの非血縁者、HLA 2 座不適合までの臍帯血という、現段階で移植可能な幹細胞ソースが得られない患者に対しても造血幹細胞移植の機会を与えつつある。5) 活性化 CD4+細胞による DLI は、移植後難治感染症に対し比較的安価で治癒の確率が高い細胞治療を実際に提供しつつあり、6) マイナー抗原特異的 T 細胞による DLI と併せて移植後白血病再発に対しても有用な細胞治療のモデルを提供している。7) 骨髄内骨髄移植法は今

尚実験的レベルにあるが、ドナーにおける骨髄灌流法による Mesenchymal Stem Cell をも含めた造血幹細胞採取とそれを患者骨髄内へ直接注入する移植法をセットにした新しい技術であり、幹細胞数の低減、GVHD の低減を図ることが出来ると期待される、わが国発の新知見である。8) 骨髄バンクドナー・レシピエントのペア細胞を用いた組織適合性抗原に関わる一連の研究は、今までもバンクドナー選択に際して役立ってきた HLA 遺伝子レベル適合度に応じたドナー選択アルゴリズムを更に強化すると共に、C 座抗原適合性と KIR 活性化等、移植後再発や移植関連合併症のリスク予測を可能にする情報を提供しつつある。9) 造血幹細胞移植患者・ドナーの QOL に関する研究は、現在日本造血細胞移植学会が行っている同種末梢血幹細胞移植ドナーの事前全員登録システムを血縁者間骨髄移植にも拡大し、安全性の検証を継続することの必要性を裏付けた。

E. 結論

造血幹細胞移植の需要は大きく、幹細胞源の拡大、HLA 情報の深化、DLI の普及と進歩等によって成績が向上するに連れ、対象年齢、対象疾患が拡張すれば更にそれは増すものと考えられる。それらの需要を、ドナーの安全を担保しつつ効率良く満たしてゆくために今後とも総合的研究が必要である。

F. 健康危険情報

日本造血細胞移植学会との共同事業として行なわれている同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業並びに、血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業におけるドナー

の比較的重篤な短期、中・長期有害事象は逐一同学会のホームページ上に開示されている（一般からもアクセス可能）。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kodera Y, Nishida T, Ichinohe T, Saji H.: Human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Indications and tentative outcomes in Japan. *Seminars in Hematology*. 42(2): 112-118. 2005.4
- 2) Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, Kohno A, Maruyama F, Yano K, Taji H, Kitaori K, Goto S, Iida H, Morishima Y, Kodera Y, Naoe T, Morishita Y: Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplantation*. 36(2): 115-121. 2005.7
- 3) Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, Tomita A, Yamaji S, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Kinoshita T, Emi N, Naoe T. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*: 106(8): 2854-2861. 2005.10
- 4) Yanada M, Naoe T, Iida H, Sakamaki H, Sakura T, Kanamori H, Kodera Y, Okamoto S, Kanda Y, Sao H, Asai O, Nakai K, Maruta A, Kishi K, Furukawa T, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Takahashi S: 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 Transplantation*. 36(10): 867-872. 2005.11

- 5) Inamoto Y, Teramoto T, Shirai K, Tsukamoto H, Sanda T, Miyamura K, Yamamori I, Hirabayashi N, Kodera Y.: Severe hypercholesterolemia associated with decreased hepatic triglyceride lipase activity and pseudo hyponatremia in patients after allogeneic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*. 82(4): 362-366. 2005.11
- 6) Kanda Y, Sakamaki H, Sao H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Kasai M, Hiraoka A, Takahashi S, Miyawaki S, Kawase T, Morishima Y, Kato S; Japan Marrow Donor Program. 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, Suzuki R, Yamamoto K, Terakura S, Iida H, Kohno A, Naoe T, Yano K, Wakita A, Taji H, Hamaguchi M, Kodera Y, Sao H, Morishima Y, Hamajima N, Morishita Y. 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, Suzumiya J, Nakamura S, Kagami Y, Kameoka JI, Sakai C, Mukai H, Takenaka K, Yoshino T, Tsuzuki T, Sugimori H, Kawa K, Kodera Y, Oshimi K; NK-cell Tumor Study Group. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplantation*. 37(4): 425-431. 2006.2
- 9) Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y. 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) 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. 2005.7
- 11) 小寺良尚 : 造血細胞移植療法の現状と今後の展望 *Kyo* 143:1-11. 2005
- 12) 稲本賢弘、鍛塚八千代、辻村朱音、徳永正浩、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚 : 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. 2006.1
- 13) Nishio K, Suzuki K, Ito Y, Naito M, Yamamoto K, et al. Possible interactions of the endothelial constitutive nitric oxide synthase genotype with alcohol drinking and walking time for high serum uric acid levels among Japanese. *Metabolism*. 54:1302-1308. 2005
- 14) Atsuta Y, Kawase H, Hamajima N, Nishio K, Niwa Y, Tanaka D, Yamamoto K, Tamakoshi A. Use of duplex PCR-CTPP methods for CYP2E1RsaI/IL-2 T-330G and IL-1B C-31T/TNF-A T-1031C polymorphisms. *Mol Diagn*. 9:89-94. 2005
- 15) Hishida A, Terakura S, Emi N, Yamamoto K, et al. GSTT1 and GSTM1 deletions, NQO1 C609T polymorphism and risk of chronic myelogenous leukemia in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev*. 6:251-255. 2005
- 16) Yanada M, Naoe T, Iida H, Sakamaki H, Sakura T, Kanamori H, Kodera Y, Okamoto S, Kanda Y, Sao H, Asai O, Nakai K, Maruta A, Kishi K, Furukawa T, Atsuta Y, Yamamoto K, 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.* 36:867-872. 2005
- 17) Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, et al. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol.* 83:164-178. 2006
 - 18) Atsuta Y, Suzuki R, Yamamoto K, et al. Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 37:289-296. 2006
 - 19) Matsushita M., Yamazaki R., Ikeda H., Mori T., Sumimoto H., Fujita T., Okamoto S., Ikeda Y., Kawakami Y. : Possible involvement of allogeneic antigens recognized by donor-derived CD4+cytotoxic T cells in selective GVL effects after stem cell transplantation of patients with haematological malignancy. *British Journal of Haematology* 132 : 56-65, 2005.
 - 20) Yanada M., Naoe T., Iida H., Sakamaki H., Sakura T., Kanamori H., Koderu Y., Okamoto S., Kanda Y., Sao H., Asai O., Nakai K., Maruta A., Kishi K., Furukawa T., Atsuta Y., Yamamoto K., Tanaka J., Takahashi S. : 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 Transplantation* 36: 867-872, 2005.
 - 21) Oh H., Loberiza FR., Zhang Mj., Ringden O., Akiyama H., Asai T., Miyawaki S., Okamoto S., Horowitz MM., Antin JH., Bashey A., Bird JM., Carabasi MH., Fay JW., Gale RP., Giller RH., Goldman JM., Hale GA., Harris RE., Henslee-Downey J., Kolb HJ., Litzow MR., McCarthy PL., Neudorf SM., Sema DS., Socie G., Tiberghien P., Barrett J. : Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood* 105 (4) : 1408-1416, 2005.
 - 22) Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda K, Hisatomi T, Quao H, Yamada J, Fukuda M, Ishibashi T, Harada M and Kinoshita S : Characterization and distribution of bone-marrow-derived cells in mouse cornea : *IVOS* 46 : 497-503,2005
 - 23) Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, Tsukamoto H, Harashima S, Kikuchi Y, Otsuka J, Okamura S, Fujita S, Harada M : Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF- α . *Gastroenterology* 128: 376-392,2005
 - 24) Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Haro T, Kakumitsu H, Yoshie M, Yamamoto M, Takeda K, Matsuda T, Akira S, Ogawa K, Harada M : Roles of stat 3 and ERK in G-CSF signaling. *Stem Cells* 23: 252-263,2005
 - 25) Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H, Otusuka J, Inaba S, Nagafuji K, Takase K, Tsukamoto H, Koyama T, Mitoma H, Tanimoto Y, Miyagawa H, Tahira T, Hayasi K, Hashimura C, Okamura S, Harada M: Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. *Genes and Immunity* 6:162-166,2005
 - 26) Tsukamoto H, Horiuchi T, Kokubo H, Nagae S, Nishizaka H, Sawabe T, Harashima S, Himeji D, Koyama T, Otsuka J, Mitoma H, Kimoto Y, Hashimura C,