

の医師主導治験が活性化されることが期待される。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

論文発表

1. Oshima K, Kanda Y, Nakasone H, Arai S, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. *American Journal of Hematology* 83:226-232,2008
2. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Kaneko M, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. False-positive *Aspergillus* galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61:411-416,2008

3. Kako S, Kanda Y, Sato T, Goyama S, Noda N, Shoda E, Oshima K, Inoue M, Izutsu K, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology* 82:386-390,2007
4. Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, Nishimoto N, Arai S, Nagai S, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60:350-355,2007

学会発表

1. 神田善伸 GVHD は敵か味方か? 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 合同シンポジウム 横浜 2007年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

HLA 一致血縁ドナー以外のドナーから同種造血幹細胞移植の開発

分担研究者 原田 実根

国立病院機構大牟田病院 院長

九州大学大学院医学研究院 臓器機能医学部門内科学講座 病態修復内科学分野 共同研究員

研究要旨

成人 T 細胞性白血病リンパ腫 adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)は、化学療法抵抗性の予後不良の疾患であるが、同種骨髄移植による予後の改善が示唆されている。ATLL 患者の多くは適格な HLA 血縁ドナーを有していないため、代替ドナーからの移植が必要となる。我々は、日本骨髄移植推進財団を介して行われた ATLL に対する同種骨髄移植 33 例の成績を後方視的に解析した。

移植後 1 年の全生存率 49.5%、非進行生存率 49.2%、ATLL 進行 18.6%、移植関連死亡 32.3%であった。この成績は、非血縁骨髄移植が治癒的治療として ATLL 患者の施行可能であることを示唆する。

A. 研究目的

成人 T 細胞性白血病リンパ腫 Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) は、human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) が感染した CD4 陽性 T 細胞が腫瘍化した疾患である。くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型に臨床分類されるが、特に急性型とリンパ腫型は化学療法に抵抗性であり、予後不良である。

同種造血幹細胞移植による ATLL の治療成績が期待できるとの報告が本邦よりなされており、移植片対 ATLL 効果が示唆されている。しかしながら適格な HLA 一致血縁ドナーを有する ATLL 患者は 1/3 以下であり、代替ドナーからの移植が必要となる。

非血縁骨髄ドナーからの ATLL に対する移植成績を解析するため、日本骨髄移植推進財団 (JMDP) を介して行われた ATLL に対する同種骨髄移植成績を後方視的に解析した。

B 研究方法

1999 年から 2004 年までに JMDP を介して行われた ATLL に対する同種骨髄移植症例 33

例（急性型 20 例、リンパ腫型 7 例、その他 6 例）を対象とした。

ATLL 診断から移植までの期間は中央値 8 ヶ月（5-28 ヶ月）、移植時の病期は、完全寛解 13 例、部分寛解 2 例、非寛解 14 例、不明 4 例であった。ドナーは HTLV-1 抗体陰性であった。

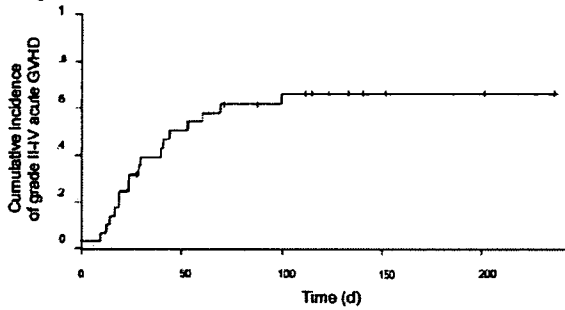
DNA HLA typing により、HLA-A, B, DR 一致は 13 例、DR 一座不一致 9 例、A 一座不一致 1 例、二座不一致 4 例、不明 6 例であった。移植前治療は、骨髄破壊的 27 例、うち全身放射線照射 22 例、骨髄非破壊的 6 例であった。GVHD 予防は、cyclosporin 13 例、tacrolimus 20 例であり、短期 methotrexate が併用されていた。

C. 研究結果

生着と GVHD 予防

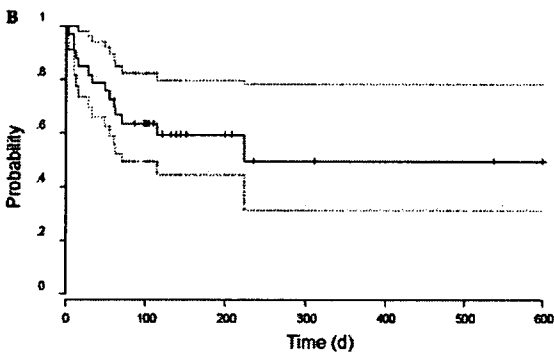
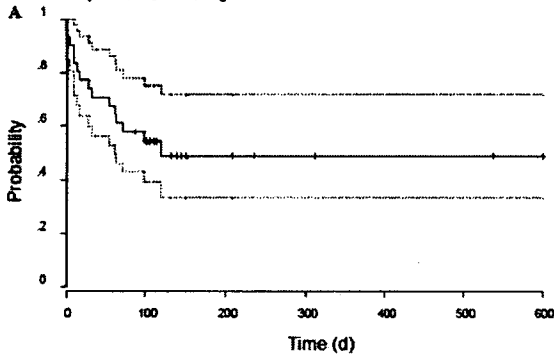
5 例が移植後 20 日以内に早期死亡した。好中球の生着は 28 症例で確認された。晩期拒絶が 1 例に見られた。急性 GVHD 予防は 25/28 89%に発症し grade I 8 例、grade II 12 例、grade III 3 例、grade IV 2 例であった。grade

II-IVの急性GVHD累積発症率は61%であった。



慢性GVHDは、4/18に発症し限局型1例、全身型3例であった。

移植後1年の全生存率49.5%、非進行生存率49.2%であった。

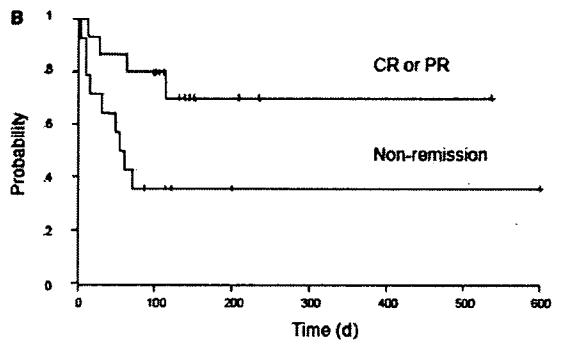
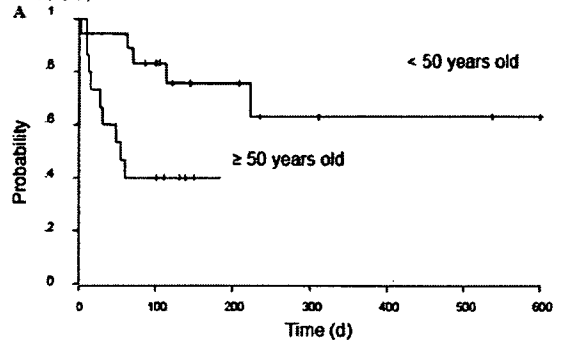


ATLL進行は5例に見られ移植から進行まで期間の中央値は122日(61-223)であった。最終的に14例の死亡が確認されその原因は、ATLL2例、不明3例、移植関連死亡9例であった。

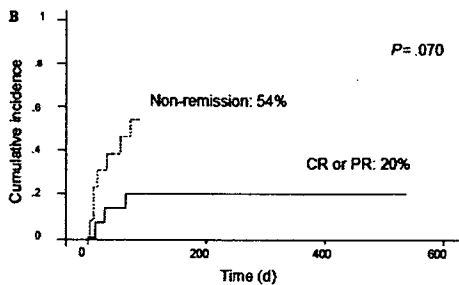
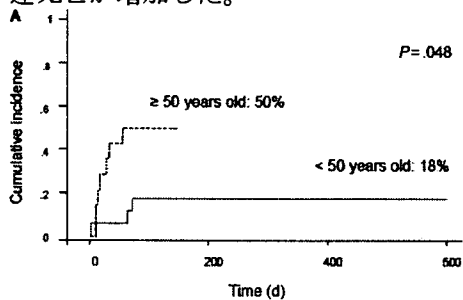
移植100日以内の早期死亡は、生着不全1例、GVHD1例、感染症3例、thrombotic microangiopathy (TMA)2例、veno-occlusive disease (VOD)1例、不整脈1例であった。

全生存率に関する要素を単変量解析したところ、患者年齢と移植時の病期が有意なリスク

ファクターとして同定された (≥ 50 years vs < 50 years; relative risk, 3.47; 95% CI, 1.03-11.6; $P = .044$). (NR vs CR or PR; relative risk, 3.17; 95% CI, 0.96-10.5; $P = .059$)



累積ATLL進行率18.6%、移植関連死亡は32.3%であった。患者年齢50才以上で移植関連死亡が増加した。



D. 考察

本研究により、ATLL に対して非血縁骨髄移植を行うに当たり、二つの重要な知見が得られた。まず ATLL に対して非血縁骨髄移植を行うことは可能であること、患者年齢 50 才以上と化学療法に抵抗性であることは、予後不良因子であり、移植関連死亡が増加することである。本報告は非血縁ドナーからの ATLL に対する骨髄移植として症例数の最も多いものである。

観察期間は短い、非血縁骨髄移植は、ATLL に対する治癒的な治療として有用であることを示唆している。

ATLL に対して自己造血幹細胞移植を行った場合、極めて高い確率で再発することを考慮すると、同種移植後に非進行生存率がプラトーになることは、移植片対 ATLL 効果の存在を示唆する。

ATLL 患者は、日和見感染を起こしやすくまた移植前に複数の化学療法を施行されていることが多く、移植関連死亡の増加につながっている。

E. 結論

HTLV-I 抗体陰性からの非血縁骨髄移植は、ATLL に対する治癒的治療として施行可能である。予後因子、移植前治療などを勘案した前向き臨床試験が望まれる。

F. 健康危険情報 該当せず。

G. 研究発表 論文発表

1. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M: Japan Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13:90-99, 2007

Cyclin dependent kinase 由来ペプチドを標的とした GvL 効果の誘導

分担研究者 中尾 眞二

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 教授

研究要旨

同種造血幹細胞移植（allo-SCT）後の GvL 効果を担っているのは主にドナー由来の T 細胞と考えられている。GvL 効果の標的抗原を同定し allo-SCT 後に抗原特異的な免疫を誘導することができれば、GvHD のリスクを増加させない白血病細胞の選択的な排除が可能である。白血病関連抗原（leukemia-associated antigens: LAAs）は、腫瘍細胞が HLA 上に提示している白血病反応性細胞傷害 T 細胞（cytotoxic T lymphocyte: CTL）の標的抗原である。これまでに我々は、白血病細胞で過剰発現している自己抗原の中から cyclin-dependent kinase (CDK)2 由来 A24 拘束性ペプチドを新たな LAAs として同定している。allo-SCT 時に微少残存病変 (minimal residual disease: MRD) を有する白血病患者全例でドナー由来 CDK2 ペプチド特異的 CTL が移植後末梢血に出現しており、移植後ドナー由来 CDK2 ペプチド特異的 CTL の末梢血への出現と、移植後寛解率との間に相関が認められた。今回新たに、allo-SCT 時に MRD を認める患者では、体内に残存する白血病細胞由来 mDC が CDK2 ペプチド特異的 CTL の誘導に関与していることを明らかにした。Allo-SCT 後に CDK2 ペプチドワクチンを併用すればより効果的に GvL 効果を誘導できる可能性がある。

A. 研究目的

白血病細胞が過剰発現している自己抗原は LAAs となりうるが、自己抗原由来 LAAs に特異的な免疫を患者の体内で誘導するためには、自己抗原に対する末梢性トレランスを破綻させなければならない。白血病細胞は LAAs 特異的 CTL の機能的結合性 (functional avidity) を低下させて T 細胞レパトアを修飾することにより患者の免疫からエスケープしている。その結果、白血病患者では、LAAs に対する末梢性トレランスが健常者に比べて強く起こっているため抗白血病免疫を誘導しにくい。一方 allo-SCT 後には正常

なドナーの T 細胞免疫が移植されるため、ドナーの成熟ナイーブ T 細胞レパトアの中から LAAs に対して機能的結合性の高い CTL が誘導されやすい。したがって、HLA 一致ドナーにとって‘自己’抗原である遺伝子の突然変異や、多型の存在が知られていない LAAs は GvL 効果の標的抗原となると考えられる。

これまでの検討により我々は、白血病細胞が過剰発現している自己抗原のうち、G1/S 細胞周期の調節タンパクである CDK2 由来 A24 拘束性ペプチド (CDK2₁₅₈, CDK2₁₇₈) が新たな LAAs であることを明らかにした。allo-SCT を施行された 16 例の HLA-A24 陽

性造血器悪性疾患患者を対象として、CDK2 ペプチド特異的 CTL の誘導の有無を CDK2 ペプチド/A24 マルチマーを用いて検討したところ、移植後ドナー由来 CDK2 ペプチド特異的 CTL の末梢血への出現と移植後寛解率との間に相関が認められたが、GvHD の発症との間には相関が認められなかった。さらに、allo-SCT 時に MRD を有する白血病患者の全例で、ワクチンを投与していないにも関わらずドナー由来 CDK2 ペプチド特異的 CTL が移植後末梢血に出現していた。そこで allo-SCT 後に CDK2 ペプチド特異的 CTL が誘導される機序を明らかにするため、CDK2 タンパクを過剰発現している白血病細胞由来樹状細胞が、CDK2 ペプチドの添加なしに健常者ナイーブ CD8 陽性 T 細胞から CDK2 ペプチド特異的 CTL を誘導し得るか否かを検討した。

B. 研究方法

診断時の HLA-A24 陽性骨髄球系白血病細胞患者の末梢血からマグネティック・ビーズを用いて骨髄系樹状細胞 (myeloid dendritic cell: mDC) を純化後、GM-CSF, IL-4, TNF α の存在下で成熟させた。この mDC で HLA-A24 陽性健常者および診断時の患者末梢血 CD8 陽性 T 細胞を繰り返し刺激し 14 日間培養した。培養 T 細胞中の CDK2 ペプチド/A24 マルチマー陽性細胞と、ペプチド刺激に反応して IFN γ を産生する CD8 陽性 T 細胞をフローサイトメトリで検出することにより、CDK2 ペプチド特異的 CTL 誘導の有無を検討した。

C. 研究結果

骨髄球系白血病細胞患者 (CML-CP 2 例、

AML-M4 1 例, CMMoL 1 例) の診断時末梢血中には mDC が全白血球数の 0.06-5.4%認められた。AML-M4 由来成熟 mDC との共培養前後で、同じ患者由来 CD8 陽性 T 細胞中には CDK2₁₅₈ ペプチド/A24 マルチマー、および CDK2₁₇₈ ペプチド/A24 マルチマー陽性細胞が検出されなかったが、健常者 CD8 陽性 T 細胞中には共培養後マルチマー陽性細胞がそれぞれ 2.3%, 5.7%検出された。健常者 CD8 陽性 T 細胞から誘導した CTL は、ペプチドを添加していない HLA-A24 導入 T2 細胞 (0.5%) に比べて、それぞれの CDK2 ペプチドを添加した HLA-A24 導入 T2 細胞に反応して 2.3%, 1.6%の細胞が IFN γ を産生した。

D. 考察

Rezvani らは、allo-SCT を受けた CML 患者およびドナーを対象として末梢血中の WT-1 および PR1 特異的 CTL 前駆細胞の有無とその表現型を検討したところ、主に central memory 型の WT-1 特異的 CTL および PR1 特異的 CTL が 56%のドナーで検出され、allo-SCT 後の 83%で effector memory 型の WT-1 特異的 CTL および PR1 特異的 CTL が増加し、それらが GvL 効果に関与していると報告している (Blood. 2003; 102: 2892-2900)。また 2007 年の米国血液学会では、MD アンダーソン・ガンセンターの Molldrem らが SCT 後の AML, MDS, CML 患者 20 例を対象とした PR1 ペプチド・ワクチンの第 I/II 相臨床試験の結果を報告しており、PR1 ペプチド・ワクチン後 55%で PR1 特異的 CTL の誘導が確認され、CTL が誘導された患者の 82%で臨床効果が認められた。ワクチン前に骨髄の芽球比率が 10%以下の例でワクチン後 PR1 特異的 CTL の誘導率が高く、

PR1 特異的 CTL が誘導された患者では CTL が誘導されなかった患者に比べてワクチン後の無病生存期間が有意に長いと報告している。CDK2 ペプチド特異的 CTL が白血病細胞由来 mDC によって誘導されることから、ドナー由来 T 細胞に対して CDK2 ペプチドは免疫原性が高く、ドナー由来 CDK2 ペプチド特異的 CTL は患者白血病細胞を選択的に傷害する可能性が示唆された。Allo-SCT 後に CDK2 ペプチド・ワクチンを併用することによって、より効果的に CDK2 ペプチド特異的 CTL を誘導し得ると考えられる。

E. 結論

Allo-SCT 時に MRD を認める患者では、体内に残存する白血病細胞由来 mDC が CDK2 ペプチド特異的 CTL の誘導に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

論文発表

- Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, Yoshida Y, Teramura M, Motoji T, Takatoku M, Kurokawa M, Mitani K, Uchiyama T, Omine M. A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55(-)CD59(-) blood cells predicts platelet response. *International Journal of Hematology* 86:150-157,2007
- Okumura H, Ohtake S, Ontachi Y, Ozaki J, Shimadoi S, Waseda Y, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Yasui M, Date H, Nakao S. Living-donor lobar lung transplantation for broncho-bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does bronchiolitis obliterans recur in transplanted lungs? *International Journal of Hematology* 86:369-373,2007
- Okumura H, Yamaguchi M, Kotani T, Sugimori N, Sugimori C, Ozaki J, Kondo Y, Yamazaki H, Chuhjo T, Takami A, Ueda M, Ohtake S, Nakao S. Graft rejection and hyperacute graft-versus-host disease in stem cell transplantation from non-inherited maternal-antigen-complementary HLA-mismatched siblings. *European Journal of Haematology* 78:157-160,2007
- Shimadoi S, Takami A, Kondo Y, Okumura H, Nakao S. Macrophage colony-stimulating factor enhances rituximab-dependent cellular cytotoxicity by monocytes. *Cancer Science* 98:1368-1372,2007
- Takami A, Mochizuki K, Ito S, Sugimori C, Yamashita T, Asakura H, Okumura H, Nakao S. Safety and efficacy of foscarnet for preemptive therapy against cytomegalovirus reactivation after unrelated cord blood transplantation. *Transplantation Proceedings* 39:237-239, 2007
- Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M,

Nakao S, Nakahata T, Harada M, Murate T, Ozawa K. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *European Journal of Haematology* 78:487-494,2007

7. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, Omine M, Mizoguchi H. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* 110:1756-1761,2007
8. Yamazaki H, Sugimori C, Chuhjo T, Nakao S. Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long-term prognosis. *International Journal of Hematology* 85:186-190,2007

学会発表

1. Kondo Y, Ohata K, Nakao S.

Circulating Leukemic Myeloid Dendritic Cells from Patient with Leukemia Elicit CDK2-Specific CTLs from Allogeneic HLA-A24+ Naive CD8+ T Cells.

BLOOD : 110 (11), 948a, 2007

The American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December8-11 , 2007. Atlanta,Georgia

2. Lu X, Kondo Y, Takamatsu H, Yamazaki H, Qi Z, Ohata K, Espinoza L, Akasuka Y, Nakao S. CD16+CD56- NK Cells in the Peripheral Blood of Cord Blood Transplant Recipients: A Unique Subset of Immature NK Cells Possibly Associated with Graft-Versus-Leukemia Effect.

BLOOD : 110 (11), 325a, 2007

The American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December8-11 , 2007. Atlanta,Georgia

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

臓器障害を有する患者の HLA 不一致移植の安全性の検討

分担研究者 谷口 修一

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

研究要旨

当院で施行した Calcineurin inhibitor 単剤での GVHD 予防を用いた前処置軽減臍帯血移植 152 例について、HLA 適合度が好中球生着に及ぼす影響を後方視的に解析した。従来の報告と同様に移植細胞数が多いほど（全細胞数 $\geq 3 \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞数 $\geq 1 \times 10^5/\text{kg}$ ）生着は有意に良好であった。HLA 適合度でみると血清型の GVH 方向ミスマッチが少ない群（0-1 ミスマッチ vs 2 ミスマッチ）で生着は有意に良好であった。多変量解析においても、HLA 血清型の GVH 方向の適合度は生着に關与する独立した因子であった。ほとんどが HLA 不一致移植である臍帯血移植において、生着前の GVH 反応のコントロールによって速やかな好中球回復につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

臍帯血移植は急性 GVHD の程度が軽く、HLA の 2 抗原ミスマッチ移植まで可能とされる。一方、10%前後の高い生着不全率は依然として克服すべき課題である。当院で施行している Fludarabine/L-PAM/TBI 4Gy を主体とした前処置軽減臍帯血移植（RI-CBT）において、GVH/HVG 方向別の HLA 適合度が生着に及ぼす影響を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は、2002 年 1 月から 2006 年 12 月までに当院で初回同種移植として RI-CBT を施行した造血器腫瘍例で、移植前に活動性感染症を有する、あるいは performance status 3-4 の症例を除外した 164 例。さらに 28 日以内の移植早期死亡例は生着解析の対象外とし 152 例について解析を行った。HLA は、ドナ

ーとレシピエントの Class I (A, B)、Class II(DRB1)の血清型を用いてドナー検索を行い、2 座不一致までを許容した。生着判定は、異性間 FISH、あるいは STR 検出をもって行い、好中球数が連続して $500 / \mu\text{l}$ を超えた初日を生着日とした。累積生着率は、Gray's method を用いて計算した。

<倫理面への配慮>

この研究は当院で行った RI-CBT 例の診療記録を調査したもので、後方視的観察研究にあたり、特に患者説明等は行っていない。

C. 研究結果

年齢中央値は 55 歳 (17-79)。男 89、女 63。疾患は AML 57、ALL 19、Malignant lymphoma 37、ATL 16、CML 5、MDS 12、その他 6。疾患リスクは標準リスク 32、高リスク 120。移植前処置は、Flu/L-PAM/TBI

124、Flu/BU/TBI 18, Others 10。移植細胞数は、全有核細胞数(TNC)の中央値は $2.60 \times 10^7/\text{kg}$ (1.82-4.83)、CD34 陽性細胞数の中央値は $0.76 \times 10^5/\text{kg}$ (0.1-4.4)。HLA 抗原適合度は、6/6 3、5/6 20、4/6 129。GVHD 予防は CsA 単独 65、FK506 単独 87。

累積生着率は 88%、生着日の中央値は 20 日。移植細胞数で見ると $\text{TNC} \geq 3 \times 10^7/\text{kg}$ 、 $\text{CD34}+\text{cell} \geq 1 \times 10^5/\text{kg}$ の症例は、それぞれ生着率 94% (生着日の中央値 16.5 日)、91% (中央値 16 日) で有意に良好な生着を示した ($p < 0.001$ および $p < 0.001$)。HLA0-1 ミスマッチは、2 ミスマッチと比較して生着率が高い傾向を認めたが (91% vs 88%)、統計学的有意差はなかった ($P=0.09$)。GVH 方向でみると HLA0-1 ミスマッチ (GVH0-1MM, $n=53$) は、2 ミスマッチ (GVH2MM, $n=99$) と比較して有意に高い生着率を示していた (94% vs 84%, $P < 0.001$)。一方、HVG 方向の HLA ミスマッチは生着率に影響を与えなかった。GVH 方向ミスマッチを TNC で層別化すると、GVH0-1MM かつ $\text{TNC} < 3$ ($n=32$) と GVH2MM かつ $\text{TNC} \geq 3$ ($n=29$) はほぼ同等の生着率と生着スピードを示していた。多変量解析においても、HLA の GVH 方向適合度は生着に関与する独立した因子であった ($P=0.004$)。GVH 方向 HLA ミスマッチを有する 144 例において、Class I ミスマッチ 75 例、Class I+II ミスマッチ 54 例、Class II ミスマッチ 15 例であり、Class II ミスマッチ群では生着率 100% (中央値 17 日) と有意に高い生着率、生着のスピードを示した ($P=0.02$)。

解析対象群において、HLA 適合度による治療関連死亡率および全生存率に統計学的有意差は認めなかった。

D. 考察

成人に対する臍帯血移植では、体重あたりの移植細胞数が限られるため、生着不全や血球回復遅延の原因となりうる。当院で施行してきた Calcineurin inhibitor 単剤での GVHD 予防を用いた RI-CBT 症例での解析の結果、移植細胞数と同様に GVH 方向の HLA 適合度は生着に関与する因子であることが明らかにされた。これは拒絶方向 (HVG 方向) のミスマッチが生着不全のリスクとなるという従来の考え方とは異なる結果となった。我々は、移植後 9 日目頃の生着前時期に、非感染性発熱、皮疹、下痢、黄疸などの同種免疫反応を高頻度にくらぶこと、さらに同時期に血球貪食症候群を発症し生着不全に至る症例があることを報告してきた。メソトレキセートを使用しない GVHD 予防法によって、中央値 20 日という比較的速やかな好中球生着を認めているものの、一部の症例では強い同種免疫反応が生着不全の原因となっている可能性が示唆されてきた。本研究において、GVH 方向の HLA 抗原のミスマッチが 0 か 1 の場合、有意に生着率が高いこと、また Class II 抗原のみのミスマッチの場合に生着が比較的速やかであることなどから、HLA 不一致に起因する GVH 反応が生着にマイナスに働くことが考えられた。今後は HLA アリル不一致についても詳細な解析を行いたい。対象例において HLA ミスマッチと生存率との関連は認めなかったが、生着前早期の免疫反応の GVL 効果や長期生存への影響を明らかにする必要がある。また過剰な免疫反応を原因とする生着不全を防ぐために、GVHD 予防の層別化が望まれる。

E. 結論

当院で施行した Calcineurin inhibitor 単剤での GVHD 予防を用いた前処置軽減臍帯血移植において、HLA の血清型 GVH 方向適合度は生着に関与する因子であった。ほとんどが HLA 不一致移植である臍帯血移植において、生着前 GVH 反応のコントロールの重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

論文発表

1. Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, Yamaguchi T, Narimatsu H, Kusumi E, Matsumura T, Takagi S, Kato D, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S. Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases. *Transplantation* 84:316-322,2007
2. Miyakoshi S, Kusumi E, Matsumura T, Hori A, Murashige N, Hamaki T, Yuji

K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Kanda Y, Kami M, Tanaka Y, Taniguchi S. Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13:771-777,2007

3. Matsumura T, Narimatsu H, Kami M, Yuji K, Kusumi E, Hori A, Murashige N, Tanaka Y, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Kanda Y, Taniguchi S. Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13:577-583,2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療等研究事業）
分担研究報告書

Campath-1H を用いた HLA 非適合移植における診療

分担研究者 宮村 耕一
名古屋第一赤十字病院 血液内科

研究要旨

血縁の HLA3 座不適合ドナーは多くの患者において存在し、短期間で移植できることが長所であるが、反面は重症な GVHD や感染症が多く発症し移植関連死が増える。本研究ではサイトメガロウイルス(CMV)、帯状疱疹ウイルス(VZV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、アデノウイルス(ADV)感染症の発症および治療反応性、および移植成績へ及ぼす影響について検討する。患者は 32 歳男性、AML(M0)で寛解導入不能例であり、早期の移植が望まれ、3 座不適合の兄から Campath1H を用いた前処置を用いた造血幹細胞移植を行なった。Clostridium difficile 腸炎、Enterobacter cloacae 敗血症、Pseudomonas aeruginosa 敗血症、真菌症疑い、アスペルギルス肺炎、口腔 HSV 1 型感染症、CMV 抗原血症など多彩な感染症を発症した。特にヘルペスウイルス感染症は Day19 から舌に潰瘍、day20 に口角に潰瘍形成。モルヒネを必要とする 3 度であった。アシクロビル治療量の静脈内投与によりコントロールした。近年アシクロビル経口薬の予防投与により、この合併症は大幅に減少している。本症例においてはアシクロビルの予防投与中にもかかわらず、重症の HSV 感染症が発症し、治療量の同薬剤が必要であったことは、普通の移植後で予防薬を投与中であっても、HSV は存在し、免疫監視機構、予防薬、ウイルスの増殖力のバランスにより、発症が抑えられていることが示唆され、移植ごとの免疫抑制の程度により予防の強さを変えることが必要であると示唆された。

A. 研究目的

同胞間造血幹細胞移植および非血縁者間骨髄移植により多くの難治性血液疾患患者が救われているが、まだ多くの患者が HLA の適合したドナーが見つからなかったり、非血縁ドナーにおいては、コーディネート期間がかかり、適切な時期にドナーが得られず不幸な転機をとっている。もし HLA 3 座不適合移植が現実のものとなれば、すべての患者に親がおり多くの患者に子供がいて、彼らは 3 座不適合ドナーとなりえ、また兄弟間でドナ

ーが見つかる可能性は 3 人兄弟で 15/16 と非常に高く、ほとんどすべての患者において適切な時期での移植が可能となる。しかし 3 座不適合移植では重症な GVHD が多く発症し、また GVHD の予防と治療の強度が増すため、免疫抑制による感染症が重症化しやすく、結果として移植関連死が増えることが問題である。本研究では、移植後のサイトメガロウイルス(CMV)、帯状疱疹ウイルス(VZV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、アデノウイルス(ADV)感染症の発症および治療反応性、およ

び移植成績へ及ぼす影響について検討する。

B. 研究方法

移植後の単純ヘルペスウイルス感染症の発症を毎日口腔内、口唇を細かく観察し、その発症の有無をモニターする。を行う。サイトメガロウイルス(CMV)は抗原血症、肺炎、腸炎の発症、帯状疱疹ウイルス(VZV)は帯状疱疹の発症、アデノウイルス(ADV)は出血性膀胱炎の発症をモニターする。予防は単純ヘルペスウイルスの予防のために経口アシクロビル 1,000mg/日を使用した。ガンマグロブリンの予防投与は行わなかった。治療は帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス感染症に対しては、アシクロビルを、サイトメガロウイルス抗原血症および感染症にはガンシクロビルを使用した。

C. 研究結果

<移植までの経過>

患者は 32 歳男性、平成 18 年 6 月 18 日より倦怠感出現、6/22 近医受診し、汎血球減少を指摘され、6/23 えき済会病院紹介。WBC1800,Hb 4.3,Plt6.9 万と汎血球減少あり。BMA では L1 様 Blast96%認めた。染色体は複雑核型。Per では一部陽性の所見あり、FCM でも CD7,33,34 陽性であったことから、CD7 陽性 AML の診断となり、6/24 から IDR+Ara-C にて寛解導入療法施行。骨髄抑制が遷延し、day40 にマルク施行したところ Blast51.6%認め、非寛解。8/7 から CA(Ara-C+ACR)にて治療するも day34 の BMA では Blast34%認め、Inductionfailure の診断。JMDP には現在のところ 6 座一致見つからず、血縁者には 2 座不一致の父、3 座不一致の兄、2 歳違いの 3 座不一致の姉がい

た。(母は HBV キャリアー) 寛解導入不能例であり、早期の移植が望まれ、AML 患者再発期に対して 3 座不適合の兄弟から Campath1H を用いた前処置を用いた造血幹細胞移植を行うために当院へ紹介となった。Campath1H を用いた前処置を用いた造血幹細胞移植を 10 月 25 日に施行した。前処置は Campath 1H (0.16mg/kg) day-8 - day-3, TBI 2Gyx2 day-7 - day-5, CY(60mg/kg) day-3,-2, GVHD 予防には短期 MTX およびサイクロスポリン A を使用した。

<移植後の主な経過とウイルス感染症>

Day0 に水様便となり、便培養から Clostridium difficile が検出されたためバンコマイシンを投与、Day2 に血液培養から Enterobacter cloacae 陽性のためメロペネムを使用した。Day12 に血液培養から Pseudomonas aeruginosa 陽性 Day20 の採血で軽度 β Dglucan 上昇し(基準値内)、レントゲンにて右下肺に浸潤影認め、CT ではアスペルギルスを疑う所見であり、ミカファンギンを使用した。Day19 から舌に潰瘍、day20 に口角に潰瘍形成。皮膚科にて口角の水疱を調べた所、Tzank test 陽性であり、モルヒネを必要とする 3 度の単純ヘルペスウイルス 1 型感染症と診断した。アシクロビル治療量の静脈内投与によりコントロールした。生着には影響なかった。Day22 に CMV 抗原血症陽性となりガンシクロビルを使用した。CMV 抗原血症の量は 22 日(3,3)、26 日(67,65)と高値をしめし、day44(6,4) day63(1,0)と遷延した。生着は好中球 day20 で最終血小板輸血は day80 であり、急性 GVHD は発症しなかった。

D. 考察

ヒト単純ヘルペスウイルス1型の発症は移植後30日以内に認められ、口腔内の糜爛潰瘍により疼痛、食事困難などを通じ患者の一般状態を悪化させ、ひいては移植関連合併症死を増やしていた。近年アシクロビル経口薬の予防投与により、この合併症は大幅に減少している。本症例においてはアシクロビルの予防投与中にもかかわらず、重症の単純ヘルペスウイルス1型感染症が発症し、治療量の同薬剤が必要であったことは、普通の移植後で予防薬を投与中であっても、単純ヘルペスウイルス1型は存在し、免疫監視機構、予防薬、ウイルスの増殖力のバランスにより、発症が抑えられていることが示唆され、移植ごとの免疫抑制の程度により予防の強さを変えることが必要であると示唆された。

E. 結論

Campath1Hを用いたHLA非適合移植後にアシクロビルの予防投与中にもかかわらず単純ヘルペスウイルス1型感染症が発症した。Campath1Hは非常に強い免疫抑制効果を持つため、通常の移植とは別の感染予防策が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

論文発表

1. Kawase T, Akatsuka Y, Torikai H, Morishima S, Oka A, Tsujimura A, Miyazaki M, Tsujimura K, Miyamura K, Ogawa S, Inoko H, Morishima Y,

Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T. Alternative splicing due to an intronic SNP in HMSD generates a novel minor histocompatibility antigen. *Blood* 110:1055-1063,2007

2. Saldanha J, Silvy M, Beaufile N, Arlinghaus R, Barbany G, Branford S, Cayuela JM, Cazzaniga G, Gonzalez M, Grimwade D, Kairisto V, Miyamura K, Lawler M, Lion T, Macintyre E, Mahon FX, Muller MC, Ostergaard M, Pfeifer H, Saglio G, Sawyers C, Spinelli O, van der Velden VH, Wang JQ, Zoi K, Patel V, Phillips P, Matejtschuk P, Gabert J. Characterization of a reference material for BCR-ABL(M-BCR) mRNA quantitation by real-time amplification assays: towards new standards for gene expression measurements. *Leukemia* 21:1481-1487, 2007
3. Tokunaga M, Miyamura K, Ohashi H, Ishiwada N, Terakura S, Ikeguchi M, Kuwatsuka Y, Inamoto Y, Oba T, Tsuchiya S, Kodera Y. Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency type I from an unrelated donor. *International Journal Hematology* 86:91-95,2007

H. 知的財産権の出願、登録状況
なし。

高齢者 HLA 不一致移植の安全性の検討

分担研究者 森 慎一郎

国立がんセンター中央病院 臨床検査部細菌免疫検査室 医長

研究要旨

高齢者に対する HLA 不一致移植においては、合併症により入院が長期化し、筋力低下に伴う社会復帰遅延や、寝たきりによる心肺機能低下、認知症の進行などの様々な問題が発生する。これを適切に予防するためには、積極的な運動療法が重要であるが、その前提として適切な栄養管理が必要である。そこで、造血幹細胞移植患者に対する至適な栄養サポート療法を確立するために、国立がんセンター中央病院で造血幹細胞移植を実施した 60 例を対症に前向き研究を実施した。移植後 28 日、56 日時点における体重及び筋肉量は、総栄養摂取量基礎代謝 (Basal Energetic Expenditure; BEE) 以下の群では著明に減少したのに対し、BEE 以上の栄養補助を受けた群では有意な低下はみられず、BEE 以上の栄養補助が必要であることが判明した。特に 1.3 x BEE 以上の栄養補助を受けた群では筋肉量がやや増加する傾向がみられたが、合併する高血糖などが問題となり、実際に 1.3 x BEE の栄養補助が可能であったのは 9 例に過ぎなかった。一方、造血幹細胞移植を受けた 112 例について後方視的に検討したところ、厳格に血糖値がコントロールされていた例では、急性 GvHD の発症頻度、治療関連死亡率、全死亡率が有意に低く、高血糖は移植患者の予後不良因子であった。従って、今後 HLA 不一致移植の開発を高齢者に対して実施する場合、脂肪製剤なども組み合わせた上で、積極的なインスリン療法を実施しながら 1・1.3 x BEE 程度の栄養摂取を実施することにより、治療成績の向上が期待される。

A. 研究目的

HLA 不一致移植においては、移植片対宿主病 (Graft-versus-Host Disease; GvHD) が高頻度かつ重症化する傾向にある。一方、これに対する治療、または予防目的に高度の免疫抑制療法が実施されるため、ウイルス感染症などの感染症が増加する。従って、これらの合併症の治療のために入院が長期化し、数ヶ月間に渡ること稀ではない。これを高齢者に対して適用することを考えた場合、筋力低下から寝たきりに至るような事態も発生し、患者の生命予後に悪影響を及ぼすのみならず、要介護状態、社会復帰遅延、及び認知症の進行などの社会的な問題も発生する。これを適切に予防するために、既に他領域では「早期離床」の概念に基づく運動療法の重要性が明らかとなっている。しかし、運動療法によって筋肉量が維持されるためには、それに見合った適切な栄養療法が必須であるが、病態に応じた必要摂取カロリー以上の栄養を闇雲に投与すれば、肥満やメタボリックシンドロームなどの有害な結果をもたらす結果となる。この点についての研究は未だ不十分であり、特にわが国の同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; allo

HSCT) 患者 における至適栄養投与量の検討はほとんどみられず、この点を明らかにすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

1) 好中球減少期の高血糖が allo HSCT 患者に及ぼす影響の検討。
国立がんセンター中央病院において、2002 年から 2006 年の間に骨髄破壊的レジメンを用いて allo HSCT を実施した 112 例を後方視的に検討した。好中球減少期間の空腹時血糖値 (BS) の平均値から正常血糖群 (BS < 110mg/dl, n = 28)、軽度高血糖群 (BS 110 ~ 150mg/dl, n = 49)、高血糖群 (BS > 150mg/dl, n = 14) の 3 群に分け、治療結果を比較検討した。

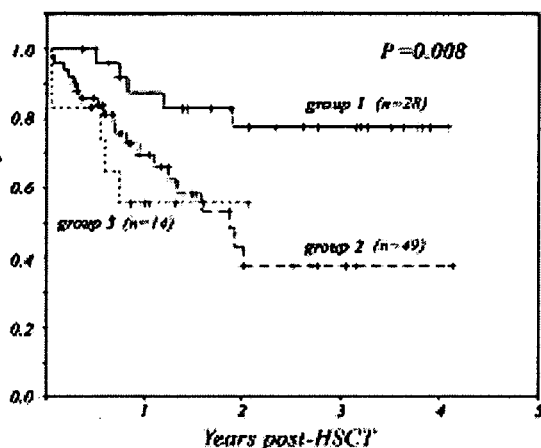
2) 移植後早期の栄養状態のモニタリング
2007 年 6 月以降に国立がんセンター中央病院において allo HSCT を実施された 60 例を対象に、栄養状態と摂取栄養量との関係を前向きに検討した。安静時消費エネルギー量 (Resting Energy Expenditure; REE) の測定は間接熱量計 (AE300S) を用い、体成分分析には InBody S20 を使用した。移植後 28 日までの平均摂取

カロリーと Harris-Benedict 式から算定した BEE の比を求め、 $<1 \times \text{BEE}$ 群 (17 例)、 $1 \cdot 1.3 \times \text{BEE}$ 群 (34 例)、 $>1.3 \times \text{BEE}$ 群 (9 例) の 3 群に分け、REE、体重、筋肉量、生化学的マーカー (TP, alb, prealbumin, cholinesterase) を移植前、移植後 28 日、56 日の時点で測定し、比較検討した。

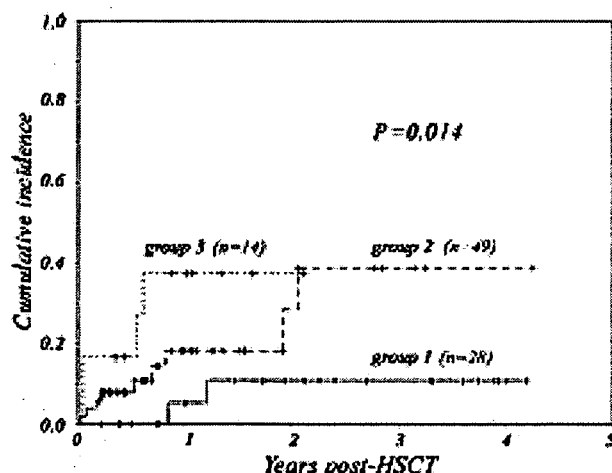
C. 研究結果

血糖に関する後向き研究では、発熱、及び documented infection の頻度は 3 群で差がなかったにも関わらず、血糖正常群では他の 2 群と比較して有意に生存率が高く、治療関連死亡や GvHD の合併頻度も低かった。

図：血糖群別全生存期間



血糖群別累積治療関連死亡率



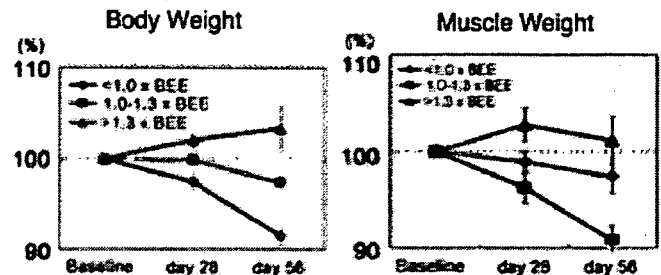
栄養状態のモニタリングに関する研究では、移植前、day 28、day 56 における REE の変化はほとんどみられず、 $<1 \times \text{BEE}$ 群において day 56 の体重、筋肉量が著しい低下がみられた。一方、生化学的指標と投与栄養量との間には一定の傾向がみられず、各指標間、

及び体成分構成との相関もみられなかった。

表：REE の変化

	$<1.0 \times \text{BEE}$	$1.0 \cdot 1.3 \times \text{BEE}$	$>1.3 \times \text{BEE}$
Pre-transplant	1.14 (0.86-1.53)	1.06 (0.87-1.52)	1.09 (1.04-1.45)
Day 28	1.08 (1.02-1.27)	1.06 (0.78-1.26)	1.12 (0.95-1.20)
Day 56	1.04 (0.8-1.12)	1.06 (0.86-1.24)	1.07 (0.99-1.16)

図：体成分の変化



D. 考察

移植後早期の血糖値は allo HSCT 患者の重要な予後因子であった。しかし、今回の検討は後ろ向きであり、高血糖自体が予後に影響しているのか、予後不良となる合併症が高血糖を引き起こしているのかについては明らかではなく、今後は厳格な血糖コントロールが実際に患者の予後を改善するか否かについて前向きの介入研究を実施する必要があると考えられた。

一方、allo HSCT 後早期の患者において、REE の大きな変化はみられず、この時期には通常より多量の投与カロリーは必要ない事が示唆された。また、実際に day 28 までの早期の投与カロリーが BEE を下回った例について、day 56 における体重、筋肉量の低下が著しく、移植後急性期においても最低 BEE 以上のカロリー摂取が可能となるよう、積極的な栄養サポートが必要であると考えられた。しかし、経口摂取不能な時期に $1.3 \times \text{BEE}$ 以上の栄養投与を行うことは容易ではなく、高血糖などの問題も引き起こす可能性が高い。従って、移植後早期においては、極力経口摂取が可能となる努力をするとともに、脂肪乳剤の投与等も考慮しながら、厳格な血糖管理下に $1 \cdot 1.3 \times \text{BEE}$ 程度の栄養摂取を目指すのが妥当である可能性があり、この点に関する前向き研究が必要であると考えられた。

E. 結論

栄養サポートは高齢者 HLA ミスマッチ移植の開発において重要な検討課題であり、今回得られた仮説をもとに、今後更に前向き研究にて検討を重ねる必要がある。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

論文発表

1. Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara F, Honda O, Kuwahara S, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y. Hyperglycemia during the neutropenic period following conditioning is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 84:814-20, 2007
2. Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Morita Y, Kim SW, Fukuda T, Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y. Unrelated donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan and 4 Gy total body irradiation. *International Journal of Hematology* 85:256-263, 2007
3. Saito A, Kami M, Mori S, Kanda Y, Suzuki R, Mineishi S, Takami A, Taniguchi S, Takemoto Y, Hara M, Yamaguchi M, Hino M, Yoshida T, Kim SW, Hori A, Ohashi Y, Takaue Y. Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. *American Journal of Hematology* 82:873-880, 2007
4. Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Hoshi-Morita Y, Kim SW, Mori S, Heike Y, Makimoto A, Tajima K, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y. Comparable anti-leukemia/lymphoma effects in non-remission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen. *Biology of Blood Marrow Transplantation* 13:932-941, 2007
5. Kusumoto S, Mori S, Nosaka K, Morita Y, Onishi Y, SW Kim, Watanabe T, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, Tobinai K. T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin following cord blood transplantation. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 7:475-479, 2007
6. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, Kato S, Kawase T, Morishima Y and Kodera Y. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *British Journal of Haematology* 137: 142-151, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Oshima K, <u>Kanda Y</u> , Nakasone H, Arai S, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level.	American Journal of Hematology	83	226-232	2008
Asano-Mori Y, <u>Kanda Y</u> , Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Kaneko M, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	61	411-416	2008
Kako S, <u>Kanda Y</u> , Sato T, Goyama S, Noda N, Shoda E, Oshima K, Inoue M, Izutsu K, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M.	Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation.	American Journal of Hematology	82	386-390	2007
Oshima K, <u>Kanda Y</u> , Asano-Mori Y, Nishimoto N, Arai S, Nagai S, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	60	350-355	2007
Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, <u>Harada M</u> ; Japan Marrow Donor Program.	Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	13	90-99	2007
Okumura H, Yamaguchi M, Kotani T, Sugimori N, Sugimori C, Ozaki J, Kondo Y, Yamazaki H, Chuhjo T, Takami A, Ueda M, Ohtake S, <u>Nakao S</u> .	Graft rejection and hyperacute graft-versus-host disease in stem cell transplantation from non-inherited maternal-antigen-complementary HLA-mismatched siblings.	European Journal of Haematology	78	157-160	2007
Shimadoi S, Takami A, Kondo Y, Okumura H, <u>Nakao S</u> .	Macrophage colony-stimulating factor enhances rituximab-dependent cellular cytotoxicity by monocytes.	Cancer Science	98	1368-1372	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Takami A, Mochizuki K, Ito S, Sugimori C, Yamashita T, Asakura H, Okumura H, <u>Nakao S.</u>	Safety and efficacy of foscarnet for preemptive therapy against cytomegalovirus reactivation after unrelated cord blood transplantation.	Transplantation Proceedings	39	237-239	2007
Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, Yamaguchi T, Narimatsu H, Kusumi E, Matsumura T, Takagi S, Kato D, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, <u>Taniguchi S.</u>	Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases.	Transplantation	84	316-322	2007
Miyakoshi S, Kusumi E, Matsumura T, Hori A, Murashige N, Hamaki T, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Kanda Y, Kami M, Tanaka Y, <u>Taniguchi S.</u>	Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	13	771-777	2007
Matsumura T, Narimatsu H, Kami M, Yuji K, Kusumi E, Hori A, Murashige N, Tanaka Y, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Kanda Y, <u>Taniguchi S.</u>	Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	13	577-583	2007
Kawase T, Akatsuka Y, Torikai H, Morishima S, Oka A, Tsujimura A, Miyazaki M, Tsujimura K, <u>Miyamura K.</u> Ogawa S, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T.	Alternative splicing due to an intronic SNP in HMSD generates a novel minor histocompatibility antigen.	Blood	110	1055-1063	2007
Saldanha J, Silvy M, Beaufils N, Arlinghaus R, Barbany G, Branford S, Cayuela JM, Cazzaniga G, Gonzalez M, Grimwade D, Kairisto V, <u>Miyamura K.</u> lawler M, Lion T, Macintyre E, Mahon FX, Muller MC, Ostergaard M, Pfeifer H, Saglio G, Sawyers C, Spinelli O, van der Velden VH, Wang JQ, Zoi K, Patel V, Phillips P, Matejtschuk P, Gabert J.	Characterization of a reference material for BCR-ABL(M-BCR) mRNA quantitation by real-time amplification assays: towards new standards for gene expression measurements.	Leukemia	21	1481-1487	2007
Tokunaga M, <u>Miyamura K.</u> Ohashi H, Ishiwada N, Terakura S, Ikeguchi M, Kuwatsuka Y, Inamoto Y, Oba T, Tsuchiya S, Kodera Y.	Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency type I from an unrelated donor.	International Journal of Hematology	86	91-95	2007