

発に関連したものであった。大半の有害事象は治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」に分類されており、その理由は関連性がないと断定する明らかな証拠を提示することができないからである。これらの現状を鑑みて、治験の安全性を損なうことなく合理的に有害事象を管理するための方策を検討する。

D. 考察

本臨床試験は改正 GCP(good clinical practice)に則って医師主導治験として行うことにより、より信頼性の高いデータを得るとともに、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらす。さらに、多数の薬剤が適応外使用されている造血幹細胞移植領域の医師主導治験のあり方を考察することにより、今後の造血幹細胞移植の健全な発展に寄与する。

E. 結論

本試験の結果として、アレムツズマブを用いることによって HLA 不一致同種造血幹細胞移植の安全性が高まることが示されれば、適切なドナーがいなかったために移植を受けることが出来ない多くの患者についても、同種造血幹細胞移植療法を適応することが可能となる。また、合理的な医師主導治験のシステムを構築することによって造血幹細胞移植領域の医師主導治験が活性化されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Oshima K, Kanda Y, Kako S,

Asano-Mori Y, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Shiraki K, and Kurokawa M. Persistent cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: Emergence of resistant CMV due to mutations in the UL97 and UL54 genes. *Journal of Medical Virology* 80:1769-1775, 2008

2. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology* 87:310-318, 2008

3. Kako S, Kanda Y, Oshima K, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Motokura T, Miyakoshi S, Taniguchi S, Kamijo A, Takahashi K, Chiba S, Kurokawa M. Late onset of autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: successful treatment with rituximab and cyclosporine. *American Journal of Hematology* 83:247-249, 2008

4. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Fujimaki K, Yokota A, Fujisawa S, Matsushima T, Fujita H, Sakura T,

- Okamoto S, Maruta A, Sakamaki H, for the Kanto Study Group for Cell Therapy. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14:1100-1107, 2008
5. Kanda Y, Omuro Y, Baba E, Oshima K, Nagafuji K, Heike Y, Takaue Y, Sasaki T, Sakamaki H, and Harada M. Allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning against advanced pancreatic cancer: a Japanese survey. *Bone Marrow Transplantation* 42:99-103, 2008
2. 学会発表
なし
- G. 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

研究分担者 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、同種造血幹細胞移植により予後の改善が示唆されている。我々は、ATLL に対する同種造血幹細胞移植 48 例の成績を後方視的に解析した。移植後 1 年の全生存率 45%、移植後 3 年の全生存率 30%であった。この成績は、同種造血幹細胞移植が治癒的治療として ATLL 患者に施行可能であることを示している。

研究分担者：原田実根

研究協力者：宮本敏浩、長藤宏司（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学・講師）

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。治療初期は化学療法に感受性を示すが、早期に治療抵抗性となり予後は極めて不良であることが知られている。近年、本邦および欧米から少数例ではあるが進行期 ATLL に対して同種造血幹細胞移植が試みられ、一部の症例では長期間にわたる血液学的寛解が維持されることが報告されている。また移植患者体内における抗 HTLV-1 抗体価の減少、ウイルスゲノムの消失も報告されており、同種造血幹細胞移植の抗ウイルス療法としての有効性を示唆するものとして期待される。当科および福岡骨髄移植グループ(FBMTG)にて、2006 年までに施行された ATLL に対する同種造血幹細胞移植成績を後方視的に解析した。

B 研究方法

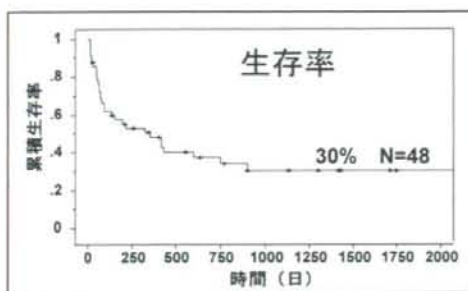
2006 年までに福岡骨髄移植グループ（九州大学病院、浜の町病院、原三信病院、北九

州医療センター）にて施行された ATLL に対する同種骨髄移植症例 48 例（急性型 38 例、リンパ腫型 10 例）を対象とした。解析にあたり、母子間移植と臍帯血移植症例は除外した。

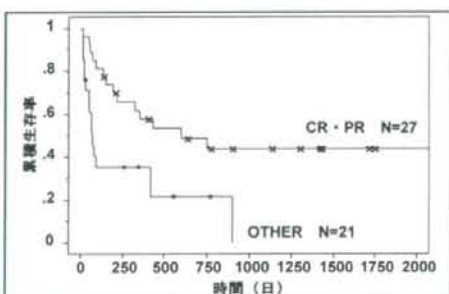
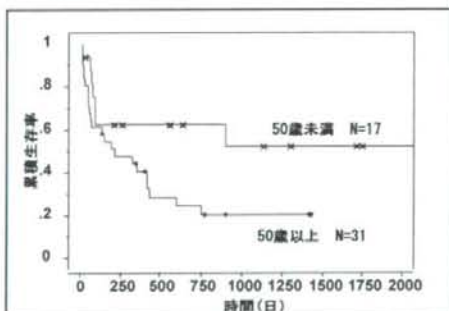
患者年齢中央値は 51 歳（15-67 歳）、移植時の病期は、完全寛解 12 例、部分寛解 15 例、非寛解 21 例であった。血縁者間移植が 22 例、非血縁者間移植が 26 例であった。DNA HLA typing により、HLA-A, B, DR 一致は 35 例、一座不一致 13 例であった。移植前治療は、骨髄破壊的 32 例、骨髄非破壊的 16 例であった。GVHD 予防は、短期 methotrexate 併用 cyclosporin 18 例、tacrolimus 28 例、その他 2 例であった。

C. 研究結果

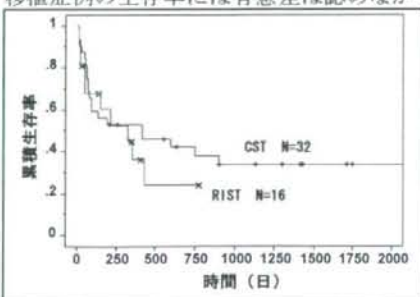
48 例中の 18 例が移植後 100 日以内に早期死亡した。2 例が生着前に感染症で死亡し、好中球の生着は 46 症例で確認された。100 日以内に早期死亡した 16 例の死因は原疾患 6 例、感染症 5 例、GVHD 3 例、その他 2 例であった。1 年以内の死亡を 6 例に認め、4 例が原疾患、2 例が感染症であった。移植後早期死亡を多く認めた原因として、原疾患のコントロール不良に加え、化学療法を継続しながらの移植のために移植関連合併症による臓器障害や感染症死亡が顕著であった。



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, 2.290; 95% CI, 0.976-5.375; $P = .047$). (NR vs CR or PR; relative risk, 2.784; 95% CI, 1.337-5.798; $P = .006$).



骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置での移植症例の生存率には有意差は認めなかった。



D. 考察

本研究により、ATLL に対して同種造血幹細胞移植を行うに当たり、重要な知見が得られた。まず患者年齢 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。また、現時点では、骨髄破壊的前処置および非破壊的前処置による移植成績では、生存率に有意差を認めていない。このことは、ATLL 患者は高齢者が多いこと、移植前に病勢のコントロールをつけようと化学療法が短期間に繰り返し施行されること、また ATLL 患者は日和見感染を起こしやすいこと、などから移植関連死亡の増加に繋がる可能性が示唆された。より有効な前処置の開発が重要である。

E. 結論

同種造血幹細胞移植は、ATLL に対する治癒的治療として施行可能である。今後も予後因子、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. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikushige Y, Yoshimoto G, Miyamoto T, Iino T, Mori Y, Iwasaki H, Niuro H, Takenaka K, Nagafuji K, Harada M, Ishikawa F, Akashi K. Human flt3 is expressed at the hematopoietic stem cell and the granulocyte/macrophage progenitor stages to maintain cell survival. *The Journal of Immunology* 180:7358-7367, 2008
2. Kong Y, Yoshida S, Saito Y, Doi T, Nagatoshi Y, Fukata M, Saito N, Yang SM, Iwamoto C, Okamura J, Liu KY, Huang XJ, Lu DP, Shultz LD, Harada M, Ishikawa F. CD34+CD38+CD19+ as well as CD34+CD38-CD19+ cells are leukemia-initiating cells with self-renewal capacity in human B-precursor ALL. *Leukemia* 22:1207-1213, 2008

治療抵抗性T細胞性前リンパ球性白血病に対する アレムツズマブを前処置に含む骨髄非破壊的臍帯血移植

研究分担者 中尾 眞二

金沢大学医薬保健学域医学系細胞移植学 教授

研究要旨

T細胞性前リンパ球性白血病（T-PLL）は高齢者に好発する前リンパ球由来の造血器腫瘍である。リンパ球増加、肝脾腫、リンパ節腫大、皮膚病変などの臨床的特徴を有し、small lymphocytic leukemia全体の2%に相当する稀な疾患である。通常の化学療法に抵抗性で、発症後の平均生存期間は7.5ヶ月と予後不良である。Deardenらは、治療抵抗性T-PLL例を対象としてヒト化ラット抗CD52抗体（アレムツズマブ）単独療法を行い、奏効率76%という良好な治療成績を報告しているが、ほとんどの例が再発し4年予想生存率は10%以下であった。しかし、アレムツズマブ単独療法後に同種造血幹細胞移植（allo-SCT）を行った4例の中に再発死亡が1例もなかったことから、allo-SCTによってT-PLLを根治できる可能性を示した。今回我々は、高齢の治療抵抗性T-PLL例に対してアレムツズマブ単独投与による寛解導入の後に、アレムツズマブを前処置に含む骨髄非破壊的臍帯血移植を行ったところ持続的な寛解が得られた。アレムツズマブ併用骨髄非破壊的臍帯血移植は治療抵抗性高齢T-PLL患者に対する有用な治療と思われる。

A. 研究目的

アレムツズマブ単独療法後の同種臍帯血移植が治療抵抗性T-PLLに対して有効か否かを検討した。

B. 研究方法

症例は72歳女性。60歳時よりGraves病、71歳時より1型糖尿病のため代謝内科に入院中であった。2008年1月定期受診時の採血で白血球増加（WBC 46000/ μ L）を指摘された。末梢血白血球の70%以上が明瞭な核小体を持つ中型の異型細胞で占められており、異型細胞の表現型はCD3+、CD4+、CD5+、CD7+、CD8+、CD25+、TdT-で、HTLV-1抗体が陰性であったことからT-PLLと診断した。全血の染色体検査では、解析した20細胞全てが46, XX, t(1;11)(p36.1;p15)の核型異常を有していた。診断時の全身CTでは頸部、腋窩、鼠径部などにリンパ節腫大が認められた。

CHOP療法は全く無効であり、プリンアナログ製剤（クラドリピン及びペントスタチ

ン）によるサルベージ療法の効果も一時的で寛解には至らなかった。プリンアナログ抵抗性T-PLLの長期予後は極めて不良であるため緩和ケアも考慮したが、白血病細胞がCD52陽性であったことから、アレムツズマブ単独投与による寛解導入療法の後に、アレムツズマブを前処置に含む骨髄非破壊的臍帯血移植を計画した。院内倫理委員会の承認を得た後、患者と家族に治療法について十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

2008年5月26日より寛解導入療法を開始した。アレムツズマブの投与方法は添付文書に従って注入反応の有無を観察しながら段階的に投与量を増量し、30mg/日を週3回、合計16回投与した。注入反応として皮膚の膨疹（grade1）と発熱（grade1）を認めたが抗ヒスタミン剤とNSAIDsの投与により対処可能であった。注入反応以外の副作用として肝障害（grade 2）が出現したが、併用薬剤（抗真菌剤、ST合剤）の中止によっ

て正常化した。経過中サイトメガロウイルス(CMV)感染症を含めた日和見感染症を認めなかった。寛解導入療法開始前 $71140/\mu\text{L}$ であった末梢血白血球数はアテムツズマブ投与開始3週後には一時 $7950/\mu\text{L}$ まで低下したが、白血球細胞は消失せず休薬により白血球数は再上昇した。2008年7月15日、Chakrabartyらの報告に従ってアテムツズマブ $20\text{mg}/\text{日} \times 5\text{日}$ (day-8-4)+フルダラビン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 5\text{日}$ (day-7-3)+メルファラン $70\text{mg}/\text{m}^2 \times 2\text{日}$ (day-3-2)を非寛解のまま投与し、HLA2座不一致の臍帯血を移植した。移植細胞数は $1.48 \times 10^7/\text{kg}$ (viability 88.9%、CD34陽性細胞数 $1.22 \times 10^4/\text{kg}$)、GVHD予防はシクロスポリンと短期メソトレキセートを用いた。移植時患者のPSは0であった。移植後day14に好中球の生着を確認し、濃厚血小板の最終輸血日は移植後day28、赤血球濃厚液の最終輸血日は移植後day36であった。重篤な治療関連毒性は認めなかった。移植後感染症としては、day8に発熱性好中球減少を合併したがセフェピムとイトラコナゾールの投与でコントロールされた。GVHDは急性・慢性ともに認められなかった。移植前処置直前の末梢血白血球数は $20830/\mu\text{L}$ 、白血球細胞 $16240/\mu\text{L}$ であったが、移植後day4以降末梢血中から白血球細胞は消失し、day15、day28、day41に施行した末梢血キメリズム解析(CH20ローカス)で末梢血単核球、多核白血球ともに100%ドナー由来であった。移植後day72に施行した全身CTでは移植前全身に認めたリンパ節腫大は消失しており、移植後6ヶ月を経過した現在まで完全寛解を維持している。患者は移植後day106に退院し、現在PS1の状態を外来通院中である。

臍帯血移植では他の造血幹細胞移植に比べヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)の再活性化の頻度が高く、70%の症例が移植後HHV-6感染を合併すると報告されている。また、HLA不一致例ではHHV-6脳炎発症率が有意に高い傾向がある。当院での検討では、2002年以降に臍帯血移植を施行された造血器悪性腫瘍35例中5例(14%)がHHV-6による辺縁系脳炎を発症した。脳炎発症後に抗ウイルス療法を開始しても脳炎からの完全

な回復は期待しにくいことから、臍帯血移植後にはHHV-6脳炎の予防が重要である。このため当院では、2007年9月から臍帯血移植患者を対象としてHHV-6脳炎の発症予防を目的に、HHV-6ウイルス量を指標としてホスカルネットを早期投与するという臨床試験を行っている。具体的には、臍帯血移植後day8より週3回患者血中HHV-6 DNA量を測定し、血中HHV-6 DNA量が1000コピー以上に増加した時点から予防量($90\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)でホスカルネットの投与を開始する。本例でHHV-6 DNA量が $2800\text{コピー}/\mu\text{L}$ となっていた移植後day17から検出感度以下となったday27までホスカルネットの投与を継続した。HHV-6感染に関連した症状として 37°C 台の微熱を認めたが、紅斑などの皮膚症状や脳炎の発症は認められず、ホスカルネット投与に伴う重篤な合併症も認められなかった。また、退院まで週2回測定したCMV抗原血症(C10/11)が陽性化することはなく、ホスカルネット投与がCMV再活性化の予防に対しても有効であったと考えられた。

D. 考察

Chakravertyらは47例の高リスク造血器悪性腫瘍患者を対象として、アテムツズマブを含む骨髄非破壊的造血幹細胞移植の有効性を報告した。本例同様20例がHLA不一致移植で、31例が非寛解期移植であったが、移植後生着不全は2例、重症急性GVHDの合併は3例で、cGVHDの合併はなく、移植後100日の予想治療関連死亡率は14.9%にすぎなかった。治療関連毒性とGVHDの合併率が低く、患者のPSが低下しないことから、本例の様な高齢・高リスク例であっても、アテムツズマブを含む骨髄非破壊的前処置によって非血縁者間移植は安全に行い得ると考えられた。またChakravertyらは、前処置にアテムツズマブを用いることの最大の問題点として、T細胞免疫の回復遅延によって移植後35日以内に全体の51%でCMV感染が認められ、5%がCMV感染症で死亡したと報告しているが、本例では移植後早期からホスカルネットを投与することによって、HHV-6脳炎のみならずCMVの再活性化も

予防することが出来た。今後CMV、HHV-6感染症予防を目的とした移植後早期ホスカルネット投与の安全性・有効性を前向きに検討する必要があると思われる。本例の白血病細胞はCD52分子を発現していたが、アレムツズマブ単独投与では完全寛解に導入されなかった。一方、アレムツズマブを含む骨髄非破壊の前処置を用いた臍帯血移植後には速やかに白血病細胞が減少し、その後6ヶ月間完全寛解を維持していることから、臍帯血移植には強いGvL効果のあることが示唆される。移植前に白血病細胞を十分に減らすことができれば、GvL効果によって治療抵抗性T-PLLを根治させられる可能性がある。

E. 結論

アレムツズマブを用いた寛解導入療法とそれに続くアレムツズマブを含む骨髄非破壊の前処置を用いた臍帯血移植は高齢のブリンアナログ抵抗性T-PLL例に対する有効な治療法である可能性が示唆された。今後更に症例数を積み重ねて安全性と有効性を検証する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Lu X, Kondo Y, Takamatsu H, Ohata K, Yamazaki H, Takami A, Akatsuka Y, Nakao S. CD16+ CD56- NK cells in the peripheral blood of cord blood transplant recipients: a unique subset of NK cells possibly associated with graft-versus-leukemia effect. *European Journal of Haematology* 81:18-25, 2008
2. Mochizuki K, Sugimori C, Qi Z, Lu X, Takami A, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Okumura H, Nakao S. Expansion of donor-derived hematopoietic stem cells with PIGA mutation associated with late graft failure after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 112:2160-2162, 2008

3. Sugimori N, Kondo Y, Shibayama M, Omote M, Takami A, Sugimori C, Ishiyama K, Yamazaki H, Nakao S. Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis. *European Journal of Haematology* 82:54-60, 2009
4. Takamatsu H, Espinoza J L, Lu X, Qi Z, Okawa K, Nakao S. Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma. *The Journal of Immunology* 182:703-710, 2009
5. Yamashita T, Sugimori C, Ishiyama K, Yamazaki H, Okumura H, Kondo Y, Takami A, Nakao S. Cord blood transplantation using minimum conditioning regimens for patients with hematologic malignancies complicated by severe infections. *The International Journal of Hematology* 2008 (in press)

2. 学会発表

1. 島穂 茂, 近藤恭夫, 石山 謙, 山崎 宏人, 高見 昭良, 奥村廣和, 中尾眞二: Alemtuzumabを前処置に含む臍帯血RISTにより完全寛解が得られた治療抵抗性T細胞性前リンパ球性白血病. 第31回日本造血細胞移植学会 2008年

G. 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

成人前処置軽減臍帯血移植においてレシピエント HLA 抗体が生着に与える影響に関する研究

研究分担者 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

当院で施行した前処置軽減臍帯血移植 28 例において HLA 抗体が生着におよぼす影響を後方視的に解析した。HLA 抗体は 18 例(64%)に認めた。なかでも再生不良性貧血患者では陽性率が高い傾向を認めた。HLA 抗体の有無は好中球ならびに血小板の生着に影響しなかった。一方で、ドナー HLA 抗原に対する HLA 抗体を有し、生着不全に至った一例を経験した。本研究より、ドナー HLA 抗原に対応しない HLA 抗体の存在は生着に不利に作用することはない可能性が示唆され、移植前の HLA 抗体測定によって、対応する抗原を有するドナー臍帯血を選択しないことが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

臓器移植においては、レシピエントの HLA 抗体が移植臓器の生着に影響があることは良く認識されている。一方、血縁者間造血幹細胞移植あるいは非血縁者間骨髄移植では、多くが HLA 一致の移植であるため、レシピエント HLA 抗体がドナー生着に及ぼす影響については十分な検討がなされていなかった。臍帯血移植はそのほとんどが HLA 不一致移植であること、また他の移植ソースと比べて生着不全の頻度が高いことから、HLA 抗体が生着に及ぼす影響を明らかにすることはとりわけ重要である。当院で施行した前処置軽減臍帯血移植 (RI-CBT) 例において HLA 抗体が生着におよぼす影響を後方視的に解析した。

B. 研究方法

2006 年 4 月から 2008 年 8 月まで当院で施行した延べ 157 回の RI-CBT のうち、頻回の輸血歴等の理由で 30 例に HLA 抗体検査を施行した。うち移植前に活動性感染症を有していた 2 例は解析の対象から除外した。年齢中央値は 58 歳 (21-72)。

男 10 例、女 18 例。疾患は急性骨髄性白血病 13 例、骨髄異形成症候群 6 例、悪性リンパ腫 3 例、再生不良性貧血 (Aplastic anemia, AA) 6 例。移植前処置は、Fludarabine (Flu) /Melphalan (Mel) /Total body irradiation (TBI) 18 例、Flu/Busulfan (Bu) /TBI 5 例、Flu/Mel 2 例、Flu/Bu/Mel 3 例。移植細胞数は、全有核細胞数 (TNC) の中央値が $2.56 \times 10^7/\text{kg}$ (1.83-4.39)、CD34 陽性細胞数の中央値が $0.98 \times 10^5/\text{kg}$ (0.3-1.62)。HLA 抗原一致度は、6 抗原でフルマッチ 3 例、1 ミスマッチ 9 例、2 ミスマッチ 16 例。GVHD 予防は FK506 単独 4 例、FK506+MMF 23 例、FK+MTX 1 例。前処置開始前に、レシピエント血清を採取し、Luminex 法 [LABScreen 法; PRA & Single antigen (One Lambda 社)] を用いて、HLA 抗原に反応する抗体の同定を行った。なお、すべての検査は当院輸血部にて施行した。患者背景と HLA 抗体陽性率との関連について解析を行い、さらに Class I and/or Class II HLA 抗体の有無が、好中球生着、血小板生着に与える影響を解析した。

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 / \square 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

HLA 抗体は 18 例(64%)に認めた。Class I (+)/Class II(-)は 12 例(43%)、Class I (-)/Class II(+)は 2 例(7%)、および Class I (+)/Class II(+)は 4 例(14%)であった。HLA 抗体の数は症例により大きく異なっていた(図 1)。患者背景と HLA 抗体陽性率との関連については、年齢、性別、化学療法歴によって抗体陽性率に有意差を認めなかったが、AA では陽性率が高い傾向を認めた(83%、統計学的有意差なし)。

好中球および血小板の累積生着率はそれぞれ 93%、56%、生着日の中央値はそれぞれ 20.5 日、37 日であった。HLA 抗体の陽性例と陰性例との比較で、好中球ならびに血小板の累積生着率に有意差は認めなかった。さらに HLA の Class I 抗体の有無あるいは Class II 抗体の有無はともに生着に影響しなかった。なお HLA 完全一致の 5 例を除く 23 例で解析を行ったが、HLA 抗体の有無は生着に影響しなかった。

最重症型 AA の症例において、HLA 抗体が陽性であり、かつその抗体 (B7) はドナー臍帯血 HLA 抗原に対応していた。この患者は臍帯血移植後に血球回復を認めず、生着不全と診断され、HLA フルマッチの臍帯血ドナーより再移植を施行しその後生着を認めた。

D. 考察

臍帯血移植の最大の特徴の一つは、移植後の移植片対宿主病などの免疫反応が弱いために HLA

不一致移植を可能とする点である。しかしながら欠点の一つに高い生着不全率があり、その要因としては、移植細胞数、HLA 不一致が挙げられている。加えて、東京都赤十字臍帯血バンクより、臍帯血 HLA 抗原と反応するレシピエント HLA 抗体の存在が生着不全と関連することが最近報告されている。(Takanashi *et al.* Transfusion, 2008)

当院で HLA 抗体検査を施行した症例において、高率に HLA 抗体が検出された。高い抗体陽性率は、主に対象患者の長い輸血歴や移植歴に起因すると考えられる。また再生不良性貧血患者での高い陽性率は疾患の特異性に関連があるかもしれない。生着に関しては、HLA 抗体の存在が生着に不利に作用することはない可能性が示唆された。また既報告と同様に、ドナー HLA 抗原に対応する HLA 抗体が生着不全に関与することを示唆する症例を経験した。移植前に HLA 抗体を測定し、対応する抗原を有するドナー臍帯血は選択しないことが望ましいと考える。しかしながら本研究は少数例での解析であり、また対象患者に偏りがあることから、臍帯血移植における HLA 抗体の意義について結論を述べることは難しい。現在、当院での臍帯血移植症例において、前向きに移植前 HLA 抗体検査を施行している。症例の蓄積により、移植細胞数や HLA 一致度などの移植前因子を含めた多変量解析を行い、HLA 抗体の生着への関与を明らかにしたいと考えている。

E. 結論

当院で施行した前処置軽減臍帯血移植において、ドナー HLA 抗原に対応しない HLA 抗体は好中球・血小板生着に関与しない可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, Seo S,

- Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S. Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14(5):583-590, 2008
2. Kusumi E, Kami M, Hara S, Hoshino J, Yamaguchi Y, Murashige N, Kishi Y, Shibagaki Y, Shibata T, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology* 87(2):225-230, 2008
3. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, Hara J, Matsui T, Takahashi Y, Azuma H, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14(9):1057-1063, 2008

G. 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

図 1

Table 1. HLA 抗体陽性例

Case No.	Class I	Class II	HLA ミスマッチ部位 (ドナー抗原)	ミスマッチ抗原 に対する抗体
1	A ローカス: 全て B ローカス: B56 B59 B51 以外全て	DR53 DR4	DR11	-
2	A25 A66 A26 B41 A34 A43 B65 A68 B64 A2 B46 B44	-	-	-
3	B41	DR4 DR12	A33 B39	-
4	B7 B48	-	A31 B75	-
6	B13 A80 B57	-	-	-
9	A26 A11 A1	DR10	B60 DR11	-
11	B7 B67 B2708 B42 B81 B27 A80 A66 B48 B61 B39 B47 B73 B60 B13	-	B7 DR1	B7
14	A2 A68 A69 B57 B58	-	A24	-
15	B49 B59 B63 B52 B53 B57	DR8	B61 DR14	-
17	B57 B54 B82 B81 B58 B37 B7 B56 B8 B42 B67 B63 B55	-	A31	-
18	B76 B45	-	-	-
19	B57 B58	-	-	-
21	B8 B57 B48 A2 B4005 B41 B39 B71 B62	-	DR4	-
23	B73	-	B62	-
24	-	DR4 DR10 DR16 DR12	-	-
25	B81 B7 B42 B55 B2708 B67, その他22個の HLA-B 抗原	-	A31 DR8	-
26	-	DR16	A24	-
29	B37	-	B62	-

非血縁者間 HLA-DR 血清型一座不適合骨髄移植の検討

研究分担者 宮村 耕一
名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長

研究要旨

造血幹細胞移植は難治性血液疾患の根治療法として確立しているが、HLA 適合ドナーが見つからないドナーも多い。このようなドナーに対して HLA DR 血清型一座不適合ドナーからの移植が可能であれば、ドナー候補は飛躍的に増えると考えられる。今回名古屋第一赤十字病院において行われた HLA DR 血清型一座不適合移植 12 例を解析したところ、移植 4 年生存率は 63% と良好であった。不適合移植による GVL 効果により再発がなかったこと、GVHD の発症がコントロールされ TRM が多くなかったことが考えられる。しかし長期的には問題を抱えている患者もあり、症例の選択、Campath 1H 使用などによる長期 QOL の改善を考えていく必要がある。

A. 研究目的

非血縁者間骨髄移植は難治性血液疾患における根治的治療として確立しているが、適合ドナーが見つからない患者も多い。そのような患者に対し非血縁者間 HLA 不適合骨髄移植、臍帯血移植、血縁ハプロ適合血縁移植などが行われている。当研究では、名古屋第一赤十字病院における非血縁者間 HLA-DR 血清型一座不適合骨髄移植の成績を解析し、その有用性を明らかとする。

B. 研究方法

名古屋第一赤十字病院において非血縁者間骨髄移植を施行された血液悪性疾患患者 123 例を対象とした。このうち 12 例が非血縁者間 HLA-DR 血清型一座不適合骨髄移植であり、適合移植 82 例、HLA-DRB1 不適合移植 19 例、HLA class I 不適合移植 10 例と比較した。

C. 研究結果

生着：123 例中 HLA class I 不適合移植 1 例に生着不全を認めたが、HLA-DR 血清型一座不適合移植 12 例の中に生着不全をおこしたものはなかった。
生存：HLA-DR 血清型一座不適合移植 12 例中 8 例が生着しており 4 年生存率は 63% と HLA 適合移植患者における 44% と比較して劣らない成績であった。（図）
非再発死亡：12 例中 1 例が移植後 100 日以内に脳症で死亡した。4 年非再発死亡 38% は HLA 適合移植と有意差を認めなかった。
再発：4 年再発率は 0 例 0% であり、HLA 適合移植と有意差を認めなかった。
GVHD:II 度以上の急性 GVHD は 9 例 75% に発症した。これは HLA 適合移植の 42% と比較して有意に多かった。 $(p=0.046)$ また III 度以上の GVHD においては、有意差は認めなかったものの 27% 対 10% と多い傾向を認めた。HLA class I 不適合移植では

38%が発症し有意に多かった。(p=0.01)慢性GVHDは限局型1例、広範囲型3例に発症したが、HLA適合移植と比較して有意差はなかった。

長期のQOL:8例中7例に移植後一年以降に免疫抑制剤を使用したが、5例は中止できた。カルノフスキースコアの中央値は90%であるが、1例は30%であった。

D. 考察

生着: NMDPの解析ではHLA-DR血清型一座不適合は生着不全のリスクにならないと報告されているが、本邦においても同様である可能性が示唆された。

生存率: 全生存率は4年生存率は63%と良好であった。

非再発死亡: 本研究ではHLA-DR血清型一座不適合骨髄移植における非再発死亡は適合移植と比較して有意差は認めなかった。しかし死亡例のすべてが高齢者またはRISTを受けた患者であることより、このような症例に対してのHLA-DR血清型一座不適合移植の適応および、発症時の対応に慎重さが求められる。

再発: 再発のリスクの高い症例が多い中で再発がなかったことは重要なことであり、不適合移植による効果と考えられる。

急性GVHD: HLA不適合移植では急性GVHDの発症が増えることが報告されているが、NMDPの解析ではHLA-DR血清型一座不適合によるIIIからIV度の急性GVHDは増えなかった。本研究でも同様な結果であったが、これはタクロリムスの予防的使用によりGVHD発症がコントロールされているからだと考えられる。

慢性GVHD, QOL: HLA-DR血清型一座不適合移植において慢性GVHD頻度は増えることが予想されたが、これもNMDPと同様に有意差を認めなかった。しかし長期免疫抑制剤が中止できない症例が存在するこ

とや、中止時期が中央値で54か月であることより、より強い免疫抑制剤によるコントロールが必要であった。またカルノフスキースコアの中央値が90%であり、様々な問題を抱えている患者も多い。長期のQOLに影響する急性、慢性GVHDの発症予防においてCampath 1Hなどを前処置に組み込むことも検討すべきである。

E. 結論

名古屋第一赤十字病院におけるHLA-DR血清型一座不適合移植4年生存率は63%と良好であった。不適合移植により再発が少ないこと、タクロリムス使用によりGVHDの発症がコントロールされていたことが考えられる。しかし長期的には問題を抱えている患者もあり、症例の選択、Campath 1H使用による長期のQOLの改善を考えていく必要がある。

図



HLA-DR血清型一座不適合移植4年生存率は63%とHLA適合移植患者における44%の間に有意な差は認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugimoto K, Murata M, Onizuka M, Inamoto Y, Terakura S, Kuwatsuka

- Y, Oba T, Miyamura K, Kodera Y, Naoe T. Decreased risk of acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype. *International Journal of Hematology* 87:451-458, 2008
2. Kawase T, Nannya Y, Torikai H, Yamamoto G, Onizuka M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA. *Blood* 111:3286-3294, 2008
3. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morisima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood* ,2008 (in press)
2. 学会発表
1. 西脇聡史、寺倉精太郎、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、椎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一、伊藤雅文 皮膚 GVHD 病変への浸潤細胞と予後の検討：マクロファージ浸潤は難治性 GVHD の指標となる 第 31 回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009 年 2 月
2. 西脇聡史、寺倉精太郎、伊藤雅文、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、今橋伸彦、塚本祥吉、椎葉誠、小澤幸泰、安田貴彦、柳澤真弓、宮村耕一 マクロファージ浸潤は同種造血細胞移植後の皮膚急性 GVHD の予後不良因子となる 第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008 年 10 月
3. 今橋伸彦、後藤辰徳、瀬戸愛花、渡邊慶介、西脇聡史、塚本祥吉、柳澤真弓、椎葉誠、小澤幸泰、宮村耕一 同種造血細胞移植後の好酸球血症は、急性 GVHD 発症後の全存在の予後良好因子である 第 70 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 京都 2008 年 10 月
- G. 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

研究分担者 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

高齢者に対する前処置減弱レジメンを用いた非血縁者間同種骨髄移植では、治療関連死亡が高率であり、安全かつ有効な全処置療法の開発が必要である。移植前処置としてフルダラビンとブスルファンを用いた場合、非血縁者間骨髄を確実に生着させる事は困難であるため、これに 4Gy の全身放射線照射 (TBI) を追加する事により、確実な生着が得られるが、治療関連死亡が 50%以上の高率となる事を既に報告した。今回 pilot 研究として 4Gy の TBI の代わりに 2Gy の TBI を加えたレジメン (n = 20)、及び低用量抗ヒト胸腺グロブリン (ATG-F) を加えたレジメン (n = 15) を用いて非血縁者間骨髄ミニ移植を実施した。4Gy TBI 群 (n = 30) と比較し、2Gy TBI 群では治療関連死亡の頻度は減少する傾向がみられたが、移植片対宿主病の頻度は同等であった。一方、ATG 群では移植片対宿主病の頻度が有意に低下し、結果的に治療関連死亡率、生存率が有意に改善した。しかし、反面生着不全は ATG 群で増加する傾向がみられた。これらの結果より、高齢者に対する非血縁者間骨髄移植においては、患者の状態や原疾患のリスクによって前処置を個別化する事が有用である可能性が示された。

A. 研究目的

高齢者に対する前処置減弱レジメンを用いた非血縁者間同種骨髄移植の安全かつ有効な方法論を確立する事により、検 HLA 不一致移植の実施可能性を検討する。特にわが国の公的骨髄バンクを通じた非血縁者間骨髄移植では移植片として末梢血幹細胞を用いる事が出来ないため、確実な生着を得る上では不利な条件となっている。この様な状況において、生着が確実に得られ、移植後合併症を含む治療関連死亡の低率な移植前処置方法を確立する事を目的とした。

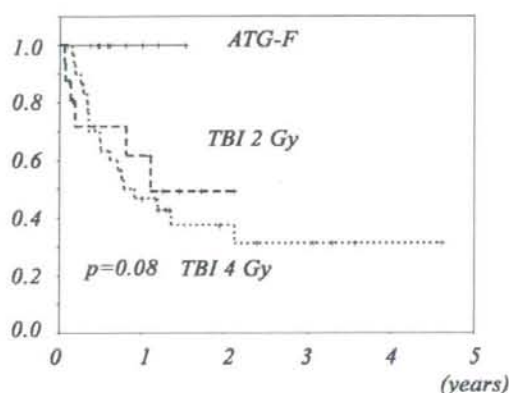
B. 研究方法

2001 年 1 月から 2007 年 5 月の間、国立がんセンター中央病院において、前処置減弱レジメンを用いた非血縁者間骨髄移植を実施された 65 例を後方視的に解析した。移植前処置は fludarabine (30mg/m² x 6days) または cladribine (0.11mg/kg x 6days) に busulfan (4mg/kg po x 2days または 3.2mg/kg iv x 2days) を用い、更に全身放射線照射 (TBI) 4Gy (n = 30)、または 2Gy (n = 20)、

またはウサギ由来抗ヒト胸腺グロブリン (ATG-F) 5-10mg/kg (n = 15) を追加した。原疾患は AML/MDS 39 例、リンパ腫 19 例、その他の疾患が 7 例であった。疾患のリスク分類、ならびに HLA 一致度については 3 群で差を認めなかった。エンドポイントは生着不全、急性移植片対宿主病 (GvHD)、1 年非再発死亡割合、1 年前生存割合、1 年累積再発割合、1 年無増悪生存割合とした。

C. 研究結果

生存例に関する観察期間の中央値は 381 日 (幅 64 - 1832 日) であった。ATG-F 群において 3 例の生着不全を認めたが、全例再移植またはドナーリンパ球輸注により生着を得ており、死亡例はみられなかった。TBI 2Gy、及び 4Gy 群と比較し、ATG-F 群では統計学的に有意に急性 GvHD の頻度が低率であり、この結果 1 年全生存割合、1 年無増悪生存割合ともに有意に高い結果であった (表、ならびに図)。原疾患の再発率や、サイトメガロウイルス再活性化率については、3 群間で差を認めなかった。



図：全生存割合

	TBI4Gy (n=30)	TBI2Gy (n=20)	ATG-F (n=15)	P
2CdA/Flu	11/19	5/15	0/15	0.01
CSP/Tac	28/2	4/16	4/11	0.01
CR/non-CR, pretransplant	10/20	9/11	5/10	0.74
HLA match/mismatch	17/13	13/7	10/5	0.64
Graft failure	3%	0%	20%	0.04
aGvHD grade II - IV	55%	74%	8%	<0.01
aGvHD grade III - IV	31%	16%	0%	<0.01
1-year NRM	46%	15%	0%	<0.01
1-year OS	47%	69%	100%	<0.01
1-year Relapse	19%	40%	12%	0.43
1-year PFS	43%	51%	88%	<0.01

表：治療結果の比較

D. 考察

高齢者に対して全処置減弱レジメンを用いた非血縁者間骨髄移植を実施する場合、プリンアナログにブスルファンを併用した前処置単独では、安定した生着を得る事は困難である事が知られている。既に我々は4GyのTBIを追加する事によって生着不全を克服できる事を報告したが、治療関連死亡率が高い事が問題となっていた。今回の検討により、TBIは2Gyに減量しても安定した生着が得られる事が明らかとなった。しかし、依然としてGvHDを中心とする合併症による治療関連死亡割合は高く、治療成績を劇的に改善させるためには、GvHD予防方法の改善が必要と考えられた。ATGはホストの免疫を抑制する事により生着に寄与するのみならず、移植後のドナーリンパ球も抑制する事によりGvHD予防効果も得られる事が知られている。今回の我々の検討でも、ATGの追加によりGvHD発症率が軽減し、全体的な治療成績も大きく向上した。その一方でATG群では生着不全が増加した事から、生着不全のハイリスク例に対して

は2Gy TBIを用いた前処置も有望な選択肢である可能性が示唆された。

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

高齢者等に対する原処置減弱レジメンを用いた非血縁者間骨髄移植においては、患者の状態やドナーとのHLA適合性、生着不全のリスクに応じて移植前処置を事により、治療成績の向上が期待できる事が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced and conventional-intensity conditioning regimens. *Transplant Infectious Disease* 10:252-259, 2008
2. Saito B, Fukuda T, Yokoyama H, Kurosawa S, Takahashi T, Fuji S, Takahashi N, Tajima K, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Takaue Y, Heike Y. Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14:1148-1155, 2008
3. Murashige N, Kami M, Mori S, Katayama Y, Kobayashi K, Onishi Y, Hori A, Kishi Y, Hamaki T, Tajima K, Kanda Y, Tanosaki R, Takaue Y. Characterization of acute graft-versus-host disease following reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical related donor. *American Journal of Hematology* 83:630-634, 2008

2. 学会発表

藤重夫、森慎一郎他、非血縁骨髄ミニ移植における治療関連毒性に関する検討
第29回造血細胞移植学会総会 ワークショップ14-6 福岡 2007年2月

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

同種移植後の白血病細胞根絶とGVHDに関する研究

研究分担者 千葉 滋

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 教授

研究要旨

白血病患者を対象としアテムツズマブを用いて行う同種移植において、抗白血病免疫効果がさらに強く発揮されるようにするため、第三者由来のKIRミスマッチNK細胞を利用する方法が考えられる。臍帯血造血幹細胞由来のNK細胞は、この目的での利用が可能であるが、未だ造血幹細胞から十分な数の機能的NK細胞を得る方法は開発されていないため、臨床応用の目処が立っていない。われわれは、アテムツズマブ移植の次世代改良法を見据え、ヒト臍帯血CD3⁺細胞を培養することにより、高純度で多数の機能的NK細胞を得る方法の開発を進めている。これまでCD34⁺細胞などの造血幹・前駆細胞からNK細胞への分化誘導にはIL-15が最も重要であると考えられてきた。今回われわれは、IL-15を含む既存の方法では上記目的を達成できないこと、Delta4-Fcキメラ蛋白(可溶性Notchリガンドの一つ)を用いることにより、十分な数の機能的NK細胞を得ることを見出した。

A. 研究目的

白血病患者を対象としアテムツズマブを用いて行う同種移植では、抗白血病免疫効果が不十分ではないかとの懸念がある。この克服のため、第三者由来のKiller cell Immunoglobulin-like Receptors (またはKiller cell Inhibitory Receptors; KIR) ミスマッチNK細胞を利用する方法が考えられる。臍帯血造血幹細胞由来のNK細胞は、この目的での利用が可能である。われわれは、アテムツズマブ移植の次世代治療法を見据え、臍帯血から十分な数の機能的NK細胞を得る方法の開発を目的として研究を行った。

B. 研究方法

インフォームドコンセントを得て提供された臍帯血から単核球を分離し、抗CD34抗体磁気ビーズを用いてCD34⁺細胞を分取した。

得られたCD34⁺細胞を、stem cell factor (SCF)、flt-3 ligand (FL)、interleukin-15 (IL-15)を含む培養液中で、Delta4-Fc(可溶性Notchリガンド)あるいはコントロールFcをコーティングした培養皿あるいは何もコーティングしない培養皿で培養した。経時的に、総細

胞数、および、未熟ないし機能的NK細胞の割合をフローサイトメトリー法および細胞障害性アッセイで解析した。

(本研究における倫理面への配慮)

本研究は出産後の産婦から提供された臍帯血を利用するため、臍帯血の提供に当たり以下の内容を確認した。計画内容は研究分担者の前任施設である東京大学医学系研究科倫理委員会の審査・承認を受けた上で研究を開始した後、今年度その結果を解析した。

(内容1)提供者の人権保護のため、対象者本人に研究の趣旨を理解してもらい、臍帯血の提供は本人の自由意志によるのみ行われるものとする。提供を拒否した場合も何ら臨床的不利益を蒙らないことを保障する。説明同意文書の内容を本人に極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名がなされた後に、この文書の1部を本人に提供する。

提供者の個人を特定できる情報は、いかなる場所にも公表されない。学術会議および

学術誌上での結果の発表が行われる場合でも、提供者個人を特定し得る情報は完全に守秘される。

(内容2)対象者に対する不利益・危険性に関しては以下のとおりである。すなわち、提供者である産婦・新生児に危険が生じることはなく、臍帯血採取に当たり身体的不快感もない。また、娩出後の胎盤に接続している臍帯から血液を採取するが、実際に産婦はこの光景を見ることにはならないため、直接的精神的不快感もない。

C. 研究結果

何もコーティングしない培養皿や、コントロールFcをコーティングした培養皿で培養した場合には、ごくわずかな割合でしかNK細胞への分化誘導が認められなかった。これに対し、Delta4-Fcをコーティングした培養皿で培養すると、2週間の培養でCD56^{hi}CD161⁺の成熟NK細胞の表現系を示す細胞過半数を占めた(図1)。これらの細胞は、細胞障害性試験により機能的なNK細胞であることを確認した。

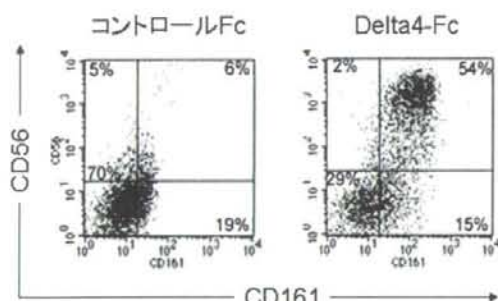


図1: CD34⁺細胞をNK細胞分化に至適とされるサイトカイン条件でコントロールFcをコーティングした培養皿で2週間培養してもCD56やCD161陽性細胞はわずかし出現しないが、同じサイトカインを含む培養液中でDelta4-Fcをコーティングした培養皿で2週間培養すると、CD56^{hi}CD161⁺の成熟NK細胞の表現系を示す細胞が過半数を占めるようになった。

D. 考察

第三者由来KIRミスマッチNK細胞を用い

る免疫療法は、抗腫瘍免疫療法として有望視されており、白血病患者を対象としたアレムツズマブ移植においても次世代改良法として期待される。NK細胞のドナーとしては、ドナー負担がないという点で臍帯血の有用性が高いが、十分なNK細胞を得るためには幹・前駆細胞の培養によってNK細胞を誘導することが必要である。今回の研究で、われわれは臍帯血由来造血幹細胞を培養することにより、高純度で機能的なNK細胞を得ることが可能であるというproof-of-conceptを示した。

今後の検討で、さらに純度を上げ得られるNK細胞の絶対数を増やす技術開発が必要である。

E. 結論

アレムツズマブ移植において次世代改良法として期待されるKIRミスマッチNK細胞を、臍帯血由来細胞の培養により得る基盤的な成果を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakata-Yanagimoto M, Nakagami-Yamaguchi E, Saito T, Kumano K, Yasutomo K, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. Coordinated regulation of transcription factors through Notch2 is an important mediator of mast cell fate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 105(22):7839-7844, Jun, 2008.
2. Maekawa Y, Minato Y, Ishifune C, Kurihara T, Kitamura A, Kojima H, Yagita H, Sakata-Yanagimoto S, Saito T, Taniuchi I, Chiba S, Sone S, Yasutomo K. Notch 2 integrates signaling by the transcription factors RBP-J and CREB1 to promote T cell cytotoxicity. *Nature Immunology* 9(10):1140-1147, Oct, 2008.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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
Asano-Mori Y, <u>Kanda Y</u> , Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation.	International Journal of Hematology	87	310-318	2008
Oshima K, <u>Kanda Y</u> , Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Fujimaki K, Yokota A, Fujisawa S, Matsushima T, Fujita H, Sakura T, Okamoto S, Maruta A, Sakamaki H, for the Kanto Study Group for Cell Therapy.	Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	14	1100-1107	2008
<u>Kanda Y</u> , Omuro Y, Baba E, Oshima K, Nagafuji K, Heike Y, Takaue Y, Sasaki T, Sakamaki H, and Harada M.	Allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning against advanced pancreatic cancer: a Japanese survey.	Bone Marrow Transplantation	42	99-103	2008
Kikushige Y, Yoshimoto G, Miyamoto T, Iino T, Mori Y, Iwasaki H, Niino H, Takenaka K, Nagafuji K, <u>Harada M</u> , Ishikawa F, Akashi K	Human flt3 is expressed at the hematopoietic stem cell and the granulocyte/macrophage progenitor stages to maintain cell survival.	The Journal of Immunology	180	7358-7367	2008
Kong Y, Yoshida S, Saito Y, Doi T, Nagatoshi Y, Fukata M, Saito N, Yang SM, Iwamoto C, Okamura J, Liu KY, Huang XJ, Lu DP, Shultz LD, <u>Harada M</u> , Ishikawa F.	CD34+CD38+CD19+ as well as CD34+CD38-CD19+ cells are leukemia-initiating cells with self-renewal capacity in human B-precursor ALL.	Leukemia	22	1207-1213	2008
Takamatsu H, Espinoza J L, Lu X, Qi Z, Okawa K, <u>Nakao S</u> .	Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma.	The Journal of Immunology	182	703-710	2009
Lu X, Kondo Y, Takamatsu H, Ohata K, Yamazaki H, Takami A, Akatsuka Y, <u>Nakao S</u> .	CD16+ CD56- NK cells in the peripheral blood of cord blood transplant recipients: a unique subset of NK cells possibly associated with graft-versus-leukemia effect.	European Journal of Haematology	81	18-25	2008
Mochizuki K, Sugimori C, Qi Z, Lu X, Takami A, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Okumura H, <u>Nakao S</u> .	Expansion of donor-derived hematopoietic stem cells with PIGA mutation associated with late graft failure after allogeneic stem cell transplantation.	Blood	112	2160-2162	2008
Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, <u>Taniguchi S</u> .	Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	14	583-590	2008

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
Kusumi E, Kami M, Hara S, Hoshino J, Yamaguchi Y, Murashige N, Kishi Y, Shibagaki Y, Shibata T, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, <u>Taniguchi S</u> .	Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease.	International Journal of Hematology	87	225-230	2008
Yoshimi A, Kojima S, <u>Taniguchi S</u> , Hara J, Matsui T, Takahashi Y, Azuma H, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kato S: Japan Cord Blood Bank Network.	Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	14	1057-1063	2008
Sugimoto K, Murata M, Onizuka M, Inamoto Y, Terakura S, Kuwatsuka Y, Oba T, <u>Miyamura K</u> , Koderia Y, Naoe T.	Decreased risk of acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype.	International Journal of Hematology	87	451-458	2008
Kawase T, Nannya Y, Torikai H, Yamamoto G, Onizuka M, Morishima S, Tsujimura K, <u>Miyamura K</u> , Koderia Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y.	Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA.	Blood	111	3286-3294	2008
Yamasaki S, Heike Y, <u>Mori S</u> , Fukuda T, Maruyama D, Kato, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y.	Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens.	Transplant Infectious Disease	10	252-259	2008
Saito B, Fukuda T, Yokoyama H, Kurosawa S, Takahashi T, Fuji S, Takahashi N, Tajima K, Kim SW, <u>Mori S</u> , Tanosaki R, Takaue Y, Heike Y.	Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	14	1148-1155	2008
Murashige N, Kami M, <u>Mori S</u> , Katayama Y, Kobayashi K, Onishi Y, Hori A, Kishi Y, Hamaki T, Tajima K, Kanda Y, Tanosaki R, Takaue Y.	Characterization of acute graft-versus-host disease following reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical related donor.	American Journal of Hematology	83	630-634	2008
Sakata-Yanagimoto M, Nakagami-Yamaguchi E, Saito T, Kumano K, Yasutomo K, Ogawa S, Kurokawa M, <u>Chiba S</u> .	Coordinated regulation of transcription factors through Notch2 is an important mediator of mast cell fate.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA	105	7839-7844	2008
Maekawa Y, Minato Y, Ishifune C, Kurihara T, Kitamura A, Kojima H, Yagita H, Sakata-Yanagimoto S, Saito T, Taniuchi I, <u>Chiba S</u> , Sone S, Yasutomo K.	Notch 2 integrates signaling by the transcription factors RBP-J and CREB1 to promote T cell cytotoxicity.	Nature Immunology	9	1140-1147	2008