

200934011B

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

アレムツズマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の

医師主導治験および造血幹細胞移植領域における

医師主導治験発展のための研究

平成19年度 - 平成21年度

総合研究報告書

研究代表者 神田 善伸

平成22年(2010)3月

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

アレムツズマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の  
医師主導治験および造血幹細胞移植領域における

医師主導治験発展のための研究

平成 19 年度 – 平成 21 年度

総合研究報告書

研究代表者 神田 善伸

平成 22 年 (2010) 3 月

# 目 次

## I. 総合研究報告書

アレムツズマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の  
医師主導治験および造血幹細胞移植療領域における医師主導治験  
発展のための研究

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 神田善伸…………… 3

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 17

III. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 25

# I. 総合研究報告

総合研究報告書

研究課題：アテムツズマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験  
および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究

課題番号：H19-免疫-一般-011

研究代表者：所属機関 自治医科大学,自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

氏名 神田善伸

研究分担者：所属機関 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

氏名 原田実根 (H19、H20年度)

所属機関 九州大学病院血液腫瘍内科

氏名 宮本敏浩 (H21年度)

所属機関 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻

氏名 大橋靖雄

所属機関 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学

氏名 中尾眞二

所属機関 東京大学医学部附属病院無菌治療部 (H19年度)

筑波大学大学院人間総合科学研究科 (H20、21年度)

氏名 千葉滋

所属機関 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

氏名 谷口修一

所属機関 名古屋第一赤十字病院血液内科

氏名 宮村耕一

所属機関 国立がんセンター中央病院臨床検査部細菌免疫検査室

氏名 森慎一郎

## 1. 研究目的

同種造血幹細胞移植は難治性の造血器疾患に対する根治的な治療法として確立されているが、その最大の合併症は移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) である。特にHLAの不一致が存在する移植では致死的なGVHDの頻度が上昇する。GVHDの発症に重要な役割を果たしているのはドナーT細胞である。そこで、我々はアテムツズマブに着目した。アテムツズマブはリンパ球などの細胞の表面に存在するCD52に対するモノクローナル抗体であり、強力なリンパ球抑制効果を示す。アテムツズマブを移植前処置と併用することによって、拒絶とGVHDの両方を予防する効果が期待される。すなわち、移植前処置とともに投与されたアテムツズマブはまずホストのリンパ球を抑制して拒絶を予防し、さらに移植後も2ヶ月程度有効血中濃度が維持されるため、ドナーのリンパ球を抑制してGVHDを予防するのである。

本試験の目的は、他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、かつ、HLA適合または一座不一致の血縁・非血縁ドナーを有さない患者を対象とし、アテムツズマブを用いて移植片拒絶と重症のGVHDを防ぐことによって、HLA二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを示すことである。

また、アテムツズマブは本邦未承認薬であるため、

本臨床試験は改正GCP(good clinical practice)基準に則って医師主導治験として行う。アテムツズマブを用いたHLA二座以上不一致血縁者間移植の安全性と有効性が証明された場合には、本試験で品質保証されたデータに基づいてアテムツズマブの移植前処置薬としての適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらすことを目的とする。また、本試験は数多くの薬剤が適応外使用されている造血幹細胞移植領域における初の医師主導治験の試みであり、今後の移植領域の医師主導治験の礎となるべきものである。

## 2. 研究方法

対象となる患者は、他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するものの、HLA一致または一座不一致の血縁・非血縁ドナーがいないがために、根治的な同種造血幹細胞移植を行うことができない20～65歳の患者であり、HLA二座以上不一致の二親等以内の血縁ドナーを有する患者である。各施設の担当医師は本試験に登録可能と判断される患者およびドナーがいる場合、患者およびドナーから同意を取得した後に定められた手順で登録を行う。

移植前処置は、自家移植の既往のない55歳未満の患者においては通常の移植で行われるシクロホスファミド(60 mg/kgを2日間)と全身放射線照射(TBI、2 Gyを1日2回、3日間)に加えてアテムツズマブを患者体重あたり0.16～0.25 mg/kgを6日間併用(移植8日前から3

日前まで)する。自家移植の既往のある患者あるいは55歳以上の高齢患者においては、リン酸フルダリン(30 mg/m<sup>2</sup>を6日間)、ブスルファン(4 mg/kgを2日間)、少線量全身放射線照射(2 Gyを1日2回、1日間)とアレムツズマブを併用する。ドナーから採取した末梢血幹細胞を前処置終了後に輸注する。移植後の免疫抑制はシクロスポリンとメトトレキサートの併用で行う。

主要評価項目は移植後60日以内の生着不全およびグレードIII以上の急性GVHDの発症率とし、副次的評価項目として、移植後1年後の生存率、無増悪死亡率、移植前処置関連毒性、感染症発症率を評価する。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度を検討するとともに、リン酸フルダリンの血漿中主要代謝物濃度、シクロホスファミド及びブスルファンの各血漿中未変化体濃度を測定し、問題となる薬物相互作用の有無を確認する。

アレムツズマブの投与量は0.20 mg/kgを開始用量(第1コホート)として、GVHD非発現率の期待値が60%を超える確率が90%以上となることを基準としたCRM(Continual Reassessment Method、研究分担者の大橋靖雄らが開発した連続再評価法)による検討結果を参考として、3例ずつのコホート法により、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、あるいは0.25 mg/kgを投与し、CRMの開始用量を決定する。第3コホート以降のCRMにおいても、GVHD非発現率の期待値が60%を超える確率が90%以上となることを基準として用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定め、その結果を主要変数の評価に用いる。

#### (倫理面への配慮)

医師主導治験を含む、全ての臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って行い、医師主導治験については、さらにICH-GCPガイドラインに基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(改正GCP)に従って行った。

臨床試験への登録に先立って、担当医は患者ならびにドナーに施設の審査委員会の承認が得られた同意説明文書を患者ならびにドナーに渡し、その内容を口頭で詳しく説明した。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加についての意思を確認した。患者ならびにドナー本人が試験への参加に同意した場合、規定の同意書に説明をした医師、患者ならびにドナー各々が署名した。患者およびドナーの情報はデータセンターに登録されるが、氏名や住所などの個人情報参加施設からデ

ータセンターへ知らされることはない。また、モニター、監査担当者など本治験に係る者は、本治験に関して知り得た情報は第三者に漏洩されることは禁じられている。

### 3. 研究結果

研究代表者が東京大学医学部附属病院無菌治療部在籍時に行なったアレムツズマブ(0.2 mg/kgを6日間)を用いたHLA二座以上不適合血縁者間移植のパイロット試験では、18症例(年齢中央値54歳、範囲27~60歳)に移植が実施された。ドナーは二座不一致が7名、三座不一致が11名であった。全例にドナー細胞の生着がえられ、好中球回復までの期間の中央値18日であった。Grade III以上のGVHDを認めたのは1名だけとアレムツズマブによる強力なGVHD抑制効果が確認された。サイトメガロウイルス感染は頻発するもののガンシクロビルによるコントロールは可能であり、細菌・真菌感染症は増加していない。GVHDを発症しなかった患者では、移植後100日以内にすべての免疫抑制剤を中止することに成功している。55歳未満の患者の2年無病生存率は、ほとんどが進行期の患者であるにもかかわらず約40%であった。これは、50歳未満の患者に対する臍帯血移植の成績が第一寛解期において38%、進行期において20%程度(日本さい帯血バンクネットワーク公表：当時)であることを考えると、優れた成績であると考えられる。以上のことから、アレムツズマブを用いることによって、拒絶やGVHDは十分に抑制され、HLA二座以上不一致の血縁者間移植を安全に行うことが可能であることが示唆された(Transplantation 79:1351-1357,2005)。

そこで、本治験は改正GCP基準に則った医師主導治験として行い、アレムツズマブの適応承認を申請することを目的としている。平成15年度から作成を開始した治験実施計画書、同意説明文書について、平成16年2月26日に医師主導臨床試験の実施に関して、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談を行い、指摘された事項について、平成16年度に治験実施計画書に必要な修正を加えた上で、医薬品医療機器総合機構にその内容を確認した。その後、症例報告書の作成、データベースの構築、各施設の審査機関での試験の承認を経て、平成16年11月に治験計画書を提出した。平成16年12月に治験を開始した。治験は多施設共同で行われ、研究代表者および研究分担者の施設が参加している。

平成17年に順調に3症例が登録され、観察期間、データ固定期間となり、登録を一旦中止した。最終的にこの3症例がいずれも治療の成功基準を満たしていることが確認されたため、効果安全性評価委員会の諮問

の上、アレムツズマブの投与量を0.16 mg/kg/dayに減量し、第2コホートの患者登録を再開した。平成18年度中に登録された第2コホートの3症例も成功基準を満たしたので、平成19年度よりCRMによってアレムツズマブの至適投与量を検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に実施することが可能であることを検討している。

CRMに移行後、平成20年度より参加施設もあらたに2施設を追加し、ホームページなどを介した治験の紹介を含め、積極的に治験の進行を促進した。また、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会の初の支援臨床研究として、学会に正式に認定され、学会ホームページでも紹介されている。当初の目標だった、平成21年度中の症例登録完了は困難な状況であるが、0.16 mg/kgに減量後の症例が9症例となり、1例の早期死亡、1例の早期再発を除く7例が成功基準を満たしており、後述するように逐次検定に移行することによって治験の早期終了を目指している。

平成20年度に第1、第2コホートの6症例の中間解析を行い、中間総括報告書を作成した。安全性、有効性、血中薬物動態を含め、海外のデータと比較しても優れた結果が得られていた。治験コストの縮小のために、治験の早期終了の可能性について医薬品医療機器総合機構と相談したが、早期終了については生物統計学の専門家と検討すべきとの結論であった。そこで、研究分担者の大橋らと慎重な検討を行った結果、11症例からの逐次検定を行うことによって、統計学的な過誤のリスクを高めることなく、評価が可能であると判断された。今後、効果安全性評価委員会への諮問および医薬品医療機器総合機構との相談を経て、プロトコルの改訂を行うことを計画している。

造血幹細胞移植領域の医師主導治験を行うにあたっての問題点は、数多くの有害事象がやむをえず発生することである。元来、大量抗癌剤、全身放射線照射、免疫抑制剤の使用、GVHDの発症など、数々の重篤な有害事象が生じることを前提とした治療法であり、現実に治験としてこれらの有害事象を拾い上げ、評価、考察を行い、症例報告書に記載していく過程が多大な労力を必要としている。移植後60日以内の有害事象は第1、第2コホートの計6症例において234件(平均39件)出現し、このうち「おそらく関連あり」または「明らかに関連あり」が19事象、26件であった。一方、移植後60日以降180日以内の有害事象は第1コホートの3症例において101件(平均34件)出現し、「おそらく関連あり」または「明らかに関連あり」の事象はなかった。重篤な有害事象として報告されたものは、腎不全、意識障害などの移植関

連のものは2件で、それ以外の5件は一過性の感染症、あるいは原疾患の再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。改正GCP基準に則った治験である以上、省略することのできない過程ではあるが、今後さらに個々の有害事象とその後の予後を解析することによって、造血幹細胞移植領域における医師主導治験の確立に貢献する。これは、薬剤の適応外使用が氾濫している造血幹細胞移植の、今後の健全な発展のために不可欠であると考えられる。

その他の付随的な臨床研究(誌面の関係で詳細は省略、各年度の報告書を参照)に加えて、HLA不一致移植の将来の発展のための基礎研究においても成果が得られた。成人T細胞性白血病に対する造血幹細胞移植後に、発症原因ウイルスであるHTLV-IのTaxタンパク質に対する細胞傷害性T細胞(CTL)が誘導され、移植後の免疫学的な抗腫瘍効果に関与していることが知られているが、研究代表者の神田らはテトラマーを用いてCTLを単離し、single-cell RT-PCRでT細胞受容体レパトアを調べたところ、PDRという特徴的なアミノ酸配列を有するレパトアが全ての症例で、かつ同一症例の移植前後で検出された。また、このPDR配列を有するレパトアを持つCTLはHTLV-I感染細胞に対して強い細胞傷害能を発揮することが示され、今後の移植後の免疫学的抗腫瘍効果を高める治療法の開発につながる可能性が示唆された。

また、研究分担者の中尾らの研究では、同種造血幹細胞移植時に微少残存病変(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、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あることが示された。そして移植時にMRDを認める患者では、体内に残存する白血病細胞由来骨髓系樹状細胞がCDK2ペプチド特異的細胞障害性T細胞の誘導に関与していることが明らかになった。これらの結果から、移植後にCDK2ペプチドワクチンを併用すればより効果的に免疫学的抗腫瘍効果を誘導できる可能性がある。

さらに、研究分担者の千葉らは臍帯血から抗CD34抗体磁気ビーズを用いてCD34陽性細胞を分離し、stem cell factor(SCF)、IL-15、Delta-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、機能的NK細胞の割合を評価したところ、2週間の培養でDelta-Fcをコーティングした培養皿でCD56hiCD161+の成熟NK細胞の成熟NK細胞の

表現型を有する細胞が過半数を占めるまでに増加した。これらの細胞は細胞傷害性試験でも機能的なNK細胞であることが確認された。

#### 4. 考察

HLA一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植は、他に有効な治療を持たない造血器疾患の根治的な治療として確立されているが、少子化の進む先進国においてHLA一致血縁ドナーが得られる確率は30%にすぎない。骨髄バンクにもドナーが見つからない、あるいはバンク登録から移植までに約半年を要するために最適な移植時期を逸することも多い。このように移植に適したドナーが見つからないような場合には、臍帯血移植がひとつの選択肢となりえるが、移植片拒絶の危険が高いことと、造血回復までに長期間を要することが問題となっている。一方、親子間ではA、B、DR座などの重要なHLA座はひとかたまり(ハプロタイプ)として遺伝するため、A、B、DR座の各2座の合計6座のうち、少なくとも3座は一致していることになる。そこで、HLAが二座あるいは三座不一致であっても同種造血幹細胞移植が可能となる方法が開発されれば、ほとんどの患者が同種造血幹細胞移植療法の恩恵を受けることができるということになる。

GVHDを強力に抑制することはドナーリンパ球による抗腫瘍効果(GVL効果)をも抑制して、移植後の造血器腫瘍の再発が増加することが知られているが、申請者は日本造血細胞移植学会のデータベースのHLA適合同胞間造血幹細胞移植患者2,114症例のデータを解析し、急性あるいは慢性GVHDの発症は再発を抑制することを確認したが、GVHDの発症によって再発以外の原因による死亡が増加し、最終的な無病生存率はGVHDを発症しなかった群の方が有意に優れていることを示した(Leukemia 18;1013-1019,2004)。すなわち、同種造血幹細胞移植においては、あえてGVHDを誘導するような試みを行うべきではなく、原則的としてGVHDは抑制する方向の対策を行うべきであるといえる。特に55歳以上の高齢者においては、研究分担者の森らの研究で明らかになったように高齢者に対する移植ではGVHDによる移植関連死亡率が増加するため、体内でドナーT細胞を抑制してGVHDを予防する方法は最終的な移植成績の向上につながることを期待できる。一方で、中尾らや宮村らの分担研究で明らかにされたように、アレムツズマブが過剰に働くと混合キメラの出現や免疫回復の遷延を招くおそれがある。今後はアレムツズマブの投与量について、患者背景やドナー

との関係などに対応して至適化していく必要があるのかもしれない。また、GVHDを増加させずに免疫回復を促進するための手段として、千葉らが研究しているようなNK細胞を用いた細胞療法の臨床応用が期待される。

多施設共同試験として開始した医師主導治験は、改正GCP(good clinical practice)に則って進行中であり、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ことを目的としている。また、同時にCRM法を用いてアレムツズマブの至適投与量を決定する。既にパイロット試験で投与された量と同様量を用いた第1コホートの3症例において、重篤なGVHDの発症を認めなかったため、第2コホートでは投与量を20%減量し、登録された3症例においては重篤なGVHDの発症を認めなかった。その後、20%減量した投与量(0.16 mg/kgを6日間)を初期投与量としてCRMによる検討を開始した。それまでは3症例の登録ごとに2ヶ月の経過観察、次コホートにおける用量決定に際しデータの固定ならびにその評価のために登録停止期間が必要であったために治験の進行は緩徐であったが、CRMに移行したことによって、治験の進行が促進された。また、平成19年度より参加施設もあらたに2施設を追加し、さらに、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会の初の支援臨床研究として、学会に正式に認定された。平成21年度中に症例登録を完了することは困難な状況であるが、0.16 mg/kgでの症例が9症例となり、1例の早期死亡、1例の早期再発を除く7例が成功基準を満たしており、逐次検定に移行することによって治験の早期終了を目指している。すなわち、推奨用量として11例集積された時点から正確な逐次検定にデザインを変更し、第1種の過誤を保ったまま、あらかじめ設定する基準を超えた場合に有効性が検証されたとみなし試験を終了することとした。これによって、検出力も当初の計画とほぼ同等に維持しつつ、早期での有効性の判断が可能となる。

目標症例数	棄却域	第1種の過誤	検出力
11例	無効2以下	3.3%	61.7%
12例	無効2以下	3.3%	61.7%
13例	無効2以下	3.3%	61.7%
14例	無効3以下	4.2%	73.1%
15例	無効3以下	4.2%	73.1%
16例	無効3以下	4.2%	73.1%
17例	無効4以下	4.9%	80.3%
18例	無効4以下	4.9%	80.3%



17 症例時点で検出力 80%を超えることから、本試験の目標症例数を 17 症例と再設定する。平成 22 年 1 月に医薬品医療機器総合機構と相談を行い、解析計画の変更は可能であるという見解が得られた。

今回の治験では対象疾患には含まれていないが、将来的にはアテムツズマブ単剤での治療効果が証明されている ATL や T-PLL などについても、アテムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植が有用性を発揮する疾患として期待できる。また、非血縁者間骨髄移植でも HLA-DR の一抗原不適合が存在する場合には重篤な急性 GVHD による死亡や、慢性 GVHD による QOL の低下が問題となるため、少量のアテムツズマブを併用することによって移植関連死亡率の減少や長期的な QOL の向上が可能になるかもしれない。さらに、臍帯血移植における拒絶予防にもアテムツズマブの移植前の投与が有用となる可能性がある。ただし、研究分担者の谷口らの研究結果から、HLA の不適合が存在する移植においては抗 HLA 抗体の存在が生着不全にかかわる可能性が以前から指摘されており、アテムツズマブを用いた HLA 不適合移植においても多数例における解析が必要であろう。

本研究のもう一つの重要な役割は造血幹細胞移植領域における医師主導治験の確立である。他の領域を含めて、いくつかの医師主導治験が行われているが、様々な重篤な有害事象が出現する造血幹細胞移植領域は、医師主導治験を実施するにあたって、最も困難な状況であるといえる。実際、これまでも一症例ごとに無数の有害事象が出現し、その症例報告やモニタリングには多大な労力を要している。また、有害事象の報告基準、報告頻度、あるいはそれらに対する考察も、医師によって必ずしも同一ではなく、システムとして統一した基準を設定する必要がある。

これまでに、本治験を通じて造血幹細胞移植領域の医師主導治験実施における問題点を抽出・収集してきたが、さらに、その解決策を検討していくことによって、今後の造血幹細胞移植領域における医師主導治験が円滑に遂行されるような基盤を形成することが必要である。これは、多数の適応外の薬剤が使用されている造血幹細胞移植において、薬剤適応外使用の減少につながり、造血幹細胞移植が健全に発展していくことに貢献する。

基礎的な研究については、様々な方向から造血幹細胞移植後の腫瘍特異的免疫の誘導のための研究を行ない、今後の臨床応用が期待される結果が得られた。

## 5. 評価

### 1) 達成度について

当初の目標であった、3年間の研究期間内の症例登録を完了することは困難な状況となった。その背景として、均一な症例で評価するために症例の適格条件を厳しく限定しすぎたことが原因として考えられる。しかし、0.16 mg/kgでの9症例中7例が成功基準を満たしており、逐次検定に移行することによって治験の早期終了ができれば、3年間でほぼ目標を達成できたといえる。また、造血幹細胞移植領域の医師主導治験における有害事象の実態、現場での問題点を収集することができた。これは今後の先進治療領域での医師主導治験のあり方を考えていく上で大きな財産となる。

また、本報告書では詳細は割愛したが、研究代表者および研究分担者が行なった附随研究において、HLA不適合移植の治療成績を改善する上で重要なサイトメガロウイルス感染症対策、真菌感染症対策、免疫回復評価、細胞傷害性T細胞の誘導などの臨床的・基礎的研究においても大きな成果が得られた。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

アテムツズマブを用いることによってHLA二座以上不一致の血縁者間移植を安全に行うことが可能であることが、多施設共同での改正GCP基準に則った治験においても、再確認することができた。これは世界的にも初めての報告であり、適切なドナーがいなかったために造血幹細胞移植を行なうことができなかった患者にとって大きな恩恵となる。また、先進治療領域での医師主導治験の効率的な方法を提案することは、様々な薬剤の適応外使用を減少させ、健全な医療の発展に貢献する。

### 3) 今後の展望について

3年間の研究期間内の症例登録を完了することは困難な状況であるが、逐次検定に移行して治験を早期に終了することにより、目標であるアテムツズマブの日本国内での適応承認申請は早期に達成できる予定である。また、造血幹細胞移植領域の医師主導治験における有害事象の管理についての対策を考えることができた。

本研究のテーマであった HLA 不適合血縁者間移植は HLA 適合ドナーが存在しない患者に対して同種移植という根治的な治療法を可能にする重要な移植方法である。HLA 適合ドナーが存在しない患者を救うための移植方法としては、他に非血縁者間臍帯血移植があり、また、HLA 不適合血縁者間移植についても、日本国内では体外での T 細胞除去を行わない(非 T 細胞除去)独自の HLA 不適合移植方法とし

て、母子間免疫寛容に基づいた移植、多剤併用の強力な GVHD 予防法を用いた移植、アレムツズマブを用いた移植などの最先端の開発研究が行われており、世界的にも類を見ない好成績が得られている。

しかし、臍帯血移植が厚生労働省研究班などで全国規模での研究が進んできたのに対し、HLA 不適合移植の開発は個々の施設単位での研究にとどまり、国際的に高い評価を受けているにもかかわらず、国内での普及が進まなかった。そこで、今後の目標としては、全国規模での HLA 不適合血縁者間移植の研究組織を構築し、様々な方法で行われている HLA 不適合移植の利点、欠点を明確にするとともに、臍帯血移植との優劣についても評価し、さらに HLA 不適合移植の治療成績を改善するための基礎的な研究、医療費や薬剤の保険適応外使用などの社会との適合度も含めて、包括的な研究を進めていく。

HLA 不適合血縁者間移植の全国的な研究は、骨髓バンク、さい帯血バンクのドナープール拡大の負担軽減にも貢献し、臍帯血移植との優劣についても診療現場での治療選択に役立つ情報を提供することができる。また、医療経済的な観点からも比較することによって、社会と適合した健全な移植医療の発展が期待される。さらには、多彩な造血幹細胞移植のソースが確保されることによって、本来は適応のない患者に移植医療が行われる危険性があるため、ガイドラインを作成することによって移植適応についても幅広く情報を発信する。

このように公益性の高い研究となるため、引き続き厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）において研究を進めることができるよう、申請を行う（研究課題名：「HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」）。

#### 4) 研究内容の効率性について

多数の有害事象の発生が避けられない造血幹細胞移植領域の医師主導治験は困難であることが予想され、実際に数多くの医療スタッフの献身的な努力を必要としたが、その甲斐あって、造血幹細胞移植領域の新規薬剤としては、比較的短期間に、低コストで適応承認申請に到達することができそうである。

しかし、医療スタッフにかかる負担や、未だに数多くの薬剤の適応外使用が行われている実態を考えると、有害事象の効率的な管理によるさらなる合理化を進めていくことが必須である。

## 6. 結論

この医師主導治験の結果として、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、適応承認申請を行って多くの国民に利益をもたらすことができれば、適切なドナーがいらない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。さらに造血幹細胞移植領域における医師主導治験の発展にも貢献する公益性の高い研究であると考える。

## 7. 研究発表

### 1) 国内

#### 論文発表

（研究代表者：神田善伸）

1. 神田善伸 アレムツズマブを用いた HLA 不一致造血幹細胞移植 *最新医学* 63:1635-1640, 2008
2. 神田善伸 血液病と免疫抑制剤 ～造血幹細胞移植と造血障害～ 同種造血幹細胞移植における拒絶・移植片対宿主病の制御薬とその適応 アレムツズマブ (Campath-1H) *血液フロンティア* 18:1045-1053, 2008
3. 神田善伸 アレムツズマブー適応疾患と今後の可能性 *医学のあゆみ* 220:750-756, 2007
4. 神田善伸 GVHD 予防法の現状と問題点 *医学のあゆみ* 222:159-163, 2007
5. 神田善伸 造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の位置づけ *最新医学* 62:2661-2674, 2007
6. 神田善伸 炎症と免疫抑制薬 造血幹細胞移植における免疫抑制薬の使い方 *炎症と免疫* 15:334-340, 2007

#### 学会発表

（研究代表者：神田善伸）

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

（研究分担者：中尾眞二）

1. 石山謙, 近藤恭夫, 望月果奈子, 山崎宏人, 高見昭良, 奥村廣和, 谷口修一, 中尾眞二 アレムツズマブ (Campath-1H) を前処置とする非血縁者間同種骨髄移植後混合キメラ状態が遷延している再生不良性貧血の 3 例 第 32 回日本造血細胞移植学会総会 2010 年 2 月
2. 島樋茂, 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

(研究分担者：宮村耕一)

1. 小澤幸泰, 小山大輔, 小野寺晃一, 後藤辰徳, 瀬戸愛花, 渡邊慶介, 今橋伸彦, 塚本祥吉, 宮村耕一 Ph陽性急性リンパ性白血病に対する同種造血細胞移植施行群とイマチニブ併用化学療法継続群の治療成績の検討 臨床血液(0485-1439)50巻9号 Page1000 第71回日本血液学会 京都 2009年10月
2. 後藤辰徳, 小山大輔, 小野寺晃一, 瀬戸愛花, 渡邊慶介, 今橋伸彦, 塚本祥吉, 小澤幸泰, 宮村耕一 当院におけるfludarabineとmelphalanを用いた減量強度前処置による同種造血幹細胞移植86例の検討 第71回日本血液学会 京都 2009年 10月

(研究分担者：森慎一郎)

1. 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

## 2) 海外

### 論文発表

(研究代表者：神田善伸)

1. Kimura SI, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Pharmacokinetics of cyclosporine during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
2. Kanda Y, Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, Mori S, Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K, Harada M. A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring cytomegalovirus infection after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
3. Terasako K, Sato K, Sato M, Kimura SI, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Tanaka Y, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Hematology* (in press)
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Asano-Mori, 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
9. 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 HTLV-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
10. 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
- (研究分担者：宮本敏浩、原田実根)
1. Takenaka K, Eto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Matsuo Y, Yoshimoto G, Harada N, Yoshida M, Henzan H, Takase K, Miyamoto T, Akashi K, Harada M, Teshima T. Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *International Journal of Hematology* 89:231-237,2009
  2. Kohno K, Nagafuji K, Tsukamoto H, Horiuchi T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Kamezaki K, Takenaka K, Miyamoto T, Teshima T, Harada M, Akashi K. Infectious complications in patients receiving autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Transplantation Infectious Disease* 11:318-323,2009
  3. Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, Miyamoto T, Takenaka K, Akashi K, Harada M. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology* 90:253-260,2009
  4. 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
  5. 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
  6. Kato K, 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 HTLV-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
- (研究分担者：中尾眞二)
1. Takamatsu H, Espinoza JL, 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. *Journal of Immunology* 182:703-710, 2009
  2. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, Sugimori N, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Okumura H, Nakao S: Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *British Journal of Haematology* 147:102-112, 2009
  3. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Kanda Y, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S: NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies. *Haematologica* 94:1427-1434, 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. *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. *International Journal of Hematology* 89:238-242, 2009
  6. 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
  7. 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
  8. 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
  9. 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
  10. 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
- (研究分担者 : 千葉滋)
1. Haraguchi K, Suzuki T, Koyama N, Kumano K, Nakahara F, Matsumoto A, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Masuda S, Takahashi T, Kamiyo A, Takahashi K, Takanashi M, Okuyama Y, Yasutomo K, Sakano S, Yagita H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Notch Activation Induces the Generation of Functional NK Cells from Human Cord Blood CD34-Positive Cells Devoid of IL-15. *Journal of Immunology* 182(10):6168-78, 2009
  2. Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells. *Blood* 113(26):6584-92, 2009
  3. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 459(7247):712-716, 2009
  4. 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* 105:7839-7844, 2008
  5. 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* 9:1140-1147, 2008

(研究分担者：谷口修一)

1. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Kusumi E, Ota Y, Seo S, Matsumura T, Matsuno N, Wake A, Miyakoshi S, Makino S, Ohashi K, Yoneyama A, Taniguchi S. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *British Journal of Haematology* 147:543-553, 2009
2. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. *American Journal of Hematology* 84:764-766, 2009
3. Matsuno N, Wake A, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Miyakoshi S, Makino S, Yoneyama A, Kanda Y, Taniguchi S. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood* 114:1689-1695, 2009
4. 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*. 14:583-590, 2008
5. 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*. 87:225-230, 2008
6. 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* 14:1057-1063, 2008
7. 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
8. 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
9. 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

(研究分担者：宮村耕一)

1. Imahashi N, Inamoto Y, Seto A, Watanabe K, Nishiwaki S, Yanagisawa M, Shinba M, Yasuda T, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Kodera Y, and Miyamura K. Impact on relapse of corticosteroid therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Clinical Transplantation* (in press)
2. Imahashi N, Miyamura K, Seto A, Watanabe K, Yanagisawa M, Nishiwaki S, Shinba M, Yasuda T, Kuwatsuka Y, Terakura S, and Kodera Y. Eosinophilia predicts better overall survival after acute graft-versus-host-disease.

- Bone Marrow Transplantation* (in press)
3. Inamoto Y, Murata M, Katsumi A, Kuwatsuka Y, Tsujimura A, Ishikawa Y, Sugimoto K, Onizuka M, Terakura S, Nishida T, Kanie T, Taji H, Iida H, Suzuki R, Abe A, Kiyoi H, Matsushita T, Miyamura K, Kodera Y, and Naoe T. Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
  4. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, Nishida T, Iida H, Kohno A, Sawa M, Murata M, Nishiwaki S, Oba T, Yanada M, Naoe T, Ichihashi R, Fujino M, Yamaguchi T, Morishita Y, Hirabayashi N, Kodera Y, and Miyamura K. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplantation* 44:43-49, 2009
  5. 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, Morishima Y, Kuzushima K, Ogawa S, and Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood* 113:5041-504, 2009
  6. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, and Kodera Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* 113:2096-2103, 2009
  7. Narimatsu H, Miyamura K, Iida H, Hamaguchi M, Uchida T, and Morishita Y. Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15:92-100, 2009
  8. Nishiwaki S, Terakura S, Ito M, Goto T, Seto A, Watanabe K, Yanagisawa M, Imahashi N, Tsukamoto S, Shimba M, Ozawa Y, and Miyamura K. Impact of macrophage infiltration of skin lesions on survival after allogeneic stem cell transplantation: a clue to refractory graft-versus-host disease. *Blood* 114:3113-3116, 2009
  9. 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
  10. 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
- (研究分担者：森慎一郎)
1. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K, Akiyama H, Okamoto S, Sao H, Takita J, Kobayashi N, Mori S. Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 15: 73, 2009
  2. Fuji S, Kim SW, Mori S, Kamiya S, Yoshimura K, Yokoyama H, Kurosawa S, Saito B, Takahashi T, Kuwahara S, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, and Fukuda T. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. *Bone Marrow Transplantation* 44 : 105-111 , 2009
  3. Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, Fukuda T. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
  4. 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. *Transplantation Infectious Disease* 10:252-259, 2008
5. 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
  6. 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
  7. Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki 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.
  8. 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.
  9. Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Morita-Hoshi 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 and Marrow Transplantation* 13:932-941, 2007.
  10. 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, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. 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
2. 学会発表(主要なもの)  
(研究分担者：中尾眞二)
    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. The American Society of Hematology 49<sup>th</sup> 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. The American Society of Hematology 49<sup>th</sup> Annual Meeting, December8-11, 2007. Atlanta,Georgia
  8. 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



## Ⅱ. 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
Kimura SI, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, <u>Kanda Y</u> .	Pharmacokinetics of cyclosporine during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplantation		(in press)	
<u>Kanda Y</u> , Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, Mori S, Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K, Harada M.	A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring cytomegalovirus infection after unrelated bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transplantation		(in press)	
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
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
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
Takenaka K, Eto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Matsuo Y, Yoshimoto G, Harada N, Yoshida M, Henzan H, Takase K, <u>Miyamoto T</u> , Akashi K, Harada M, Teshima T, for Fukuoka Blood and Marrow Transplant Group(FBMTG).	Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.	International Journal of Hematology	89	231-237	2009
Kohno K, Nagafuji K, Tsukamoto H, Horiuchi T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Kamezaki K, Takenaka K, <u>Miyamoto T</u> , Teshima T, Harada M, Akashi K.	Infectious complications in patients receiving autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases.	Transplant Infectious Disease	11	318-323	2009

## 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
Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, <u>Miyamoto T</u> , Takenaka K, Akashi K, Harada M	Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease.	International Journal of Hematology	90	253-260	2009
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
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
Takamatsu H, Espinoza JL, 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
Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Kanda Y, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, <u>Nakao S</u>	NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies.	Haematologica	94	1427-1434	2009
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
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
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

## 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
Haraguchi K, Suzuki T, Koyama N, Kumano K, Nakahara F, Matsumoto A, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Masuda S, Takahashi T, Kamiyo A, Takahashi K, Takanashi M, Okuyama Y, Yasutomo K, Sakano S, Yagita H, Kurokawa M, Ogawa S, <u>Chiba S.</u>	Notch Activation Induces the Generation of Functional NK Cells from Human Cord Blood CD34-Positive Cells Devoid of IL-15.	The Journal of Immunology	182	6168-6178	2009
Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, <u>Chiba S.</u>	Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells.	Blood	113	6584-6592	2009
Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, <u>Chiba S.</u> , Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S.	Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas.	Nature	459	712-716	2009
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
Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Kusumi E, Ota Y, Seo S, Matsumura T, Matsuno N, Wake A, Miyakoshi S, Makino S, Ohashi K, Yoneyama A, <u>Taniguchi S.</u>	High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults.	British Journal of Haematology	147	543-553	2009
Matsuno N, Wake A, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Miyakoshi S, Makino S, Yoneyama A, Kanda Y, <u>Taniguchi S.</u>	Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation.	Blood	114	1689-1695	2009