

2009 34028 A

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

同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の
共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野
に入れた成績の向上に関する研究
(H20 - 免疫 - 一般 - 016)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 修一

平成22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエント のQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究	1
	谷口 修一

II. 研究分担報告

1. 造血細胞移植におけるレシピエントの登録システムの確立および国際協力	9
	鈴木 律朗
2. 小児血縁ドナーの権利擁護と家族の意思決定援助に関する研究	16
	土田 昌宏
3. 成人長期生存症例のQOLに関わる因子の抽出とその対策に関する研究 —造血幹細胞移植後急性腎機能障害による長期的予後に関する研究—	19
	秋山 秀樹
4. 血栓性微小血管障害の診断と治療の確立に関する研究 —消化管 TMA の病態解析ならびに診断、治療に関する後方視的研究—	24
	原 雅道
5. 慢性移植片宿主病の予防と QOL を考慮した治療に関する研究 —Rehabilitation と移植後の QOL に関する研究—	26
	岡本真一郎
6. 移植片宿主病の診断に関するガイドラインの作成と二次治療も含めた効率的な 予防および治療法の確立に関する研究	32
	豊嶋 崇徳
7. 新しい AML 腫瘍マーカーの開発に関する研究	35
	浜口 功
8. 造血細胞移植後の微生物モニタリング：高感度多項目迅速低価格微生物検出システムの 開発と臨床研究	38
	森尾 友宏
9. 白血病関連抗原を標的とした移植片対白血病効果増強の試み	42
	中尾 眞二
10. 造血細胞移植後の抗原特異的免疫回復の研究	46
	高橋 聡
11. 母児間免疫寛容に立脚した HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試 体制の確立と適正運用に関する研究	48
	一戸 辰夫
12. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植の有用性の研究	52
	小川 啓恭

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	61

I . 総括研究報告

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

総括研究報告書

「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野に入れた成績の向上に関する研究」

研究代表者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨：日本造血細胞移植学会による移植症例の一元登録事業は順調にすすみ、WBMT による世界レベルで造血細胞移植データを共有する動きが開始された。主に血縁ドナーの権利擁護について小児において臨床心理士の関与の有効性が指摘された。移植後の最大の合併症である感染症についても多項目迅速診断法の改良と他の施設の技術移転も開始された。ドナーの NIMA や IPA への寛容を評価するためには、これらの抗原に対する同種免疫応答を負に制御する細胞群をより簡便に検出する方法の開発が必要であることが示された。HLA 半合致ミニ移植では、移植前処置の強度を軽減し、抗ヒト T リンパ球抗体と少量のステロイド剤を投与する有効性が示されつつある。GVHD の新たな国際的治療効果判定基準が提唱されたものの、その運用面で欧米と日本でかなりの差があることが示され、両者の協議が必要であることを指摘した。我が国から提唱された TMA については主に腸管 TMA について全国組織での臨床病理学的研究が進行中である。臍帯血移植後早期にドナーリンパ球は抗原特異的メモリーおよびエフェクター機能を獲得し、これらは HLA 一致度に影響されないことが示された。移植後植後に抗 GITR 抗体や IDO 阻害剤を投与することによる GVL 強化の可能性が示された。同種移植後の急性腎障害が移植関連死亡と密接に関連することが示された。移植後のリハビリテーションと内科管理により QOL をより向上させる可能性が示された。

研究分担者

鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学 准教授
土田 昌宏 茨城県立こども病院 病院長
秋山 秀樹 東京都立駒込病院 内科 部長
原 雅道 愛媛県立中央病院 副院長
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部 血液内科学 教授
豊嶋 崇徳 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 准教授
浜口 功 国立感染症研究所血液・安全性研究部 部長
森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院 准教授
中尾 眞二 金沢大学大学院医学系研究科 教授
高橋 聡 東京大学医科学研究所 准教授
一戸 辰夫 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 助教

小川 啓恭 兵庫医科大学 内科学講座血液内科 教授

A. 研究目的

我が国の移植症例の登録を移植に関わる異なる団体である学会やバンクが一体となり、その一元化登録を行い、造血幹細胞移植患者情報に関して、移植施設における実施件数・移植成績をより正確に把握するためのシステムおよびツールの確立し、その運用を図る。また国内だけでなく、アジア、米国、欧州で国際間の共有を目指す。移植成績を日本だけでなく特に HLA が近いとされるアジアと共有することにより国内だけでなくアジア全体の移植医療の発展に寄与し、引いては国際的な標準的移植治療の確立に貢献する。ドナーの拡大を目的に血縁 HLA 不適合移植法を本邦が開発した母子間の免疫学的寛容と免疫抑制強化の 2 点から

確立する。血縁ドナーについては、患者の家族であるために患者家族と独立した意志決定作業が行いにくく、その権利の擁護、特に小児においては家族の意志決定援助についてのモデルを作成する。同種移植独特の GVHD、TMA、感染症は移植後早期の重篤な合併症で致命率も高い。GVHD について rituximab を用いた新規治療法の開発とその判定基準について評価した。日本が提唱した TMA の概念について、消化器症状を呈し、下部消化管組織検査を行った症例での TMA の関与について研究する。移植後の感染症のモニタリングを多種類の微生物に対して少量の検体、低価格で行い、早期診断早期治療を可能とする高感度多項目迅速低価格微生物検出システムを開発する。新規急性骨髄性白血病 (AML) の腫瘍マーカーを血漿レベルで開発する。Naïve な T リンパ球が移植される臍帯血移植において特にサイトメガロウイルス (CMV) 特異的免疫回復を解析し、リンパ球による免疫再構築を詳細に検討した。移植後再発の制御も大きな問題であり、移植後の腫瘍免疫強化の研究を白血病関連抗原である CDK2 ペプチド特異的 CTL の誘導に焦点を当てて行う。移植後急性腎障害と予後の関連を検討する。移植中のリハビリテーションの QOL の及ぼす有用性を検討する。

B. 研究方法

骨髄バンクおよび小児血液学会の過去の登録データを TRUMP の形式に合うようにデータ変換し、昨年度末に各施設に返還した。2009 年度末現在で、未取り込み施設が 8 施設残っているがこれらの作業は順調に進捗した。

一戸らは、これまでの研究により、母子間免疫寛容の程度には個体差が存在し、それらの相違が一部の母子間移植例に出現する GVHD の重篤化に関与している可能性が考えられるため、本年度は NIMA や IPA に対する寛容を検出するアッセイ法の開発可能性を探索するための文献的調査を行った。

小川らは、移植前後に発生する cytokine storm が、GVH 反応の増幅因子として重要であることが

明らかにされており、移植前処置の強度を軽減し、炎症性 cytokine の発生を抑えると同時に、移植前後に抗ヒト T リンパ球抗体と少量のステロイド剤を投与することによる HLA 半合致ミニ移植の臨床第 I-II 相試験を行った。

土田らは、小児同胞ドナーを中心に権利擁護について、多職種がチームを組んで、十分な理解の下での提供実現のためのプログラムを実施してきた。特に臨床心理士が、このプロセスを客観的に評価する役割を担う研究を行った。

豊嶋らは、治療抵抗性慢性 GVHD に対し、rituximab 療法の有用性を検討する臨床試験を行った。その治療効果判定は、近年、欧米より提唱された治療効果判定基準に準じて行った。欧米より報告されている臨床試験結果と比較し判定基準の問題点を検討した。

森尾らは、造血細胞移植後検体 (血液、分泌物、尿、生検材料など) を用いて、既存の高感度多項目迅速微生物検査を実施すると共に、感度などにつき不断の改良を行った。実際にはキャピラリー PCR による multiplex PCR と融解温度曲線分析による定性試験と、realtime PCR の両者について、改良を行った。測定可能微生物種類を増やすことを目的として、プライマーデザインと PCR 条件を決定する。実際に本年度においては、16S rRNA による細菌の検出、18S rRNA による真菌の検出、マイコプラズマの同定、xmrV の同定を目的として実験を行う。また、技術移転のために、東京医科歯科大学において各施設の技術者の教育訓練を行い、各施設での実施が出来る体制を支援した。

浜口らは、急性骨髄性白血病 (AML) 細胞で HE4 mRNA が高発現することを見出した。そこで患者の末梢血由来の血漿で HE4 値を測定し、新しい腫瘍マーカーの開発に関する研究を行った。

原らは、研究協力者の所属する各施設にて 2002 年 1 月から 2007 年 12 月までの 6 年間に同種移植を施行した患者で、移植後 TMA、急性 GVHD II 度以上と診断した症例および移植後、腹痛、下痢、消化管出血を呈した症例で、下部消化管内視鏡検査にて組織生検を行った症例を対象として、3 名の

病理医師のもとで中央診断を行った。組織標本から GVHD、TMA、CMV 感染症診断にそれぞれ使われている病理学的項目を検討し、診断、治療に寄与する病理組織学的項目を抽出した。

高橋らは、臍帯血移植後に高頻度に再活性化し、その感染症は移植後に重要な意味をもつ CMV に対する特異的な細胞性免疫の回復に対して HLA 不一致がどのような影響を与えるかについて検討を行った。CMV 反応性あるいは特異的 CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞は、CMV 抗原刺激後の細胞内染色法による IFN- γ 産生細胞の検出、および HLA-A0201, -A0206, -A2402 陽性患者においては、CMVpp65 に対するテトラマー法を用いて解析を行った。IFN- γ 産生細胞は 0.03%以上、テトラマーアッセイでは 0.01%以上を陽性とした。

中尾らは、GITRL (Glucocorticoid-induced TNFR-related protein ligand) の発現によって白血病細胞がドナーの免疫監視機構からエスケープする機序を明らかにするために、T 細胞上での GITR/GITRL 結合が T 細胞の活性化に及ぼす影響と、GITR /GITRL 結合が白血病細胞内でのインドールアミン酸素添加酵素 (IDO) 活性に与える影響を検討した。

秋山らは同種移植後早期に発症する急性腎障害の頻度および程度とその生命予後への影響を最新の急性腎障害国際診断基準に基づいて検討した。

岡本らはリハビリテーションの移植後の有効性を客観的に評価する研究を行った。慶應義塾大学移植チームで同種移植を受けた成人患者 (年齢 18 歳以上) 35 症例全例に移植前よりリハビリテーションを行い、そのうち呼気ガス分析を用いた運動負荷試験を移植前後で評価できた 25 症例、また移植前後および退院時で評価できた 15 例を対象に、年齢、性別、体重、ヘモグロビン (Hb) 値、アルブミン (Alb) 値、握力、下肢膝伸展筋力などの項目を用いて、最高酸素摂取量 (Peak VO_2) や換気性代謝閾値 (ventilation threshold ; VT) との相関を検討した。また 15 例のうち 9 例には FACT-BMT を用いて評価した。

(倫理面への配慮)

基本的にすべての臨床試験において、対象となる患者及びドナーに対し研究の全容を説明し書書による同意を得て実施する。研究に参加する各施設において施設倫理審査委員会の承認を得てから実施する。臨床試験のプロトコールを実施するに当たっては、必要に応じ日本造血細胞移植学会臨床研究委員会にも提案し審議を仰ぐこととする

C. 研究結果

成人領域施設の登録施設数の推移は 2003 年度が 164 施設、2004 年度が 151 施設、2005 年度が 137 施設であった。TRUMP によるデータ収集を始めた 2006 年度からは 159 施設、170 施設、180 施設と増加が認められた。2009 年度は 177 施設とやや施設数は減少した。小児領域では施設数は 2003 年度が 85 施設、2004 年度が 69 施設、2005 年度が 59 施設、2006 年度が 47 施設と減少傾向にあった。しかしながら TRUMP 登録を開始した 2007 年度には 74 施設に増加し、2008 年度は 71 施設であった。造血細胞移植領域では、移植データの把握に関して国際協力の機運が高まっている。アジア太平洋造血細胞移植学会 (Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, APBMT) では、アジアでの造血細胞移植登録をすることになり、2007 年より件数調査をスタートさせている。中国・香港・インド・イラン・日本・韓国・マレーシア・パキスタン・シンガポール・台湾・タイ・ベトナムの 12 か国では 2007 年までに総数で 68468 件の造血細胞移植が行われていた。うち 43232 件と 63%が本邦で実施されていた。移植施設数も日本では 359 施設 (内科・小児科は別々にカウント) と多かったが、次に多いのは韓国の 37 施設であり、その他の国々では少数施設が移植を行っていた。オーストラリアの 14996 件、ニュージーランドの 1503 件を加えると、アジア太平洋諸国では 84967 件の造血細胞移植がこれまでに行われたことになる。また APBMT は、米国の CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplantation Research) およびヨーロッパの

EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group) と共同で WBMT (World-wide Blood and Marrow Transplantation Association) という機構を作り、世界レベルで造血細胞移植データを共有しようという動きがある

Moldらは、ヒトにおける NIMA 寛容も NIMA 応答性の CD4 陽性 CD25 陽性制御性 T 細胞群に依存的に維持されていることを示した。また、van Halterenらは、母親側にも妊娠を介して IPA 特異的な細胞傷害性 T 細胞のみならず、IPA に対する免疫応答を負に制御する細胞群が誘導されていることが推測される。したがって、移植前にドナーの NIMA や IPA への寛容を評価するためには、これらの抗原に対する同種免疫応答を負に制御する細胞群をより簡便に検出する方法の開発が必要と考えられた。また、そのようなアッセイの妥当性を評価するためには、実際の移植結果との照合が不可欠であり、現在、低用量の抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) を前処置に組み込んだ新たな母子間・NIMA 相補的同胞間移植臨床試験の実施を計画中である。

小川らは、第 I 相試験 (10 例) では、主要評価項目の生着に関して、顆粒球系細胞は全例において速やかに完全キメラとなった。T 細胞の chimerism に関して、1 例で混合キメラになったが、免疫抑制剤を中止することで、完全キメラに導入できた。ほとんどの例で、CMV 抗原血症が観察されたが、CMV 感染症は発生しなかった。急性 GVHD を 5 例に認めたが、II 度以上は 2 例であった。10 例全例が 100 日以上生存した。第 II 相試験は、現在までに 8 例の登録があり、試験が進行中である。

小児の血縁ドナーおよび候補者の権利擁護に臨床心理士がかかわる研究では、従兄弟からの骨髄提供のケースについて詳細に検討した。幼少より兄弟同様に成育されていた従兄弟も小児同胞ドナーの場合と同じような心理的状态であると考えられた。小児の従兄弟からの骨髄提供についても同胞ドナーと同様の説明と同意のプロセス、臨床心理士による理解度や心理状態の評価、同意の有無

の評価は重要である。また臨床心理士による評価を行った結果、骨髄提供プロセスにおけるチームアプローチは、これまで疎外されがちであった同胞に目を向け、早期から家族が一体となって闘病することの重要性をあらためて認識するものとなった。

豊嶋らの研究で、わが国における GVHD の rituximab 療法への反応は欧米より報告されている奏成功率に比べ低いことが判明した。かつた。その原因を検討したところ、欧米では不可逆的と考えられる病変を評価対象から除外したり、非進行性であれば有用と判定したり、治療効果判定基準を弾力的に運用していることがわかった。

森尾らの高感度多項目迅速微生物検査の研究で、HHV6 などにおいて、時に定量試験のデータが優れている場合があることが明らかになり、HHV6 定性試験の条件の見直しから、さらに漏れのない解析が行えるようになった。定量試験においても、現行法よりも鋳型 DNA を 3 倍に増加させることにより、より少量の微生物が安定して検出可能となった。NCBI (National Center for Biotechnology Information) に掲示された H1N1 型ウイルスの塩基配列を基に、プライマー・プローブをデザインし、新型インフルエンザウイルス H1N1 の測定系を構築した。また 2009 年度に慢性疲労症候群の原因ウイルス候補として注目を集めた xmrV についてもプロウイルスを検出できる系を立ち上げた。細菌においては、多種類が存在するマイコプラズマをもれなく検出できる PCR システムを立ち上げた。16s rRNA, 18S rRNA については昨年の系を brush up し、実測定において、細菌を捕まえ、同定することができることを確認した。成育医療センター、虎の門病院、先端医療センターとの共同作業により、各々の施設の技術者を教育訓練し、微生物測定をリアルタイムで行える体制がほぼ整った。本研究においては、PCR 用プライマーミックスや、PCR 用 premix 試薬などを安定して供給すべく、その標準化も平行して進めた。

AML 患者 (N=3) 血清中の HE4 タンパク質レベルを富士レビオ HE4 EIA キットを用いて測定した。

その結果、健常人の血漿 (N=8) の HE4 値は、検出限界以下~46pM (平均値 8pM) であったのに対し AML 患者 (N=3) では 48~211pM (平均値 117pM) と高い傾向にあった。

原らの TMA 研究では、2010 年 3 月現在、登録された症例は 123 例で病理組織標本作製は 85 例で研究進行中である。

高橋らは、まず IFN- γ 産生細胞の検出による CMV 反応性 CD4 陽性 T 細胞の移植後 1 ヶ月目の陽性者は 20/31 (65%)、2 ヶ月目の陽性者は 30/34 (88%)、3 ヶ月目の陽性者は 23/25 (92%)、4 ヶ月目の陽性者は 23/25 (92%)、6 ヶ月目の陽性者は 19/20 (95%) であることを示した。テトラマー法を用いた CMV 特異的 CD8 陽性 T 細胞では、移植後 1 ヶ月目の陽性者は 1/19 (5%)、2 ヶ月目の陽性者は 11/25 (44%)、3 ヶ月目の陽性者は 6/15 (40%)、4 ヶ月目の陽性者は 10/20 (50%)、6 ヶ月目の陽性者は 9/16 (56%) であった。また、血清型あるいはアレル型を用いた HLA 一致度と陽性細胞頻度 (%) あるいは陽性細胞数 (個/mL) との間に相関関係は認めなかった。臨床所見との関連も検討したが、CMV 反応性 CD4 陽性 T 細胞および CMV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の回復と CMV 抗原血症との間に相関関係は認めなかった。

中尾らの白血病関連抗原を標的とした移植片対白血病効果増強の研究では、骨髄性白血病患者の末梢血中には高濃度の sGITRL が検出され、sGITRL および GITR+exosome によって T 細胞増殖が抑制される事を示した。また白血病細胞でトリプトファン (trp) から代謝され細胞外に分泌されるキヌレニン (Kyn) は濃度依存性に T 細胞の増殖を抑制し、GITR/GITRL 結合は白血病細胞内 IDO 活性を上昇させ、kyn 生成を誘導した。

秋山らは同種幹細胞移植後急性腎機能障害の重症度と非再発死亡との関連を示した。

岡本らのリハビリテーションの有効性に関する研究では、Peak VO_2 変化に関与する因子としては、Hb 値および握力の変化、VT 変化に関与する因子としては、Peak VO_2 及び Alb 値の変化が挙げられた。また、移植前後および退院時で評価した 15 例で分

析を行った結果、Peak VO_2 の変化と他の項目に有意な相関は得られなかった。FACT-BMT スコアは退院へ向けて徐々に改善した。

D. 考察

疫学情報・人口統計学的情報は臨床研究を行う上での土台となるものであり、それらの情報収集体制の整備は極めて重要である。登録形態の変更や調査項目数の増加などから、登録率の低下が危惧されたが、TRUMP 導入前を上回る数の施設から登録があり、増加傾向は続いている。電子登録の採用を行わなかった施設は 251 施設中 1 施設 (0.4%) であり、電子登録の定着状況は良好であった。今後、登録データのチェック・クリーニングにより、欠損データの収集など質の向上に務めると同時に、収集データを集計解析して社会還元するシステムの構築が必要であると考えられる。

アジアおよび世界における造血細胞移植データの共有化に関しては端緒についたばかりであるが、着実な進歩がある。アジア各国の研究者も同様の考えであるが、各国の医療体制や集計補助体制の整備状況も様々であり、今後の体制構築が望まれる。特にアジアにおいては、日本の体制構築における役割が各国より期待されており、それに応えて行くことが我が国の使命であると考えられる。

一戸らの研究により、一部の母子間移植例に出現する GVHD の重篤化が見られるが、これを移植前にドナーの NIMA や IPA への寛容を評価するためには、これらの抗原に対する同種免疫応答を負に制御する細胞群をより簡便に検出する方法の開発が必要と考えられた。Trans-vivo DTH と比較し、CFSE 標識 PBMCs を用いた混合白血球反応は比較的簡便に実施可能であり、今後、結果の再現性を検証する必要があると思われる。

小川らによる血縁 HLA 半合致ミニ移植の第 I 相試験の結果は、生着率 100% と良好なものであった。10 例の内、5 例は死亡に至ったが、その内、4 例は原疾患の再発によるものであり、残りの 1 例は、カリニ肺炎であったことから、現在のところ、本治療法に伴う特記すべき有害事象は観察されてい

ない。第 II 相試験において、この移植法の有用性につき検証中であるが、移植関連死亡が少なく、HLA 半合致とは言え、許容される治療法であることが強く示唆され、ドナーの飛躍的な拡大につながる可能性がある。

土田らは臨床心理士を含む小児血縁ドナーに対するチームアプローチの重要性を確認した。

豊嶋らは欧米より GVHD の新たな治療効果判定基準が提唱されたものの、その運用面で問題点があることを指摘した。今後このような問題点について欧米の研究者と意見交換する必要があることを提案している。

森尾らの研究により継続した PCR による微生物検出法の改良、測定可能微生物の継続的な追加とその実用性の検証、本技術を用いて微生物検査を行える施設の拡大などから、今後造血細胞移植において、頻回に微生物をモニターすることが可能になることが予想される。また今後の大規模臨床研究の中から、移植後微生物感染症の全貌が明らかになることも夢ではないと予想される。

浜口らは AML 患者 (N=3) の血漿中の HE4 タンパク質レベルは、健常人の値より高い傾向にある事を示し、今後は AML においての域値の設定とその域値での AML の確定率を算出し評価することが非常に重要な課題であると考えられた。

原らの研究では、TMA、GVHD 症例あるいは CMV 感染症症例が混在しているが、登録症例は骨髄移植例、非血縁者間移植例、骨髄破壊的前処置例、FK を前処置に用いた症例が多い傾向が見られた。消化管 TMA の病態を臨床病理学的に検討した研究はこれまで報告がなく、本研究の結果が期待される。

高橋らは、臍帯血中に含まれるナイーブ T 細胞は、移植後早期に抗原特異的メモリーおよびエフェクター機能を獲得し、これらは HLA 一致度に影響されないことを示した。

中尾らは、白血病関連抗原を標的とした GvL 効果を誘導する目的で同種移植後に同抗原をワクチンする際に、抗 GITR 抗体と IDO 阻害剤の投与は GvL 効果の誘導を増強する可能性を示した。

秋山らは、同種移植後の急性腎障害の頻度は骨髄破壊的前処置とミニ移植でほぼ同等であり、これらは自家移植に比して明らかに高いものであった。腎障害の程度と同種移植後の非再発死亡が関連していることを示した。

岡本らの研究により、physical fitness の低下を最小限に抑えて QOL をより向上させるためには、訓練とともに内科管理上の工夫も有効である可能性があり、症例数を増しての再検討とともに、疾患、移植前処置、合併症の程度、などの要因も加味してさらに構造分析を行っていくことの重要性が示唆された。

E. 結論

日本の造血細胞移植症例の登録が順調に進み、世界的な情報の共有が進んでいる。より安全な血縁 HLA 不適合移植の基礎的、臨床的な研究が順調に進んでいる。移植後早期の重篤な感染症の早期診断のためのモニタリングシステムを構築中である。GVHD 治療評価の国際的共有の必要性を示した。TMA の研究が進行中である。新しい AML 腫瘍マーカーの可能性が示されている。臍帯血移植後のリンパ球は移植後早期に分化していることを示した。GvL 効果増強の可能性を *in vitro* で示した。移植後の急性腎障害と生命予後の関連が示された。リハビリテーションと内科的管理の移植後 QOL 向上への効果が示唆された。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

- 1) Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, Saito H. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:439-446.

- 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. *Am J Hematol.* 2009;84:764-766.
- 3) Wakabayashi S, Arai A, Oshikawa G, Araki A, Watanabe M, Uchida N, Taniguchi S, Miura O. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, of the small intestine diagnosed by double-balloon endoscopy. *Int J Hematol.* 2009;90:605-610.
- 4) 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. *Br J Haematol.* 2009;147:543-553.
- 5) Sawa N, Ubara Y, Katori H, Hoshino J, Suwabe T, Takemoto F, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaichi K. The long-term survival rate of catecholamine-resistant septic shock in Japanese patients who received vasopressin therapy. *Clin Nephrol.* 2009;72:129-136.
- 6) Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Karasawa M, Kato D, Uchida N, Wake A, Taniguchi S. T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (in press).
- 7) 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.* 2009;114:1689-1695.
- 8) Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y. Busulfex (i. v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:611-617.
- 9) Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood.* 2009;113:1631-1638.
- 10) Araoka H, Baba M, Takagi S, Matsuno N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Asano-Mori Y, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* screened using a 'break-point checkerboard plate'. *Scand J Infect Dis.* (in press).
- 11) Takagi S, Ota Y, Uchida N, Takahashi K, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Ohashi K, Taniguchi S. Successful engraftment after reduced-intensity

umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. Blood. (in press)

- 12) Saito Y, Uchida N, Tanaka S, Suzuki N, Tomizawa-Murasawa M, Sone A, Najima Y, Takagi S, Aoki Y, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML. Nat Biotechnol (in press)
- 13) Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, Tomizawa-Murasawa M, Tanaka S, Takagi S, Uchida N, Suzuki N, Sone A, Najima Y, Ozawa H, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Ishikawa F. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. Sci Transl Med (in press)
- 14) Morita-Hoshi Y, Mori SI, Soeda A, Wakeda T, Ohsaki Y, Shiwa M, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaue Y, Heike Y. Identification of molecular markers for pre-engraftment immune reactions after cord blood transplantation by SELDI-TOF MS. Bone Marrow Transplant. (in press)

※研究分担者分は分担報告書に準ずる

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

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）

分担研究報告書

「造血細胞移植におけるレシピエントの登録システムの確立および国際協力」

研究分担者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学 准教授

研究要旨： 本邦における造血幹細胞移植患者情報の登録システムである日本造血細胞移植学会全国調査を、より正確に運用する方法の確立を目的として研究を行った。これまでに存在した4つの登録（日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、日本骨髄バンク、臍帯血バンク）は2006年に理念上は一元化され、新規の登録は造血細胞移植登録一元管理プログラム（Transplant Registry Unified Management Program, TRUMP）を用いた電子登録に移行した。過去の紙ベースで行われていた登録データをTRUMP形式に変換して各施設へ返還することを、骨髄バンクおよび小児血液学会分に関しては完了した。これによって各施設は自らの過去の造血細胞移植をオーバービューすることが可能となる。本年度は各施設での返還データの取り込みを徹底した。また、2009年度は臍帯血バンク分のデータ変換に着手した。臍帯血バンクのデータはクリーニングが必要な点も多く、現在まだ変換作業が進行中である。これら一連の成果は、施設がTRUMPを正式なデータベースとして使うことを促進することになり、造血幹細胞移植患者情報の正確な把握に大きく貢献すると考えられる。

A. 研究目的

2005年までの造血幹細胞移植症例の登録（患者情報報告）は、日本骨髄バンク（非血縁者間骨髄移植）、臍帯血バンク（臍帯血移植）、小児血液学会（小児施設におけるすべての移植）、日本造血細胞移植学会データセンター（非血縁者間骨髄移植を除いたすべての移植）の4つに分かれていた。施設における重複登録作業は多大な労力を必要とし、異なる登録間でのデータ不整合の可能性もあった。解析に際しても、各データベースで用いている調査項目やコードが異なるため、データベースをまたがる解析での困難が生じていた。本研究の目的の一つは、本邦における造血幹細胞移植患者情報に関して、移植施設における実施件数・移植成績をより正確に把握するためのシステムおよびツールの確立およびその運用である。

一方、造血細胞移植領域では、移植データの把握に関して国際協力の機運が高まっている。アジア太平洋造血細胞移植学会（Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, APBMT）では、

アジアでの造血細胞移植登録をすることになり、2007年より件数調査をスタートさせている。またAPBMTは、米国のCIBMTR（Center for International Blood and Marrow Transplantation Research）およびヨーロッパのEBMT（European Blood and Marrow Transplantation Group）と共同でWBMT（World-wide Blood and Marrow Transplantation Association）という機構を作り、世界レベルで造血細胞移植データを共有しようという動きがある。本研究のもう一つの目的は、本邦の造血細胞移植登録をこういった世界レベルの動向にあわせ、国際協力をはかることである。

B. 研究方法

骨髄バンクおよび小児血液学会の過去の登録データをTRUMPの形式に合うようにデータ変換し、昨年度末に各施設に返還した。このデータは各施設のTRUMPに取り込み可能になっているが、本年度はこの取り込み指導をまず行った。取り込みがうまく行われたかどうかは本年度のデータ提出に

よって確認できるが、取り込みを行っていない施設や、取り込みは行ったが TRUMP に既に登録されている例との重複を削除していない施設があり、これらを適正化するように各施設に案内指導を行った。2009 年度末現在で、未取り込み施設が 8 施設残っているがこれらの作業は順調に進捗した。これとあわせて、データ返還がまだなされていなかった臍帯血バンクのデータ変換に着手した。臍帯血バンクのデータはクリーニングが必要な点も多く、現在まだ完了していない。来年度中のデータ返還を目指して、作業が進行中である。

(倫理面への配慮)

造血細胞移植学会の移植全国登録は平成 5 年から行っている疫学調査研究であるが、疫学研究に関する倫理指針(平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号)を遵守している。本研究は既存資料のみを用いる観察研究で、人体からの試料は採取しないため対象者からインフォームド・コンセントを用いることを要求していないが、その実施および集計結果は造血細胞移植学会ホームページで公開している。実施にあたっては弁護士を含む外部委員を加えた造血細胞移植学会倫理委員会の承認を得ており、必要に応じて施設での倫理審査も経ている。患者名などの個人情報自動的に匿名化・暗号化するプログラムを用いており、中央でそれを収集することはない。暗号化ファイルは郵送で収集しており、ネットを介した情報漏洩の危険性はない。

C. 研究結果

1. 登録の運用

血縁移植例に関しては、毎年 1 月に前年 1 年間に施行された造血幹細胞移植の「台帳登録」(1 症例 10 項目ほどの移植件数の把握のために必要な最低限の調査項目のみの登録)を行っている。8 月から 11 月にかけて全ての必須項目の入力を求める「本登録」を行った。

2. 登録施設数

成人領域施設の登録施設数の推移は 2003 年度が 164 施設、2004 年度が 151 施設、2005 年度が 137 施設であった。TRUMP によるデータ収集を始めた 2006 年度からは 159 施設、170 施設、180 施設と増加が認められた。2009 年度は 177 施設とやや施設数は減少した。小児領域では施設数は 2003 年度が 85 施設、2004 年度が 69 施設、2005 年度が 59 施設、2006 年度が 47 施設と減少傾向にあった。しかしながら TRUMP 登録を開始した 2007 年度には 74 施設に増加し、2008 年度は 71 施設であった。2009 年度は 80 施設と過去最高の施設数になった TRUMP を使用しない、紙の調査用紙による登録は、2009 年度では成人領域 1 施設のみであった。

2. 登録症例数

2009 年度の調査(2008 年に実施した移植)では全国で 4217 件の移植が行われたと報告された。前年の件数より増加している。移植片の由来をみると、同種移植が 2767 件、自家移植が 1446 件で、同種移植は増加したが、自家移植は前年より減少していた。また、移植編不明が 4 件あった。

3. 登録情報の保護

過去には、郵送の過程での USB メモリの紛失事故が数件あったが、本年度はなかった。また、コンピューターウイルスが、送付データ媒体に混入していることも、本年度はなかった。各施設が、データやコンピューターの扱いに習熟してきたためと考えられる。なお、本年度から始めたデータの Web 送信でもトラブルはなく、患者個人情報の漏洩はなかった。

4. アジアにおける移植件数

中国・香港・インド・イラン・日本・韓国・マレーシア・パキスタン・シンガポール・台湾・タイ・ベトナムの 12 か国では 2007 年までに総数で 68468 件の造血細胞移植が行われていた。うち 43232 件と 63%が本邦で実施されていた。他には韓国で 10929 件が行われており、ベトナムでは 62 件

と少なく、国によって大きな差が認められた。移植施設数も日本では 359 施設(内科・小児科は別々にカウント)と多かったが、次に多いのは韓国の 37 施設であり、その他の国々では少数施設が移植を行っていた。

オーストラリアの 14996 件、ニュージーランドの 1503 件を加えると、アジア太平洋諸国では 84967 件の造血細胞移植がこれまでに行われたことになる。

D. 考察

疫学情報・人口統計学的情報は臨床研究を行う上での土台となるものであり、それらの情報収集体制の整備は極めて重要である。

登録形態の変更や調査項目数の増加などから、登録率の低下が危惧されたが、TRUMP 導入前を上回る数の施設から登録があり、増加傾向は続いている。電子登録の採用を行わなかった施設は 251 施設中 1 施設 (0.4%) であり、電子登録の定着状況は良好であった。今後、登録データのチェック・クリーニングにより、欠損データの収集など質の向上に務めると同時に、収集データを集計解析して社会還元するシステムの構築が必要であると考えられる。

アジアおよび世界における造血細胞移植データの共有化に関しては端緒についたばかりであるが、着実な進歩がある。アジア各国の研究者も同様の考えであるが、各国の医療体制や集計補助体制の整備状況も様々であり、今後の体制構築が望まれる。特にアジアにおいては、日本の体制構築における役割が各国より期待されており、それに応えて行くことが我が国の使命であると考えられる。

E. 結論

TRUMP による造血細胞移植登録一元化は定着し、成果を挙げている。全国レベルでのデータの収集にあたっては、専任担当者の設置と施設の利便性を考慮した体制が重要である。その国際協力においては、いかに体制を構築して行くかが今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood* 113 (8): 1631-1638, 2009
- 2) 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 (9): 2096-2103, 2009
- 3) Suzuki R., Suzumiya J. and Oshimi K.: Differences between nasal and extra-nasal NK/T-cell lymphoma. *Blood* 113 (24): 6260-6261, 2009
- 4) Inamoto Y., Ito M., Suzuki R., Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawa M., 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 (i-TAM). *Bone Marrow Transplant* 44 (1): 43-49, 2009
- 5) Lee S. Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M.,

- Matsumoto A., Yamamoto G., Nannya Y., Suzuki R., Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M., Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.: Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 100 (5): 920-926, 2009
- 6) Shimada K., and Suzuki R.: Concurrent chemoradiotherapy for limited-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *J Clin Oncol* 2010 (in press)
- 7) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.: The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* (in press)
- 8) 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., Naoe T.: Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010 (in press)
- 9) Suzuki R., Suzumiya J., Yamaguchi M., Nakamura S., Kameoka J., Kojima H., Abe M., Kinoshita T., Yoshino T., Iwatsuki K., Kagami Y., Tsuzuki T., Kurokawa M., Ito K., Kawa K., and Oshimi K. for The NK-cell Tumor Study Group: Prognostic factors for mature natural killer (NK)-cell neoplasms: aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. *Ann Oncol* 2010 (in press)
- 10) Suzuki R., Ohtake S., Takeuchi J., Nagai M., Kodera Y., Hamaguchi M., Miyawaki S., Karasuno T., Shimodaira S., Ohno R., Nakamura S. and Naoe T.: The clinical characteristics of CD7+ CD56+ acute myeloid leukemias other than M0. *Int J Hematol* 2010 (in press)
- 11) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Iida M., Lu D.-P., Tong W., Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Lie A.K.W., Liang R., Chan L.L., Haipeng L., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.-M., Binh T.V., Minh N.N., Min C.-K., Hwang T.-J., and Kodera Y. on behalf of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT): Hematopoietic stem cell transplantation activity in Asia: A report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 2010 (in press)
- 12) Asano N., Suzuki R., Oshima K., Kagami Y., Ishida F., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T-cell lymphoma, unspecified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Int J Hematol* 2010 (in press)

2. 学会発表

- 1) Kodera Y., Kim S., Nagafuji K., Hino M., Miyamura K., and Suzuki R. for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Preregistration and five-year follow-up system for bone marrow and peripheral blood stem cell family donors: the interim report. The 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2009 (Oral presentation) April 1, 2009, Goteborg, Sweden

- 2) Kodera Y., Iida M., Atsuta Y., Yoshimi A. and Suzuki R.: Current status, history and future prospects of blood and marrow transplantation in Japan, and the progress of WBMT since the last February. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Oral presentation) August 27, 2009, Seoul, Korea
- 3) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
- 4) Suzuki R., Terakura S., Kohno A., Sawa M., Kuwatsuka Y., Atsuta Y., Murata M., Miyamura K., Fukumoto M. and Morishita Y. Individual dose adjustment of oral busulfan in conditioning regimen coupled with cyclophosphamide. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
- 5) Iida M., Suzuki R., Atsuta Y., Min C.-K., Wu T. Nivison-Smith I., Khatami F., Bihn T. V., Lie A., Chan L.L., Jootar S., Hwang W., Srivastava A., Tesneem F. and Kodera Y.: Activity survey of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
- 6) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
- 7) Terakura S., Sawa M., Ohashi H., Kato T., Nishiwaki S., Imahashi N., Murata M., Miyamura K., Atsuta Y., Suzuki R., Naoe T., Ito T. and Morishita Y.: Optimization of fludarabine + melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with hematopoietic malignancies: a prospective dose-finding trial using modified continual reassessment method. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2273), New Orleans, USA
- 8) Kim S.W., Yoon S.S., Suzuki R., Yi H.G., Ago H., Imamura M., Wake A., Yoshida T., Lee J.J., Kim J.S., Maeda Y., Izutsu K., Kang H.J., Lee J.H., Kim H.C., Suzumiya J., Matsuno Y., Kim C.W., Nagafuji K., Takaue Y., Harada M. and Kim C.S.: Autologous versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT) for peripheral T-cell lymphomas (PTCLs): Japan and Korea cooperative study with 330 patients. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2284), New Orleans, USA
- 9) Shigematsu A., Tanaka J., Suzuki R., Kawase T., Akiyama H., Fukuda T., Kumano K., Yoshida F., Kanamori H., Kobayashi N., Fukuhara T. and Imamura M.: Superior outcomes using medium-dose VP-16/CY/TBI to

- CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2306), New Orleans, USA
- 10) Hyo R., Abe Y., Nosaka K., Taniguchi K., Sakai R., Noda N., Shimono M., Sunami K., Usui N., Ohshima K. and Suzuki R.: Proposal of progressive adult onset EBV-associated lymphoproliferative disorder (PAEBV) as a rapid-onset neoplastic disease. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2920), New Orleans, USA
- 11) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective evaluation of EBV-DNA in peripheral blood of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- 12) 兵 理絵、安部康信、野坂生郷、谷口享子、酒井リカ、野田鎮彦、下野玄英、角南一貴、薄井紀子、大島孝一、鈴木律朗: Progressive adult onset EBV-LPD (PAEBV). 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月23日(金)、京都市 京都国際会議場
- 13) 石川裕一、清井 仁、宮村耕一、中野祐往、北村邦朗、河野彰夫、杉浦 勇、横澤敏也、花村明利、山本一仁、飯田浩充、恵美宣彦、鈴木律朗、大西一功、直江知樹: Imatinib 血中トラフ濃度は in vitro BCR/ABL キナーゼ阻害効果を反映し治療効果と相関する。第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月23日(金)、京都市 京都国際会議場
- 14) 澤 正史、福本真理子、寺倉精太郎、鋤塚八千代、安田貴彦、稲本賢弘、宮村耕一、齊藤繁紀、島田和之、河野彰夫、村田 誠、烏野隆博、谷口修一、長藤宏司、熱田由子、鈴木律朗、森下剛久: 用量調節経ロブスルファンとシクロフォスファミドを用いた造血幹細胞移植におけるブスルファン血中濃度解析。第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- 15) Kohno A., Terakura S., Saito S., Shimada K., Kuwatsuka Y., Yasuda T., Inamoto Y., Miyamura K., Sawa M., Murata M., Karasuno T., Taniguchi S., Nagafuji K., Atsuta Y., Suzuki R., Fukumoto M. and Morishita Y. Phase II study of hematopoietic stem cell transplantation with targeted busulfan + cyclophosphamide. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- 16) 熱田由子、鈴木律朗、山下卓也、福田隆浩、宮村耕一、坂巻 壽、小寺良尚: 成人血縁者間造血幹細胞移植における二次性固形腫瘍。第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- 17) Miyazaki K., Yamaguchi M., Suzuki R., Kobayashi Y., Niitsu N., Ennishi D., Tamaru J., Ishizawa K., Kashimura M., Kagami Y., Sunami K., Yamane H., Nishikori M., Kosugi H., Yujiri T., Nakamura N., Masaki Y., Itoh K., Nawa Y., Hyo R., Sakai A., Tsukamoto N., Yano T., Katayama N., Kinoshita T. and Nakamura S. Retrospective analysis of CD5+ DLBCL treated with chemotherapy with or without rituximab. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- 18) Shiba N, Tamura K., Kanazawa T., Tsukada S., Nakagawa A., Tanaka F., Suzuki R., Kawa K. and Arakawa H. Pediatric nasal NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC and a review of the literature. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場

国際会議場

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。