

201023016A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 修一

平成23 (2011) 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. 分担研究報告

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
—同種造血幹細胞移植後長期生存例における慢性腎臓病（発生率、有病率、関連因子）—…………… 18
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—…………… 22
原 雅道
5. 同種造血幹細胞移植における患者家族の心理状態、Quality of Life、
介護負担感に関する調査…………… 24
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…………… 27
豊嶋 崇徳
7. 新しい AML 腫瘍マーカーの開発に関する研究…………… 29
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…………… 32
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…………… 35
中尾 眞二
10. 臍帯血移植後のウイルス感染症に関する検討…………… 39
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…………… 41
一戸 辰夫
12. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植の有用性の研究…………… 45
小川 啓恭

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	55

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：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。臍帯血移植データの返還により、名実ともに移植データ登録一元化は達成された。移植を取り巻く病院の環境整備のためのデータマネージャー、CLS、移植コーディネーターなどの整備が急務である。小児の患児兄弟の CLS を通じたアプローチの重要性が示された。同種移植独特の問題点である感染症の管理、GVHD の制御、GVL の強化、ドナーの拡大は依然として取り組むべき大きな課題として残っている。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。GVHD についてベクロメタゾンを用いた新規治療法の開発研究を行い、その安全性と有効性を確認した。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を継続した。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。臍帯血移植において特にサイトメガロウイルス（CMV）再活性化と予後との関連を検討した。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った。移植後急性腎障害と予後の関連を検討する。患者家族の QOL についても問題提起した。

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	浜口 功	国立感染症研究所血液・安全性研究部 部長
土田 昌宏	茨城県立こども病院 病院長	森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院 准教授
秋山 秀樹	東京都立駒込病院 内科 部長	中尾 眞二	金沢大学大学院医学系研究科 教授
原 雅道	愛媛県立中央病院 がん治療センター長	高橋 聡	東京大学医科学研究所 准教授
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 血液内科学 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
豊嶋 崇徳	九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 准教授	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。小児の移植における患児兄弟に対するケアの重要性を検討する。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 についてベクロメタゾンを用いた新規治療法の開発研究を行った。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。臍帯血移植において特にサイトメガロウイルス (CMV) 再活性化と予後について検討する。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。移植患者家族の QOL について評価する。

B. 研究方法

臍帯血バンクの過去の移植登録データを TRUMP の形式に合うようにデータ変換を行った。移植施設の TRUMP に取り込み可能なファイル形式にして、各施設に郵送した(鈴木)。

チャイルド・ライフ・スペシャリスト (以下CLS)

の立場から、同胞支援チームプロジェクトに参加することを通じて、子どもの代弁者としての立場から、プロジェクトを評価し、また自ら関与することの有用性と、病院全体に関する、同胞および家族支援に関する課題について考察する(土田)。

慢性腎臓病 (CKD) は同種造血幹細胞移植 (HCT) 後長期生存者の合併症であるが、その発生率と有病率の推移を長期間経時的に解析した。1990～1999年に駒込病院でHCTを施行され10年以上生存した77例のデータベースを後方視的に解析した(秋山)。

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年間に同種造血幹細胞移植を施行した患者で、移植後TMA、急性GVHDⅡ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、可能な症例では生検材料を用いて新たにHE染色、免疫染色標本を作製し、3名の病理医師のもとで中央診断を行う。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する。一方臨床データも同時に集積して、臨床所見、検査所見、病理所見から総合的に検討し、病態の層別化を図る。その結果得られた種々の因子から消化管TMAの病態を明らかにする。さらに消化器病変を呈する移植症例の病態別ステロイドの使用法等、治療方針を確立する(原)。

慶應義塾大学病院で同種造血幹細胞移植を受けた患者家族のうち、文書で同意が得られた家族に対し、質問票を用いて、心理的問題・介護負担感・生活の質の各側面から評価を行った。心理状態は日本語版 Profiles of Mood States (POMS)、生活の質は MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)、介護負担感については Caregiver Reaction Assessment (CRA-J) によって評価した。患者の年齢、疾患名などの基礎データは、研究分担者が診療録より情報を得た(岡本)。

福岡 BMT グループで、2008年10月から2010年10月までに同種移植を施行され、消化管 GVHD に

対して、ベクロメタゾンが投与された14例について検討した(豊嶋)。

ALLCELL 社より購入した AML 患者血漿を用いて HE4 EIA Assay を行った。HE4 の測定は、HE4 EIA kit (富士レビオ)を用い、添付の説明書に従って行った(浜口)。

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において、1) 凍結保存型と室温保存型のプレートシステムの開発とその耐用性検証、2) 室温保存型プレートに改良を加え、保存安定性を検証、3) 外部委託に向けた標準作業手順書を作成した。

CDK2158 特異的 CTL を誘導し、CDK2+GITRL+骨髄性白血病細胞に対する CDK2-CTL の細胞増殖活性、CDK2158-CTL の CDK2+GITRL+骨髄性白血病細胞に対する細胞傷害活性を検討した。抗 GTR 抗体添加による GTR/GITRL 結合阻害が、CDK2158-CTL の細胞傷害活性に与える影響を検討した(中尾)。

東大医科研病院で生着後から退院までの約3~4ヶ月間、2回/週の頻度で CMV 抗原血症を C10/C11 法で測定し、陽性の場合 pre-emptive therapy としてガンシクロビル 5mg/kg を投与している。入院中に CMV 再活性化(抗原血症陽性)が10回以上認められた群を高頻度陽性群、それ未満の場合は陰性・低頻度陽性群と定義し、臨床経過についての比較を行った(高橋)。

血清あるいは細胞培養液・細胞可溶化液中に存在する HLA-G 蛋白の定量的な検出を行うことを目的として、サンドイッチ ELISA 法による測定系の確立を試みた(一戸)。

HLA 半合致ミニ移植療法の確立を目的として、多施設共同第 I/II 相試験を行った(小川)。

(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文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は2010年度は201施設と、2009年度の177施設から大幅に増加した。小児領域でも2009年度の80施設から100施設と大幅に増加し、ともに過去最高の施設数を更新した。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。2010年度の調査(2009年に実施した移植)では全国で4438件の造血細胞移植が行われたと報告された。前年の4306件より増加している。移植片の由来をみると、同種移植が2922件、自家移植が1506件で、いずれも前年度より増加した。また、移植片不明が10件あった。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、昨年度に引き続き本年度も事故はなかった。コンピューターウイルスの送付データ媒体への混入も、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。本年度はアジアに加えオセアニア地区からも、移植件数情報が寄せられた。日本・韓国・中国をはじめとするアジア13か国とオーストラリア・ニュージーランドの15か国で2008年に行われた造血細胞移植は10,393件で、これまでの累計では95,417件に達した。このうち47,436件(49.7%)が本邦で実施されており、日本の比率は初めて半数を下回った。他にはオーストラリアで16,205件、韓国で12,388件が行われており、フィリピンは27件、ベトナムでは81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370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42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(鈴木)。

CLS の立場から、同胞支援チームプロジェクトに参加することを通じて、1) 親を通じた支援：きょうだい児への配慮が必要なことになるべく早く気づいてもらう。治療を通して、きょうだい児

の様子を聞く、2) 多職種との連携：説明時の内容や伝える方法を一緒に検討する、①病気は誰のせいでもないこと、②うつる病気ではないこと、③入院期間や最初の外泊時期の目安、3) きょうだい児との関わり：①病院やスタッフに親しみを持てる環境作り、②医師の説明に同席。その後、遊びや話を通して理解を促進する、③きょうだい児も頑張っていることを認め、スタッフも心配していることを伝える、④入院生活の様子や変化を知ってもらう、⑤きょうだい児が感じやすいという様々な感情について話す、⑥処置や検査が必要な場合にはプリパレクションを行う(土田)。

新規CKD発症率はHCT後1年目が10%で最も高く、以後は毎年約2%で一定であった。したがって、CKD有病率は観察年数に伴い漸増した(移植5年目22%、10年目33%)。5年目CKDの関連因子は前処置放射線照射(TBI/TLI)(OR, 12)、AKI(OR, 11)、移植時年齢(OR, 1.1)、10年目CKDのそれは移植時年齢(OR, 1.1)、TBI/TLI(OR, 22)、慢性GVHD(OR, 5.4であった(秋山)。

2011年1月現在、TMA研究に登録された症例は145例で、登録症例の病理組織標本作製は完了した。臨床事項登録145例の解析では血縁者間移植49例、非血縁者間移植96例、移植方法別では骨髄移植82例、末梢血幹細胞移植37例、臍帯血移植26例、前処置別では骨髄破壊的前処置施行例92例、骨髄非破壊的前処置施行例53例、GVHD予防はCsA+MTX61例、CsA単独9例、FK+MTX64例、FK単独11例、生検日は移植後12~203日であった(原)。

慶應義塾大学病院で調査は66人(男性29人、女性37人)に対して行った。POMSの各尺度について、基準となる一般人口の標準値と比較すると、標準値以下(平均値-1標準偏差以下)はそれぞれ緊張-不安:6人(9.1%)、抑うつ-落込み:9人(13.6%)、怒り-敵意:8人(12.1%)、活気:11人(16.7%)、疲労:13人(19.7%)、混乱:10人(15.1%)であった。いずれの尺度でも標準値以下とならなかったのは17人(25.8%)のみで、残りの49人(74.2%)は少なくとも一項目以上につ

いて標準値以下を示していた。SF-36の各尺度について標準値と比較すると、標準値以下の者は身体機能:6人(9.1%)、日常役割機能(身体):14人(21.2%)、体の痛み:6人(9.1%)、全体的健康感:3人(4.5%)、活力:7人(10.6%)、社会生活機能:10人(15.1%)、日常役割機能(精神):12人(18.2%)、心の健康:9人(13.6%)であった。いずれの尺度でも標準値以下とならなかった者は39人(59.1%)だった。CRA-Jについては標準値が存在しないため、3点をカットオフ値として解析した。カットオフ値以下は、日常生活への影響:10人(15.1%)、他の家族からのサポート:2人(3.0%)、経済的な影響:5人(7.6%)、健康状態への影響:10人(15.1%)、ケアに対する受け止め:14人(21.2%)であった(岡本)。

ベクロメタゾン投与した14例の内訳は骨髄移植10例、臍帯血移植4例であった。GVHDはグレードIIaが11例、それ以上が3例であった。臍帯血移植では50%に有効、骨髄移植では80%に有効であった。グレードIIaでは91%に有効であった。重篤な有害事象はみられなかった(豊嶋)。

AML患者(N=7)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=5)のHE4値は、22-82pM(平均値40pM)であったのに対しAML患者(N=7)では46-255pM(平均値132pM)と高値であることが明らかになった(浜口)。

HSV1, HSV2, EBV, VZV, CMV, HHV6, HHV7, Parvovirus B19, BKV, JCV, ADVの12種類のウイルスについて96ウェル(12X8)対応のマルチプレックスPCR ready 試薬分注済みプレートを開発した。さらに陽性ウェルに対しては、個別のPCR(半定量)を行えるようなプレートを用意した。本試薬は凍結タイプであり、融解解凍実験において、その耐用性を実証した。本方式の安定性は高いが、-80℃保存という問題点があり、以前作成した室温にて保存可能な固相化PCR ready プレートを改良して、耐用性試験を実施した。その結果、室温にて最低3ヶ月は安定であることが明らかになった。上記のリアルタイムPCR系は、詳細な手順に

ついて SOP を作成した。また同システムは、日本国内の 5 施設に技術移転した(森尾)。

GITR/GITRL 結合阻害によって、CDK2-CTL の細胞増殖および傷害活性が増強した。CDK2+GITRL+ 骨髄性白血病細胞と共培養後、CDK2158-CTL の 5.3% が IFN γ 陽性であったが、共培養の際に抗 GITR 抗体を添加することによって IFN γ 陽性細胞は 9.1% に増加した。一方、CDK2158-CTL のみの培養では IFN γ 産生細胞は 2.2% であった(中尾)。

CMV 再活性化と HLA 一致度について検討したが、HLA 適合度による影響は認めなかった。好中球および血小板回復についてみると、CMV 抗原血症高頻度陽性群で造血回復が不良である傾向がみられた。グレード I I I あるいは I V 度の急性 GVHD および全身型慢性 GVHD の発症率は、それぞれ高頻度陽性群で 29% と 65%、陰性・低頻度陽性群で 9% と 26% と、単変量解析では有意に高頻度陽性群が高かった。3 年生存率は、高頻度陽性群で 61%、陰性・低頻度陽性群で 73% であったが群間に有意な差は認めなかった。入院期間について解析を行ってみると、陰性・低頻度陽性群 105 日に比べて高頻度陽性群では中央期間は 161.5 日と有意に長期にわたっており、この入院期間の長期化は多変量解析でも有意であった ($P=0.037$) (高橋)。

MEM-G/9 あるいは G233 を用いたサンドイッチ ELISA 法により、1%BSA-PBS を HLA-G の溶解に用いた場合と同様に、細胞可溶化バッファー中に存在する種々の濃度の精製 HLA-G 蛋白を定量的に検出することが可能であった。MEM-G/9 を用いた測定系では $1\sim 20$ ng/ml の範囲で、G233 を用いた測定系では $0.05\sim 1.0$ ng/ml の範囲で線形の検量線を作成することが可能であった(一戸)。

HLA 半合致ミニ移植療法第 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、サイトメガロウイルス抗原血症が観察されたが、サイトメガロウイルス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 20 例の登録があり、試験が進行中である(小川)。

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 301 施設中 1 施設(0.3%)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、それに応じて行くことが我が国の使命であると考えられる。

病院ですごす子どもたちよりも、取り残されやすい立場にいるのが「きょうだい児」である。兄弟姉妹の入院で、突然生活環境が変わり不安定になるきょうだい児も少なくない。当院においても、きょうだい児の登園拒否や不登校などの不適応事例を経験している(H21 年度研究報告)。不適応の背景には様々な要因があるが、兄弟姉妹の入院がきっかけとなっていることもある。きょうだい児にとっても、理解に応じた説明を受ける権利があり、親や兄弟姉妹とすごす権利があり、非日常的な出来事に対応するために専門のスタッフからサポートを受ける権利がある。当院では、長期入院の場合できるだけ入院当初にきょうだい児に来院してもらい、スタッフから病気や病院での兄弟姉

妹の様子を説明している。一方で CLS の立場から見ると、きょうだい児が来院しやすい環境についてはまだ検討の余地が残っている。面会時のスペースや待ち時間の「見守り者」の不在は、きょうだい児をつれてくるのをためらわせている。現在ある保育のボランティアをさらに充実させ、ハード面での設備の充実させることが求められている。小児血液腫瘍疾患患児は長期の入院治療が中心となるため、家族全体を対象とする援助が必要である。

その1つのプロジェクトとして、同胞や家族支援チームにおける CLS は子どもの代弁者として、また客観的評価者として大きな役割を持つと考えられた。

10年目 CKD 有病率(33%)は欧米の既報(4.5-10%)に比べ高かったが、後者は継時的な解析による結果ではない。移植後 AKI は5年目 CKD の関連因子であるが、10年目 CKD の因子ではなかったことは、AKI の CKD に対する影響は移植後早期に強く関わるが、長期の経過で減弱していくことを示唆する。HCT 後 CKD の有病率は経年的に増加し5年目で22%、10年目で33%である。移植後 AKI は5年目 CKD のみに有意に関連するが、移植時年齢と TBI/TLI は両 CKD に共通した関連因子である。

POMS の結果より、造血幹細胞移植患者の家族ではなんらかの心理的な問題を抱えている割合が高いことがわかった。また、心理的問題を抱えている家族の割合と、移植からの時間や再発の有無とは相関は見られず、今回の調査からは、再発なく移植から数年経過しても家族の心理的問題は残存する可能性が示唆された。SF-36 の結果からは、心理的問題だけでなく身体機能、社会生活機能が低下している家族も多いことがわかった。一方、CRA-J の結果からは、当院で移植を受けた患者は、比較的経済的な問題は少なく、家族間のサポート力も大きいケースが多いと考えられたが、それらの問題が少ないにも関わらず心理状態や QOL が低下している家族が多く認められることより、主治医チームと精神科医や心理士、ソーシャルワーカー等の専門職との連携を図り、介護者である家族

に対しても必要なサポートを提供していく体制の構築が重要と考えられた。今後、さらに解析をすすめる、家族の心理状態や QOL、介護負担感に与える因子について患者背景と家族背景と合わせて検討していく予定である。

腸管 GVHD に対するベクロメタゾン療法は、少数例での解析であるが上部消化管病変に対し特に有効性が高い傾向を認めた。また安全に投与が可能であった。大規模な試験での評価を実施する価値がある。

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。

POMS の結果より、造血幹細胞移植患者の家族ではなんらかの心理的な問題を抱えている割合が高いことがわかった。また、心理的問題を抱えている家族の割合と、移植からの時間や再発の有無とは相関は見られず、今回の調査からは、再発なく移植から数年経過しても家族の心理的問題は残存する可能性が示唆された。SF-36 の結果からは、心理的問題だけでなく身体機能、社会生活機能が低下している家族も多いことがわかった。一方、CRA-J の結果からは、当院で移植を受けた患者は、比較的経済的な問題は少なく、家族間のサポート力も大きいケースが多いと考えられたが、それらの問題が少ないにも関わらず心理状態や QOL が低下している家族が多く認められることより、主治医チームと精神科医や心理士、ソーシャルワーカー等の専門職との連携を図り、介護者である家族に対しても必要なサポートを提供していく体制の構築が重要と考えられた。本研究より、同種造血幹細胞移植において、患者家族の心理的状態、生活の質が一般人口に比べて低下している割合が高いことが示唆された。長期間の闘病生活を支える家族が疲弊することなく患者をサポートできるよう、医療者が患者だけでなく家族にも支援を行っていく必要があると考えた。

AML 患者 (N=7) の血漿中の HE4 タンパク質レベルは、健常人の値より高値であることが明らかになった。近年、血清 HE4 値は、卵巣がんの優れたマーカーとしても海外で認められつつある。卵巣がん患者血清で約 95% 確定となる HE 値は、150pM 以上とされる。我々が測定した AML 患者血漿の 7 検体のうち 2 検体は 150pM 以上を示し、AML 患者の血漿においても卵巣がんが定められた域値を超えるものもあることが明らかになった。しかしながら、5 検体は、150pM 以下を示し、AML における域値の設定とその条件下での AML の確定率を算出し評価することが AML で HE4 を測定することの有用性を示す上で非常に重要な課題であると考えられた。

以前より開発を行ってきた 12 種類のウイルス測定系については、30 種類以上のウイルスについてラインアップされており、また以前に報告したように細菌共通、真菌共通 PCR 系やマイコプラズマ検出系も開発している。今回提示したリアルタイム PCR 系は、キャピラリー式からプレート式に移行し、また最終的に凍結型から室温型に変更したことにより、より多くのユーザーがアクセスできるシステムが完成したものと考えている。また、SOP の作成や、医療施設や検査会社への技術移転により、さらに汎用されるようになることが期待される。

同種移植後の GVL 効果を担っているのは主にドナー由来の T 細胞と考えられている。GVL 効果の標的抗原を同定し、同種移植後にその白血病抗原特異的な免疫を誘導することができれば、GVHD のリスクを増やすことなく白血病細胞を特異的に排除することが可能となる。LAAs は白血病細胞が HLA 上に提示している白血病反応性 CTL の標的抗原であるが、その多くは組織の分化抗原など腫瘍細胞が過剰発現している自己抗原である。自己抗原由来 LAAs に特異的な免疫を誘導するためには、自己抗原に対する末梢性トレランスを破綻させる必要がある。健常ドナーの T 細胞免疫が移植される同種移植後であれば、ドナーのナイーブ T 細胞レパトアの中から LAAs に対して機能的結合性

(functional avidity) の高い CTL が誘導されやすい。我々は白血病細胞が過剰発現している自己抗原の中から、細胞周期調整タンパクである CDK2 由来の A24 拘束性 9mer ペプチドペプチド、CDK2158 が、GvL 効果の標的抗原になりうる LAAs であることを明らかにしてきた。一方で白血病細胞は、HLA や刺激性補助シグナル分子の発現を低下させたり、抑制性補助シグナル分子を発現させたりすることによって LAAs 特異的 CTL の機能的結合性を低下させ、ドナー由来の免疫からもエスケープしようとする。これまで我々は、骨髄性白血病細胞および LDC は、抑制性補助シグナル分子の一つである GITRL を発現しており、白血病細胞表面の GITRL がドナー由来 CDK2-CTL のプライミングを阻害することを明らかにしてきた。また GITRL+白血病細胞は GITRL 分子や exosome として細胞外に可溶性の GITRL を放出し、T 細胞表面上の GITR と結合させることによって T 細胞活性を抑制するのみならず、白血病細胞表面上で GITR と結合した GITRL から逆行性にシグナルが伝達されることによって、白血病細胞内の IDO 活性が亢進し、trp から代謝された kyn を細胞外に分泌する結果、CDK2-CTL の活性化が阻害された。今回の検討では抗 GITRL 抗体、あるいは IDO 阻害剤の投与によって白血病細胞上の GITRL による CDK2-CTL の活性化阻害作用が抑制され、CDK2-CTL の機能的結合性が回復することが示された。また、これまで我々は、抗 GITRL 抗体を投与することによって患者の LDC を抗原提示細胞としてドナー由来のナイーブ CD8+T 細胞から CDK2-CTL の誘導能が増強されることも確認している。以上の結果から、抗 GITRL 抗体、あるいは IDO 阻害剤の投与によって白血病細胞がドナーの免疫からエスケープする機序を解除し、LAAs を標的とした GvL 効果をより効果的に誘導できる可能性が示された。

既存の方法とは別に、立体構造を保った HLA-G に対する結合特異性が確認されている 2 種類の単クローン抗体と精製 HLA-G 蛋白を用いて、ELISA 法による HLA-G の検出可能性についての再検討を行った。これまでに HLA-G の発現が報告されてい

る細胞には、CD4+T細胞、CD8+T細胞、単球、樹状細胞、間葉系幹細胞などがあり、特に心移植や腎移植、肝移植、肺移植などでの検討を通じて、移植組織における HLA-G の発現量や移植患者血清中における HLA-G の多寡が移植片に対する免疫寛容の指標になり得るといふ報告が注目されている。特に、リンパ球混合培養において、レスポンダー側の CD4+T細胞が可溶性 HLA-G を分泌し、分泌された HLA-G がレスポンダーの同種免疫応答を抑制することが報告されていることから、造血幹細胞移植においても、移植前後のドナー免疫担当細胞に由来する HLA-G の分泌能の評価がレシピエントに対する同種免疫応答の評価に有用である可能性もある。今後、造血幹細胞移植のドナー候補者とレシピエントの間におけるリンパ球混合培養や、移植前後の血清を用いた HLA-G の測定および HLA-G を発現する細胞群の同定を試みることにより、造血幹細胞移植における HLA-G の役割を明らかにする。

HLA 半合致 (GVH 方向 2-3 抗原不適合) ドナーからの移植は、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 GVH 予防に用いることにより、移植片から T 細胞を除かなくても、安全に移植が施行可能であることを示す結果が得られつつある。生着に関して、第 I 相試験で、10 例全例でドナー由来の生着が得られた。急性 GVHD に関しては、発症率は 50% 程度であり、重症の GVHD は 20% 程度であることから、非血縁者間骨髄移植に比べて、大差ないものと考えられた。抗ヒト T リンパ球抗体を前処置に使用することから、移植後の免疫不全が心配されたが、重篤なウイルス感染症はなく、サイトメガロウイルス感染症も、現在のところ観察されていない。第 I 相試験の 10 例全例が 100 日生存を果たしたことから、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た。

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。臍帯血移植データの返還によ

り、名実ともに移植データ登録一元化は達成された。移植を取り巻く病院内の環境整備のためのデータマネージャー、CLS、移植コーディネータなどの整備が急務である。同種移植独特の問題点である感染症の管理、GVHD の制御、GVL の強化、ドナーの拡大は依然として取り組むべき大きな課題として残っている。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

- 1) Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood*. 117: 3240-3242, 2011.
- 2) 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*. 116:649-652, 2010.
- 3) 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*. 45:1372-1374, 2010.

※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・生物統計学 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。本年度は臍帯血バンク分のデータ変換を行い各移植施設に返還した。これによって本邦の造血細胞移植登録システムは名実ともに一元化され、造血幹細胞移植成績の向上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

臍帯血バンクの過去の移植登録データをTRUMPの形式に合うようにデータ変換を行った。移植施設のTRUMPに取り込み可能になファイル形式にして、各施設に郵送した。

（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は2010年度は201施設と、2009年度の177施設から大幅に増加した。小児領域でも2009年度の80施設から100施設と大幅に増加し、ともに過去最高の施設数を更新した。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。

3. 登録症例数

2010年度の調査(2009年に実施した移植)では全国で4438件の造血細胞移植が行われたと報告された。前年の4306件より増加している。移植片の由来をみると、同種移植が2922件、自家移植が1506件で、いずれも前年度より増加した。また、移植片不明が10件あった。

4. 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、昨年度に引き続き本年度も事故はなかった。コンピューターウイルスの送付データ媒体への混入も、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。

5. アジア・オセアニアにおける移植件数

本年度はアジアに加えオセアニア地区からも、移植件数情報が寄せられた。日本・韓国・中国をはじめとするアジア13か国とオーストラリア・ニュージーランドの15か国で2008年に行われた造血細胞移植は10,393件で、これまでの累計では95,417件に達した。このうち47,436件(49.7%)が本邦で実施されており、日本の比率は初めて半数を下回った。他にはオーストラリアで16,205件、韓国で12,388件が行われており、フィリピンは27件、ベトナムでは81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370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42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。

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301施設中1施設(0.3%)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する。

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。臍帯血移植データの返還により、名実ともに移植データ登録一元化は達成された。全国レベルでのデータの収集にあたっては、中央でのデータ収集体制が重要である。本邦での体制は確立されたと言ってもよいが、今後国際協力の体制をいかに構築するかは後の課題である。

移植施設においても、造血細胞移植の質の向上と移植医の負担軽減のために、データマネージャーなどの医療情報補助者の拡充が急務である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 28 (2): 303-309, 2010
- 2) 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* 45 (2): 363-369, 2010
- 3) 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* 91 (2): 303-309, 2010
- 4) 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* 21 (5): 1032-1040, 2010
 - 5) 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* 91 (3): 426-435, 2010
 - 6) Nagafuji K., Matsuo K., Teshima T., Mori S.I., Sakamaki H., Hidaka M., Ogawa H., Kodera Y., Kanda Y., Maruta A., Mori T., Yoshida F., Ichinohe T., Kasai M., Takatsuka Y., Kubo K., Sao H., Atsuta Y., Suzuki R., Yoshida T., Tsuchida M. and Harada M.: Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. *Int J Hematol* 91 (5): 855-864, 2010
 - 7) Asakura M., Ikegame K., Yoshihara S., Taniguchi S., Mori T., Etoh T., Takami A., Yoshida T., Fukuda T., Hatanaka K., Kanamori H., Yujiri T., Atsuta Y., Sakamaki H., Suzuki R. and Ogawa H.: Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *Int J Hematol* 92 (2): 351-358, 2010
 - 8) Hishizawa M., Kanda J., Utsunomiya A., Taniguchi S., Eto T., Moriuchi Y., Tanosaki R., Kawano F., Miyazaki Y., Masuda M., Nagafuji K., Hara M., Takanashi M., Kai S., Atsuta Y., Suzuki R., Kawase T., Matsuo K., Nagamura-Inoue T., Kato S., Sakamaki H.,

- Morishima Y., Okamura J., Ichinohe T. and Uchiyama T.: Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116 (8): 1369-1376, 2010
- 9) 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* 45 (12): 1682-1691, 2010
 - 10) Ishikawa Y., Kiyoi H., Watanabe K., Miyamura K., Nakano Y., Kitamura K., Kohno A., Sugiura I., Yokozawa T., Hanamura A., Yamamoto K., Iida H., Emi N., Suzuki R., Ohnishi K. and Naoe T.: Trough plasma concentration of imatinib reflects the BCR-ABL kinase inhibitory activity and the clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci* 101 (10): 2186-2192, 2010
 - 11) Nishiwaki S., Inamoto Y., Sakamaki H., Kurokawa M., Iida H., Ogawa H., Fukuda T., Ozawa Y., Kobayashi N., Kasai M., Mori T., Iwato K., Yoshida T., Onizuka M., Kawa K., Morishima Y., Suzuki R., Atsuta Y. and Miyamura K.: Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. *Blood* 116 (20): 4368-4375, 2010
 - 12) Suzuki R.: Treatment of advanced extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia. *Int J Hematol* 92 (5): 697-701, 2010
 - 13) Inoue D., Nagai Y., Takiuchi Y., Nagano S., Arima H., Kimura T., Shimoji S., Mori M., Togami K., Tabata S., Yanagita S., Matsushita A., Nagai K., Maruoka H., Imai Y., Suzuki R. and Takahashi T.: Successful treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, complicated by severe hemophagocytic syndrome, with dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide chemotherapy followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 51 (4): 720-723, 2010
 - 14) Shimada K. and Suzuki R.: Concurrent chemoradiotherapy for limited-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *J Clin Oncol* 28 (14): e229, 2010
 - 15) Suzuki R.: Dosing of a phase I study of KW-0761, anti-CCR4 antibody, for adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 28 (23): e404-e405, 2010
 - 16) Chihara D., Suzuki R.: More on crizotinib. *N Engl J Med* 364 (8): 776-777, 2011
 - 17) Miyazaki K., Yamaguchi M., Suzuki R., Kobayashi Y., Maeshima A.M., Niitsu N., Ennishi D., Tamaru J.-I., Ishizawa K., Kashimura M., Kagami Y., Sunami K., Yamane H., Nishikori M., Kosugi H., Yujiri Y., Hyo R., Katayama N., Kinoshita T. and Nakamura S.: CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol* 2011 (in press)
 - 18) Kako S., Morita S., Sakamaki H., Ogawa H., Fukuda T., Takahashi S., Kanamori H., Onizuka M., Iwato K., Suzuki R., Atsuta Y., Kyo T., Sakura T., Jinnai I., Takeuchi J., Miyazaki Y., Miyawaki S., Ohnishi K., Naoe T. and Kanda Y.: A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 2011 (in press)
 - 19) Terakura S., Atsuta Y., Sawa M., Ohashi H., Kato T., Nishiwaki S., Imahashi N., Yasuda T., Murata M., Miyamura K., Suzuki R., Naoe T., Ito T. and Morishita Y. for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group: A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* 2011 (in press)

- 20) Iida M., Fukuda T., Ikegame K., Yoshihara S., Ogawa H., Taniguchi S., Takami A., Abe Y., Hino M., Etou T., Ueda Y., Yujiri T., Matsui T., Okamura A., Tanaka J., Atsuta Y., Kodera Y. and Suzuki R.: Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol* 2011 (in press)
- 21) Nishiwaki S., Inamoto Y., Imamura M., Tsurumi H., Hatanaka K., Kawa K., Suzuki R. and Miyamura K.: Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Blood* 2011 (in press)
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi M., Kwong Y., Maeda Y., Hashimoto C., Kim W., Suh C., Hyo R., Nakamura S., Oshimi K. and Suzuki R.: Phase II study of SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, (Poster) June 4, 2010 (Abstract # 8044), Chicago, USA
- 2) Ishida F., Ko Y.H., Kim W.S., Suzumiya J., Isobe Y., Oshimi K., Nakamura S. and Suzuki R.: Clinicopathologic features of aggressive NK cell leukemia (ANKL): a Japan-Korea multi-center study for ANKL. The 15th Congress of the European Hematology Association (Poster), June 11, 2010 (Abstract # 0301), Barcelona, Spain
- 3) Kwong Y., Yamaguchi M., Maeda Y., Hashimoto C., Kim W., Suh C., Hyo R., Nakamura S., Oshimi K. and Suzuki R.: Phase II study of SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: NKTSG study. The 15th Congress of the European Hematology Association (Poster), June 11, 2010 (Abstract # 0299), Barcelona, Spain
- 4) Suzuki R.: Hematologist perspective: Development of effective chemotherapeutic regimens for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 4th International Federation of Head & Neck Oncology Society (Symposium), June 16, 2010 (Abstract # P02-03), Seoul, Korea
- 5) 鈴木律朗: NK-cell and related neoplasms: Still needs further reformation, data production and proposal from Asia. 第50回日本リンパ網内系学会総会 (シンポジウム). 2010年6月18日 (金)、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター、新潟市
- 6) Tsuzuki M., Tsujimura A., Sawa M., Adachi M., Mizuno H., Watanabe M., Goto E., Yokozawa T., Atsuta Y., Suzuki R., Emi N. and Naoe T.: Phase II study of Micafungin in febrile neutropenia (C-SHOT 0503 study). 第72回日本血液学会総会 (口演). 2010年9月24日 (金)、パシフィコ横浜、横浜市
- 7) Atsuta Y., Yasuda T., Ishikawa Y., Terakura S., Inamoto Y., Yokozawa T., Ozawa Y., Ozaki K., Suzuki R., Emi N. and Naoe T.: Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenia. 第72回日本血液学会総会 (口演). 2010年9月24日 (金)、パシフィコ横浜、横浜市
- 8) Hyo R., Ishida F., Isobe Y., Izutsu K., Ohshima K., Yoshida T., Takizawa J., Kimura H., Kano Y., Sakai R., Suzumiya J., Takeuchi K., Yamaguchi M., Kawa K., Nakamura S., Oshimi K. and Suzuki R.: A nationwide survey of NK and T-cell neoplasms in Japan: the NKTSG study. 第72回日本血液学会総会 (口演). 2010年9月25日 (土)、パシフィコ横浜、横浜市
- 9) Maeda Y., Yamaguchi M., Kwong Y.L., Hashimoto C., Kim W.S., Suh C., Hyo R., Nakamura S., Oshimi K. and Suzuki R.: Phase II study of SMILE for fresh stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. 第72回日本血液学会総会 (口演). 2010年9月25日 (土)、パシフィコ横浜、横浜市
- 10) Iida M., Atsuta Y., Hyo R., Yoshimi A., Suzuki R. and Kodera Y.: The characteristics of HSCT in Asia-Pacific countries revealing from the APBMT activity survey 2009. 第72回日本血液学会総会 (口演). 2010年9月25日 (土)、パシフィコ横浜、横浜市
- 11) Ishida F., Suzumiya J., Isobe Y., Ko Y.H., Kim W.S., Oshimi K., Nakamura S. and Suzuki R.: A retrospective Japan-Korea multi-center study for aggressive NK-cell leukemia (ANKL). 第72回日本血液学会総会

- (口演). 2010年9月26日(日)、パシフィック横浜、横浜市
- 12) Kim S.W., Yoon S.-S., Suzuki R., Yi H.G., Imamura M., Wake A., Yoshida T., Lee J.-J., Kim J.S., Maeda Y., Izutsu K., Lee H.S. Lee J.-H., Suzumiya J., Matsuno Y., Kim C.W., Nagafuji K., Fukuda T., Tobinai K., 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 pathological central review. The 15th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2010 (Oral presentation) October 30, 2010, Phuket, Thailand
 - 13) Iida M., Nivision-Smith I., Tong W., Lie A., Srivastava A., Khatami F., Atsuta Y., Chung N.-G., Chan L.L., Tasneem F., Baylon H., Hwang W., Chiou T.-J., Jootar S., Isaragrisil S., Bihn T.V., Suzuki R. and Kodera Y.: The 4th APBMT activity survey report: the trend of transplantation performed in 2008. The 15th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2010 (Oral presentation) October 30, 2010, Phuket, Thailand
 - 14) Atsuta Y., Terakura S., Sawa M., Ohashi H., Kato T., Nishiwaki S., Imahashi N., Yasuda T., Murata M., Miyamura K., Suzuki R., Naoe T., Ito T. and Morishita Y. for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group: Optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with hematopoietic malignancies: a prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method. The 15th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2010 (Poster) October 31, 2010, Phuket, Thailand
 - 15) Fuji S., Lie A., Khattry N., Shigematsu A., Uchida N., Eto T., Thang N.D., Liu Y.-C., Lee V., Iida M., Suzuki R. and Kim S.W.: A multicenter questionnaire survey of nutritional support after HSCT endorsed by the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT). The 15th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2010 (Poster) October 31, 2010, Phuket, Thailand
 - 16) Kodera Y., Yamamoto K., Kato S., Harada M., Kanda Y., Hamajima N., Asano S., Ikeda Y., Imamura M., Kawa K., Morishima Y., Nakahata T., Tanimoto M., Dohy H., Tanosaki R., Shiobara S., Kim S.W., Nagafuji K., Hino M., Miyamura K., and Suzuki R.: Safety and risk of allogeneic peripheral blood stem cell donation: the comprehensive report of nation-wide consecutively pre-registered 3,264 family donor survey in 10 years project by Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 4, 2010 (Poster, Abstract #1180), Orlando, USA
 - 17) Suzuki R., Kimura H., Kwong Y.-L. Maeda Y., Hashimoto C., Kim W.S., Suh C., Izutsu K., Ishida F., Ito Y., Yamaguchi M., Suzumiya J., Hyo R., Nakamura S. and Oshimi K.: Pretreatment EBV-DNA copy number is predictive for response to SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: results of NKTSG phase II study. The 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 5, 2010 (Poster, Abstract #2873), Orlando, USA
 - 18) Ishida F., Kim W.S., Ko Y.H., Suzumiya J., Isobe Y., Oshimi K., Nakamura S. and Suzuki R.: Aggressive NK-cell leukemia (ANKL): experience with 34 patients and therapeutic potentials of L-asparaginase and allogeneic hematopoietic cell transplantation - a Japan-Korea multicenter study for ANKL (ANKL07). The 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 5, 2010 (Poster, Abstract #3091), Orlando, USA
 - 19) Suzuki R.: Blastic NK-cell lymphoma and precursor NK-cell malignancy. T-cell lymphoma Forum 2011, Jan. 27, 2011 (Oral presentation), San Francisco, USA
 - 20) Atsuta Y., Suzuki R., Yamashita T., Fukuda T., Miyamura K., Taniguchi S., Iida H., Kasai M., Ogawa H., Takahashi S., Kato K., Kawa K., Nagamura T., Morishima Y., Sakamaki H. and Kodera Y.: Risk and risk factors of secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult recipients. 2011 BMT Tandem Meeting,

February 21, 2011 (Oral presentation,
Abstract #60), Honolulu, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし