

た。また IDO 阻害剤である 1-methyl try (1-MT) を添加することにより、GITR/GITRL 結合の結果白血病細胞内で高まる IDO 活性を阻害することが、CDK2₁₅₈-CTL 増殖活性に与える影響を比較検討した。

CDK2⁺GITRL⁺ 骨髄性白血病細胞に対する CDK2-CTL の細胞増殖活性細胞増殖活性

CDK2₁₅₈-CTL の CDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞に対する細胞傷害活性を IFN γ secretion assay で検討した。抗 GITR 抗体添加による GITR/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。

C. 研究結果

GITR/GITRL 結合阻害によって、CDK2-CTL の細胞増殖活性が増強する。

健常者由来ナイーヴ CD8⁺T 細胞を CDK2₁₅₈A24-T2 で繰り返し刺激することによって、培養 T 細胞中に CDK2₁₅₈/HLA-24 pentamer 陽性細胞が 7.8% 認められた。CDK2₁₅₈/HLA-24 pentamer を用いた CFSE assay の結果、CDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞と 5 日間共培養後に CDK2₁₅₈-CTL の分裂回数は 1 回であったが、共培養の際に抗 GITR 抗体を添加すると分裂回数は 4 回に増加した。また、共培養の際に 1-MT を添加すると分裂回数は 3 回に増加した。

GITR/GITRL 結合阻害によって、CDK2-CTL の細胞傷害活性が増強する。

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。

D. 考察

allo-SCT 後の GvL 効果を担っているのは主にドナー由来の T 細胞と考えられている。GvL 効

果の標的抗原を同定し、allo-SCT 後に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 allo-SCT 後であれば、ドナーのナイーヴ 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。

E. 結論

LAAs を標的とした GvL 効果を誘導する目的で allo-SCT 後に LAAs をワクチンする際に、抗 GITRL 抗体、あるいは IDO 阻害剤の投与は GvL 効果の誘導を増強する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishiyama K, Okumura H, Yamazaki H, Kondo Y, Waseda Y, Kotani T, Takami A, Nakao S. Intensive chemotherapy for a relapsed ALL patient who received living-donor lobar lung transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2011
- 2) Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant*, 2011
- 3) Ueki T, Sumi M, Sato K, Shimizu I, Akahane D, Ueno M, Ichikawa N, Nakao S, Kobayashi H. Reduced-intensity cord blood transplantation without prior remission induction therapy induces durable remission in adult patients with relapsed

acute leukemia after the first allogeneic transplantation. *Eur J Haematol* 86: 268-71, 2011

- 4) Ishiyama K, Yamazaki H, Senda Y, Yamauchi H, Nakao S. Leuconostoc bacteremia in three patients with malignancies. *J Infect Chemother*, 2010
- 5) Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, Yoshida T, Yamaguchi M, Nakao S. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2010
- 6) Ohata K, Espinoza JL, Lu X, Kondo Y, Nakao S. Mycophenolic Acid inhibits natural killer cell proliferation and cytotoxic function: a possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in the graft-versus-host disease prophylaxis regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 205-13, 2011
- 7) Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 46: 238-43, 2011
- 8) Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A. TGF-β-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 463: 676-80, 2010

2. 学会発表

- 1) Kondo Y, Katagiri T, Hosokawa K, Ohata K,

Ishiyama K, Yamzaki H, Takami A, Nakao S:
Loss of HLA class-I expression in leukemic
cells relapsed after HLA-matched and
-mismatched SCT. 第 72 回日本血液学会総
会、2010 年 9 月 24 日

- 2) Kondo Y, Katagiri T, Hosokawa K, Ohata K,
Yamzaki H, Ozawa S, Nakao S: Loss of HLA
Class-I Expression In Leukemic Cells That
Relapsed After HLA-Matched and
-Mismatched SCT. 第 52 回アメリカ血液学会、
2010 年 12 月 5 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

臍帯血移植後のウイルス感染症に関する検討

研究分担者 高橋 聡 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・血液腫瘍内科

研究要旨：臍帯血移植後は細胞性免疫の再構築の遅延とウイルス感染症の重症化が懸念されてきた一方で、実際にそれらに関する情報は非常に限られているのみならず、一定の見解は得られていない。そこで、医科研の臍帯血移植患者において、入院期間中に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。高頻度陽性群の割合は、抗原一致で14%（1/7）、1抗原不一致で13%（7/53）、2抗原不一致で22%（20/92）であり、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、高頻度陽性群で造血回復が不良である傾向がみられた。また、グレードIIIあるいはIV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で高かった。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（ $P=0.037$ ）。CMV再活性化は生命予後に明らかな影響は与えないものの、臍帯血移植後患者のQOLからみて、その抑制は重要な意味を持つと考えられる。

A. 研究背景および目的

臍帯血移植における感染症の発症は移植成績に大きく影響するが、特にウイルス感染症は細胞性免疫の回復と共に当初から懸念されていた。一方で、小児を対象としたミネソタ大からの報告では、移植後早期（42日以前）あるいは後期（半年から2年）のいずれの期間においても非血縁骨髄移植での発症率と比較し、差はないことが明らかになっている¹。

同じミネソタ大のグループは、成人を中心とした臍帯血移植患者においてサイトメガロウイルス（CMV）既感染患者での移植後100日までの移植関連死亡率が未感染者に比べて高い傾向にある（ $P=0.07$ ）が生存率など他の臨床結果には影響を与えなかったとしている²。一方で既感染患者におけるCMV感染症の発症率は14%であり、同発症者は非発症者に比べて有意に移植関連死亡率が高

く、全生存率が低いことを明らかにしている。

本研究では、臍帯血移植後に起こるCMV再活性化が移植後の臨床経過に与える影響について解析・検討をおこなった。

1. Barker JN, Hough RE, van Burik J-AH, et al. Serious Infections after Unrelated Donor Transplantation in 136 Children: Impact of Stem Cell Source. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11:362-370.
2. Beck JC, Wagner JE, DeFor TE, et al. Impact of Cytomegalovirus (CMV) Reactivation after Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16:215-222.

B. 患者と研究方法

医科研では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、陽性の場合にはpreemptive therapyとしてガンシクロビル5mg/kgを投与している。そこで、入院中にCMV再活性化(抗原血症陽性)が10回以上認め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。

C. 結果および考察

1. HLA一致度がウイルス再活性化に与える影響

HLA適合度は、2抗原不一致が92例、1抗原不一致53例、抗原一致7例であった。解析結果、高頻度陽性群の割合は、抗原一致で14%(1/7)、1抗原不一致で13%(7/53)、2抗原不一致で22%(20/92)であり、HLA適合度による影響は認めなかった。

2. ウイルス再活性化が造血回復に与える影響

好中球および血小板回復についてみると、高頻度陽性群で造血回復が不良である傾向がみられた。

3. ウイルス再活性化がGVHD発症に与える影響

グレードIIIあるいはIV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で高かった。

4. ウイルス活性化が生存率に与える影響

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。

5. ウイルス活性化が入院期間に与える影響

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($P=0.037$)。

D. 結論

HLAの一致度の程度が移植後のCMVの再活性化に影響を及ぼさないことは、我々が前回報告した移植後の抗原特異的な細胞性免疫再構築に影響を与えなかったこととも矛盾せず、更には米国からの報告と同様の結果であると考えられる。以上より、CMV再活性化は生命予後に明らかな影響は与えないものの、長期間の入院を要し、GVHDの重症化を引き起こす可能性があり、臍帯血移植後患者のQOLからみて、その抑制は重要な意味を持つと考えられる。

E. 倫理面への配慮:

研究参加は自由意思によるものであること、研究の全ての過程でプライバシーは厳重に守られること、等などについて説明を行ったうえで同意を得て、解析を行った。

F. 研究危険情報

特になし

G. 発表

Takahashi S, T. Yamaguchi, J. Ooi, N. Tsukada, S. Kato, T. Kawakita, T. Yagyu, M. Monna-ooiwa, A. Tojo, S. Asano. The impact of cytomegalovirus reactivation after cord blood transplantation in Adults. Bone Marrow Transplant. 45: S214, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究補助金（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

母児間免疫寛容に立脚した HLA 不適合造血幹細胞移植の 臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究

研究分担者 一戸 辰夫 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
研究協力者 石谷 昭子 奈良県立医科大学 法医学教室
下嶋 典子 奈良県立医科大学 細菌学教室
菱澤 方勝 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

研究要旨:HLA 不適合ドナーからの造血幹細胞移植の実施機会の増加に伴い、現在あらためて、ドナー・レシピエント間の免疫応答性を移植前に評価するための *in vitro* アッセイ法の確立が望まれている。近年、非古典的 HLA クラス I 分子のひとつである HLA-G およびその可溶性アイソフォームが一部のリンパ球や単球・樹状細胞のサブセットに発現しており、固形臓器移植片における免疫寛容の成立に重要な役割を果たしている可能性が報告されている。本研究では、造血幹細胞移植前後における免疫学的合併症の予測やモニタリングを行うためのバイオマーカーとしての HLA-G の利用可能性を探索するため、ELISA 法を用いた特異性の高い HLA-G の定量的検出系を確立することを試みた。

A. 研究の背景と目的

同種造血幹細胞移植に対する需要の増大に伴い、HLA 不適合移植片を用いた造血幹細胞移植の実施機会が増加している。一方、HLA 不適合造血幹細胞移植においては、依然として生着不全や重篤な GVHD などの免疫学的合併症が安全な移植の遂行を阻んでおり、そのような合併症の発症リスクを移植前に評価するための科学的な方法論の確立が強く望まれている。一方、このような不適合抗原に対する免疫応答性は、個体間において大きな相違があることも知られており、非血縁者間骨髄移植においては、GVHD を惹起しやすい特定の HLA 不適合の組み合わせが存在することも明らかになりつつある。

HLA-G は、1980 年代の後半に Seattle の Geraghty らによって発見された HLA クラス I 領域にコードされている分子であるが、古典的な HLA 分子と異なり著しく多型性に乏しく、その発現様式もきわめて組織特異的であることから、ほぼ同時期に発見された HLA-E, HLA-F とあわせて非古典的 HLA クラス I 分子（あるいは HLA クラス Ib

分子）と呼ばれている。現在に至るまで HLA-G の生体内における機能には不明な点が多く残されているが、ILT2 や ILT4 への結合を介してリンパ球の増殖応答や樹状細胞の抗原提示機能を抑制することや、その発現が胎盤トロホブラストにほぼ限局していること等から、母親の免疫系から胎児を保護するために機能している可能性が推測されてきた。

HLA-G の mRNA には選択的スプライシングによって生じる少なくとも 5 つのアイソフォームが存在しており、それらの一部は細胞膜結合領域を欠損する可溶性分子を生成する。最近、末梢血の一部の単核球分画や特殊な樹状細胞サブセットに HLA-G あるいはその可溶性アイソフォームの蛋白発現が認められ、それらが妊娠時以外の生理的な免疫応答の制御にも関与していることを示唆する報告がなされている。また、固形臓器移植においては、すでに 1000 例以上の心移植、腎移植、肝移植例を対象として、血清中の HLA-G や移植組織片に発現する HLA-G と拒絶との関連が検討されており、HLA-G の発現が高いレシピエントほど移植片

の拒絶が起こりにくいとする報告がなされている。

一方、造血幹細胞移植の領域においては HLA-G と移植後の免疫学的合併症との関連についての研究はきわめて稀少である。そこで、本年度の研究においては、まず造血幹細胞移植前後における免疫学的合併症の予測やモニタリングを行うためのバイオマーカーとしての HLA-G の利用可能性を探索するため移植前後のレシピエント・ドナー候補者の末梢血を用いて HLA-G の測定を実施可能とすることを旨とし、ELISA 法による特異性の高い HLA-G のアッセイ系を開発することを目標とした。

B. 研究方法

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。HLA-G 蛋白の検出に用いる単クローン抗体としては、他の HLA クラス I 分子との交叉反応を起こしにくく、3 次元構造を保った HLA-G との結合性を有するものとして、MEM-G/9 および G233 (いずれも EXBIO 社) を使用した。まず、これらの抗体を pH 9.5 の重炭酸ナトリウムバッファーに 20 \cdot g/ml の濃度で調整した後、96 穴プレートに固相化し、2% BSA を含む PBS でブロッキングを行った。これらの測定ウェルに 1%BSA-PBS あるいは BSA 加細胞可溶化バッファーで種々の濃度に調整した精製 HLA-G 分子を含む検体を添加し、ビオチン化した W6/32 との反応後にストレプトアビジン-0-ガラクトシダーゼを用いて検出した。なお、HLA-G 分子は、可溶性 HLA-G cDNA を導入した B 細胞株 (721. 221Gs) の培養上清から W6/32 を固相化したセファロースカラムを用いて精製した。

(倫理面への配慮)

本研究におけるトランスフェクタントを用いた実験は京都大学組み換え DNA 実験安全管理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

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 1~20 ng/ml の範囲で、G233 を用いた測定系では 0.05~1.0 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。

D. 考察

近年、HLA-G およびその可溶性アイソフォームが胎盤トロホプラスト以外にも発現しており、妊娠時以外の免疫応答の調節にも関与することを示唆する報告が多くなされている。また、悪性黒色腫、卵巣腫瘍、乳がん、慢性リンパ性白血病などの腫瘍細胞においても、異所性の HLA-G の発現が認められ、腫瘍細胞の宿主免疫監視機構からのエスケープに関与しているとの仮説も提出されている。しかし、これらの結果には相矛盾するものも多く、フローサイトメトリーや ELISA を用いた HLA-G の検出法が検出条件の相違等の影響を受けやすいことから、既報の妥当性を再考する必要性も提唱されている。そこで、本研究においては、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う報告が目ざされている。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 の役割を明らかにしていきたい。

E. 結論

HLA-G に対する特異性の高い 2 種類の単クローン抗体を用いて、細胞培養液・細胞可溶化液に存在する 0.05 ng/ml から 20 ng/ml までの HLA-G を ELISA 法で検出することが可能であった。今後、この ELISA 法を用いて、血清や培養上清中の HLA-G を従来より正確に定量することが可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき内容はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanda J, Ichinohe T, Saito T, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Ichiyama S, Uchiyama T. Impact of discontinuing fluoroquinolone prophylaxis after allogeneic marrow or peripheral blood SCT with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45(8):1369-1371.
- 2) 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, Uchiyama T. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide

retrospective study. *Blood*. 2010; 116(8):1369-1376.

- 3) Ichinohe T. Long-term fetal-maternal microchimerism revisited: microchimerism and tolerance in hematopoietic stem cell transplantation. *Chimerism*. 2010; 1(1):39-43.
- 4) Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, Mori S, 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, 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*. 2010; 91(5): 855-864.
- 5) Kanda J, Mizumoto C, Ichinohe T, Kawabata H, Saito T, Yamashita K, Kondo T, Takakura S, Ichiyama S, Uchiyama T, Ishikawa T. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(2):208-216.
- 6) Saito T, Ichinohe T, Kanda J, Nagao M, Takakura S, Ito Y, Iinuma Y, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T, Ichiyama S. Historical cohort study of the efficacy and safety of piperacillin/tazobactam versus fourth-generation cephalosporins for empirical treatment of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Int J Clin Med*. 2011; 2(1):18-22.
- 7) Sato T, Ichinohe T, Kanda J, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T, Takaori-Kondo A. Clinical significance of subcategory and severity of chronic graft-versus-host disease evaluated by

National Institutes of Health consensus criteria. Int J Hematol. (in press)

2. 学会報告

- 1) Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kondo T, Ichinohe T, Ishikawa T, Takaori-Kondo A. Impact of serum ferritin levels on the incidence of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, FL, December 4-7, 2010.
- 2) 下嶋典子、吉岡 聡、菱澤方勝、大森勝之、Geraghty DE、一戸辰夫、石谷昭子. 成人 T 細胞白血病ウイルス感染細胞株における HLA-F の発現解析. 第 19 回日本組織適合性学会、東京、2010 年 9 月 17-19 日.

H. 知的財産権の出願状況

特になし。

血縁者間 HLA 半合致ミニ移植の有用性の研究

研究分担者 小川 啓恭 兵庫医科大学 内科学講座血液内科 教授

研究要旨： T細胞非除去 HLA 半合致ミニ移植に関して、多施設共同で前方向臨床試験を行った。この移植法の安全性と有用性が示されれば、同種造血幹細胞移植において、ドナーの問題がほぼ解消されることになる。生着を主要評価項目とする第 I 相試験では、10 例全員が生着を果たし、十分満足の得られる結果であったので、現在、100 日時点での生存を主要評価項目とする第 II 相試験を行っている。目標症例数 25 例の内、20 例まで進んでいる。現在までのところ、重篤な有害事象は認められておらず、少なくとも安全性に関しては、問題ないものと考えられる。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、化学療法抵抗性の悪性血液疾患患者を治癒に導く唯一の治療法である。しかし、移植を必要とする患者で、HLA 適合同胞が存在するのは、25%程度に過ぎず、さらに昨今の少子化の影響もあり、今後、ますます血縁で HLA 適合ドナーが見つかる可能性は低くなると考えられる。このドナー不足を補うため、骨髄バンクや臍帯血バンクが設立されているが、それぞれ、ドナーのコーディネート期間が長い、拒絶の頻度が高いといった問題点が存在する。

一方、HLA が半分だけ合っているドナー(HLA 半合致ドナー)は、ほぼ血縁内に存在するので、このような HLA 半合致ドナーからの移植が安全に施行可能になると、同種移植においてドナーの問題が解消されることになる。一方、HLA 半合致移植の問題点は、移植後の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease=GVHD)などの移植関連毒性である。

近年、GVHD の発生 mechanism に関して、移植前後に発生する cytokine storm が、GVH 反応を増幅することが Ferrara などの研究により、明らかにされている。そこで、私共は、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って、さらに免疫

反応を抑える移植法、即ち、HLA 半合致ミニ移植を開発した。兵庫医科大学単独の研究では、悪性血液疾患患者 26 例に対して、2-3 抗原不適合の HLA 半合致ミニ移植を行い、生着率 96.2%、II 度以上の GVHD 発症率 20%、3 年 event-free survival 55% と極めて良好な成績を得た (Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2006; 12: 1073)。本研究の目的は、多施設共同の前方向で、血縁者間 HLA 半合致ミニ移植(第 I/II 相試験)を実施することによって、この HLA 半合致ミニ移植療法が、本邦において、普遍的な治療となり得るかどうかを検証することである。

B. 研究方法

対象：35 歳以上 60 歳以下(18-35 歳未満でも、臓器障害、感染症の既往、自家または同種造血幹細胞移植を受けたなどの理由により、骨髄破壊の前処置による移植の適応とならない症例を含む)で、予後不良の造血器悪性疾患(急性白血病、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病)で、通常同種移植の適応となる患者。HLA1 抗原不適合までの血縁ドナーが存在しないこと、かつ骨髄バンクで、HLA-DR の allele 検査で 1 座不適合までのドナーが見つからないか、ドナーコーディネートを待つ時間的余裕のない患者。

方法：移植前処置は、fludarabine 30 mg/m² x 6 (day -10 から day -5)、busulfan 4 mg/kg x 2 (day -6 と day -5)、抗ヒト T リンパ球抗体(ゼットブリン) 2 mg/kg x 4 (day -4 から day -1)を投与する。GVHD 予防は、FK506 と methylprednisolone 1 mg/kg で行った。患者と HLA のハプロタイプを共有し、かつ GVH 方向で 2-3 抗原不適合のドナーを用いた。G-CSF で動員した末梢血幹細胞をドナーから採取し、凍結することなく、day 0 と day 1 に移植した。

主要評価項目：

第 I 相試験では、移植後 35 日以内の生着とし、第 II 相試験では、移植後 100 日時点での生存率とした。

副次的評価項目：

1) 急性 GVHD の頻度と重症度、2) 慢性 GVHD の頻度と重症度、3) 移植後 1 年時点での生存率、4) 移植後 1 年時点での無病生存率、5) 移植後 1 年以内の治療関連死、6) 感染症（細菌、真菌、ウイルスなど）の発生頻度、7) 移植後の免疫回復

倫理面への配慮：

移植プロコールは、兵庫医科大学倫理委員会承認(平成 17 年 10 月 18 日)を受けた後、厚生労働省の班研究(小寺班、谷口班)として、進めている。ドナーとレシipient に対するインフォームドコンセントの取得に関しては、下記の内容について口頭と文書による説明を行った。

- 1) 治療内容の説明
- 2) 試験への参加は自由意思に基づくこと
- 3) 本治療の代替治療法
- 4) プライバシーの保護

C：研究結果

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。

D. 考察

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。まず、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ことから、HLA 半合致ミニ移植の本治療レジメンで生着が安定して得られることが確認された。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が、この点に関しては、第 II 相予定の 25 例と合わせて、評価することになっている。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。他の重症感染症に関しては、第 II 相試験の結果と合わせて、解析する予定にしている。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

血縁者 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。引き続き、第 II 相試験において、この移植法の有用性につき、詳細な解析を行う。

F. 健康危険情報

第 I 相試験 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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Satake A, Inoue T, Kubo S, Taniguchi Y, Imado T, Fujioka T, Horiuchi M, Xu Y, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Tamaki H, Okada M, Okamura H, Ogawa H. Separation of antileukemic effects from graft-versus-host disease in MHC-haploidentical murine bone marrow transplantation: participation of host immune cells. *International Journal of Hematology*, 91: 485-497, 2010.
- 2) 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, Ogawa H. Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *International Journal of Hematology*, 92; 351-359, 2010.
- 3) 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, 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; 4368-4375, 2010.

2. 学会発表

- 1) The 15th Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation, 2010, 10. 29-31, Phuket, Thailand. R. Kato, H. Tamaki, K. Ikegame, S. Yoshihara, K. Kaida, T. Inoue, J. Nakata, K. Taniguchi, T. Fujioka, M.

Okada, H. Ogawa.
One-HLA-antigen-mismatched related
hematopoietic stem- cell transplantation
using graft-versus-host disease
prophylaxis with methylpredonisolone.

- 2) The 52th annual meeting of the American Society of Hematology, 2010, Orlando. Inoue T, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Taniguchi K, Tamaki H, Fujioka T, Okada M, Kato R, Yamamoto Y, Soma T, Ogawa H. Mechanism of marked reduction in the severity of graft-versus-host disease by reduced-intensity conditioning in murine MHC-haploidentical BMT model.
- 3) 2011 BMT Tandem Meetings. Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Taniguchi K, Kato R, Nakata J, Okada M, Tamaki H, Taniguchi Y, Fujioka T, Satake A, Inoue T, Soma T, Ogawa H. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using myeloablative or reduced-intensity preconditioning regimen.
- 4) 吉原 哲、丸谷悦子、海田勝仁、谷口享子、加藤るり、井上貴之、藤岡龍哉、池亀和博、玉置広哉、岡田昌也、相馬俊裕、楠 Yasushi、林 koji、佐治博夫、小川啓恭 : High risk of graft rejection in cases with HLA antibodies undergoing haploidentical SCT without TCD、第 72 回日本血液学会学術集会、横浜、2010 年 9 月 25 日
- 5) 池亀和博、吉原 哲、海田勝仁、加藤るり、井上貴之、中田 潤、藤岡龍哉、谷口裕紀、沖川佳子、中島利幸、高塚広行、川上 学、佐竹敦志、藤盛好啓、岡田昌也、玉置広哉、小川啓恭 : 当科における HLA 半合致移植の治療成績 (update)、第 31 回日本造血細胞移植学会総会、札幌、2009 年 2 月 5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Taniguchi S.</u>	Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia.	Blood	117	3240-3242	2011
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, <u>Taniguchi S.</u>	Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis	Blood	116	649-652	2010
Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Karasawa M, Kato D, Uchida N, Wake A, <u>Taniguchi S.</u>	T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation.	Bone Marrow Transplant.	45	1372-1374	2010
Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, <u>Akiyama H,</u> Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T and R Ohno.	Pre-treatment imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	Leukemia	25	41-47	2011
Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, <u>Akiyama H.</u>	Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to H. pylori infection.	Platelets	22(1)	61-64	2011
Ando M, Mori J, Ohashi K, <u>Akiyama H,</u> Morito T, Tsuchiya K, Nitta K, Sakamaki H.	A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplant	45	1427-1434	2010
Kato J, Mori T, Yokoyama K, Tsukada Y, Ueda T, Shimizu T, <u>Okamoto S.</u>	Safety and efficacy of high-dose ranimustine, cytarabine, etoposide and CY (MCVAC) regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma.	Bone Marrow Transplant	Oct 25	1-6	2010

Yanagihara K, Kitagawa Y, Tomonaga M, Tsukasaki K, Kohno S, Seki M, Sugimoto H, Shimizu T, Tasaki O, Matsushima A, Ikeda Y, <u>Okamoto S</u> , Aikawa N, Hori S, Obara H, Ishizaka A, Hasegawa N, Takeda J, Kamihira S, Sugahara K, Asari S, Murata M, Kobayashi Y, Ginba H, Sumiyama Y, Kitajima M.	Evaluation of pathogen Detection from clinical samples by real-time polymerase chain reaction using a sepsis pathogen DNA detection kit.	Crit Care	14(4)	R159	2010
Sakai R, Kanamori H, Nakaseko C, Yoshida F, Fujimaki K, Sakura T, Fujisawa S, Kawai N, Onoda M, Matsushima T, Maruta A, Sakamaki H, <u>Okamoto S</u> .	Air leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan.	Bone Marrow Transplant	May 31	379-384	2010
Asakura S, Hashimoto D, Takashima S, Sugiyama H, Maeda Y, Akashi K, Tanimoto M, <u>Teshima T</u> .	Alloantigen expression on non-hematopoietic cells reduces graft-versus-leukemia effects in mice.	J Clin Invest	120	2370-2378	2010
Oh I, Ozaki K, Meguro A, Hatanaka K, Kadowaki M, Matsu H, Tatara R, Sato K, Iwakura Y, Nakae S, Sudo K, <u>Teshima T</u> , Leonard WJ, Ozawa K.	Altered effector CD4+ T cell function in IL-21R-/- CD4+ T cell-mediated graft-versus-host disease.	J Immunol	185	1920-1926	2010
Mori Y, Nagasaki Y, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Miyamoto T, Abe Y, Shimono N, Akashi K, <u>Teshima T</u> .	High incidence of false-positive Aspergillus galactomannan test in multiple myeloma.	Am J Hematol	85	449-451	2010
Nagafuji K, Matsuo K, <u>Teshima T</u> , Mori S, Sakamaki H, Hidaka M, Ogawa H, , Koderu 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, 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	855-864	2010
Shin MJ. Shim JH. Lee JY. Chae WJ. Lee HK. <u>Morio T</u> . Park JH. Chang EJ. Lee SK.	Qualitative and quantitative differences in the intensity of Fas-mediated intracellular signals determine life and death in T cells.	Int J. Hematol	92	262-70	2010
Seki M. Kimura H. Mori A. Shimada A. Yamada Y. Maruyama K. Hayashi Y. Agematsu K. <u>Morio T</u> . Yachie A. Kato M.	Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome.	Pediatr. Int	52	e196-9	2010

Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, <u>Morio T</u> , Miyata K.	Mochizuki M. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis.	Br J Ophthalmol	94	334-340	2010
Hasegawa D, Kaji M, Takeda H, Kawasaki K, Takahashi H, Ochiai H, <u>Morio T</u> , Omori Y, Yokozaki H, Kosaka Y.	Fatal degeneration of specialized cardiac muscle associated with chronic active Epstein-Barr virus infection.	Pediatr Int	51	846-848	2009
Ishiyama K, Okumura H, Yamazaki H, Kondo Y, Waseda Y, Kotani T, Takami A, <u>Nakao S</u> .	Intensive chemotherapy for a relapsed ALL patient who received living-donor lobar lung transplantation.	Bone Marrow Transplant	In press		2011
Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Koderia Y, <u>Nakao S</u> .	A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT.	Bone Marrow Transplant	In press		2011
Ohata K, Espinoza JL, Lu X, Kondo Y, <u>Nakao S</u> .	Mycophenolic Acid inhibits natural killer cell proliferation and cytotoxic function: a possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in the graft-versus-host disease prophylaxis regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	17	205-213	2011
<u>Takahashi S</u> , T. Yamaguchi, J. Ooi, N. Tsukada, S. Kato, T. Kawakita, T. Yagyu, M. Monna-ooiwa, A. Tojo, S. Asano.	The impact of cytomegalovirus reactivation after cord blood transplantation in Adults.	Bone Marrow Transplant	45: S214		2010
Kanda J, <u>Ichinohe T</u> , Saito T, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Ichiyama S, Uchiyama T.	Impact of discontinuing fluoroquinolone prophylaxis after allogeneic marrow or peripheral blood SCT with myeloablative conditioning.	Bone Marrow Transplant	45(8)	1369-1371	2010
Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, <u>Taniguchi S</u> , 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, <u>Ichinohe T</u> , Uchiyama T.	Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study.	Blood	116(8)	1369-1376	2010

<u>Ichinohe T.</u>	Long-term fetal-maternal micro- chimerism revisited: microchimerism and tolerance in hematopoietic stem cell transplantation.	Chimerism	1(1)	39-43	2010
Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, Mori S, Sakamaki H, Hidaka M, Ogawa H, Kodera Y, Kanda Y, Maruta A, Mori T, Yoshida F, <u>Ichinohe T.</u> , Kasai M, Takatsuka Y, Kubo K, Sao H, Atsuta Y, Suzuki R, Yoshida T, Tsuchida M, 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
Kanda J, Mizumoto C, <u>Ichinohe T.</u> , Kawabata H, Saito T, Yamashita K, Kondo T, Takakura S, Ichiyama S, Uchiyama T, Ishikawa T.	Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation	Bone Marrow Transplant	46(2)	208-216	2011
Saito T, <u>Ichinohe T.</u> , Kanda J, Nagao M, Takakura S, Ito Y, Inuma Y, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T, Ichiyama S.	Historical Cohort Study of the Efficacy and Safety of Piperacillin/Tazobactam Versus Fourth-Generation Cephalosporins for Empirical Treatment of Febrile Neutropenia in Patients with Hematological Malignancies	Int J Clin Med.	2(1)	18-22	2011
Sato T, <u>Ichinohe T.</u> , Kanda J, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T, Takaori-Kondo A.	Clinical significance of subcategory and severity of chronic graft-versus-host disease evaluated by National Institutes of Health consensus criteria.	Int J Hematol.	In press		
Satake A, Inoue T, Kubo S, Taniguchi Y, Imado T, Fujioka T, Horiuchi M, Xu Y, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Tamaki H, Okada M, Okamura H, <u>Ogawa H.</u>	Separation of antileukemic effects from graft-versus-host disease in MHC- haploidentical murine bone marrow transplantation: participation of host immune cells.	International Journal of Hematology	91	485-497	2010
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, <u>Ogawa H.</u>	Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor.	International Journal of Hematology	92	351-359	2010

Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, Kurokawa M, Iida H, <u>Ogawa H</u> , Fukuda T, Ozawa Y, Kobayashi N, Kasai M, Mori T, Iwato K, Yoshida T, Onizuka M, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, 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	4368-4375	2010
---	---	-------	-----	-----------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

blood

2011 117: 3240-3242
Prepublished online January 13, 2011;
doi:10.1182/blood-2010-08-295832

Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia

Hisashi Yamamoto, Daisuke Kato, Naoyuki Uchida, Kazuya Ishiwata, Hideki Araoka, Shinsuke Takagi, Nobuaki Nakano, Masanori Tsuji, Yuki Asano-Mori, Naofumi Matsuno, Kazuhiro Masuoka, Koji Izutsu, Atsushi Wake, Akiko Yoneyama, Shigeyoshi Makino and Shuichi Taniguchi

Updated information and services can be found at:
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/11/3240.full.html>

Articles on similar topics can be found in the following Blood collections
Transplantation (1623 articles)
Brief Reports (1392 articles)
Clinical Trials and Observations (3131 articles)

Information about reproducing this article in parts or in its entirety may be found online at:
http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#repub_requests

Information about ordering reprints may be found online at:
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#reprints>

Information about subscriptions and ASH membership may be found online at:
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/subscriptions/index.xhtml>

Blood (print ISSN 0006-4971, online ISSN 1528-0020), is published weekly by the American Society of Hematology, 2021 L St, NW, Suite 900, Washington DC 20036.
Copyright 2011 by The American Society of Hematology; all rights reserved.

