

CIBMTR Best Abstract Awards for Clinical Research

Each year the Center for International Blood and Marrow Transplant Research presents Best Abstract Awards to recognize outstanding clinical research. The abstracts receiving the award are those that were scored highest by the Abstract Review Committees. Each award is accompanied by a prize of \$1,000. The awards are supported by an unrestricted educational grant from WellPoint, Inc.

4

COMPARISON OF UNRELATED CORD BLOOD TRANSPLANTATION AND HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN MISMATCHED UNRELATED BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR ADULT PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCY

Atsuta, Y.¹, Suzuki, R.¹, Nagamura-Inoue, T.², Taniguchi, S.³, Takahashi, S.², Kai, S.⁴, Sakamaki, H.⁵, Kouzai, Y.⁶, Kasai, M.⁷, Fukuda, T.⁸, Azuma, H.⁹, Takahashi, M.¹⁰, Okamoto, S.¹¹, Tsuchida, M.¹², Kawa, K.¹³, Koderu, Y.¹⁴, Morishima, Y.¹⁵, Kato, S.¹⁶
¹Nagoya University Graduate School of Medicine; ²The Institute of Medical Science, The University of Tokyo; ³Toranomon Hospital; ⁴Hyogo College of Medicine; ⁵Tokyo Metropolitan Komagome Hospital; ⁶Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital; ⁷Sapporo Hokuyu Hospital; ⁸National Cancer Center Hospital; ⁹Hokkaido Red Cross Blood Center; ¹⁰The Japanese Red Cross Tokyo Blood Center; ¹¹Keio University School of Medicine; ¹²Ibaraki Children's Hospital; ¹³Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health; ¹⁴Aichi Medical University; ¹⁵Aichi Cancer Center Hospital; ¹⁶Tokai University School of Medicine

First recommended alternative donor to human-leucocyte antigen (HLA) matched sibling for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is HLA 8/8 allele matched unrelated donor. There still are a number of patients who need to find second alternative donor. Recent advances in unrelated cord blood transplantation (UCBT) enabled patients to increase the choices for second alternative donor/stem cell source.

We made a HLA mismatched-locus-specific comparison of the outcomes of unrelated cord blood and bone marrow recipients. 1196 HLA one or two high resolution mismatched (class I one-allele mismatched, 491, class II one-allele mismatched, 314, two-allele mismatched, 391) BM recipients and 418 HLA-A, -B high resolution, and -DRB1 low resolution zero to two antigen mismatched (matched, 25, one-antigen mismatched, 105, two-antigen mismatched, 288) CB recipients were analyzed. Subjects were limited to adult patients whose age was 16 years or older at the time of transplant who received first stem cell transplantation with myeloablative conditioning for hematological malignancy.

With adjusted analyses, HLA one- (relative risk [RR] = 1.00, 95% confidence interval [CI], 0.73-1.37, P = 0.99) or two- (HR = 0.97, 95%CI, 0.76-1.22, P = 0.77) antigen mismatched UCBT and HLA-C one-allele mismatched UBMT (RR = 0.96, 95%CI, 0.77-1.20, P = 0.74) showed similar overall mortality compared to HLA-DRB1 one-allele mismatched UBMT. UCBT showed higher relapse rate (RR = 2.47 for matched, RR = 1.93 for one-antigen mismatched, RR = 1.53 for two-antigen mismatched, P = 0.013, 0.0051, 0.025, respectively), lower risk of acute GVHD (RR = 0.58 for matched, RR = 0.60 for one-antigen mismatched, RR = 0.66 for two-antigen mismatched, P = 0.15, 0.011, 0.003, respectively), and inferior neutrophil recovery (RR = 0.69 for matched, RR = 0.51 for one-antigen mismatched, RR = 0.48 for two-antigen mismatched, P = 0.062, <0.0001, <0.0001, respectively) compared to HLA-DRB1 one-allele mismatched UBMT. HLA zero to two antigen mismatched UCBT is a favorable second alternative donor/stem cell source with similar survival outcome with HLA-DRB1 one-allele mismatched UBMT, the current recommended second alternative donor. However, risk of relapse was higher among UCBT, that it should be carefully decided according to disease and clinical status of the recipients.

5

FREQUENCY OF CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺ REGULATORY T CELLS HAS DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE AS A BIOMARKER FOR ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST-DISEASE

Magenau, J.M., Qin, X., Tawara, I., Rogers, C.E., Schlough, M., Bickley, D., Yang, P.-S., Braun, T.M., Lowler, K., Jones, D.M., Choi, S.W., Mineishi, S., Levine, J.E., Ferrara, J.L.M., Paczesny, S. University of Michigan, Ann Arbor, MI

Regulatory T cells (Treg) are important for maintaining tolerance after bone marrow transplantation (BMT) in experimental models. However, the relationship between Treg and acute graft-versus-host disease (GVHD) in BMT recipients is not well established. We prospectively analyzed Treg frequency in 215 BMT patients (125 allogeneic, 90 autologous). Fresh blood samples were acquired within 24 hours of GVHD onset and at equivalent time points in patients without GVHD. We measured by flow cytometry the frequency of CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺ cells within total lymphocytes. There were no significant differences between patients with and without GVHD for age, conditioning intensity, and day of sample acquisition. Recipients from unrelated or HLA-mismatched donors were overrepresented in the GVHD group. Autologous (N = 90) and allogeneic BMT patients without GVHD (N = 65) had the same mean Treg frequency (1.09% ± 0.10 vs. 1.09% ± 0.11, p = 0.54), showing that the use of calcineurin inhibitors may not affect Treg reconstitution. Patients with GVHD (N = 60) had a Treg frequency that was 40% less (0.66% ± 0.07, p < 0.001) than those without GVHD. Frequencies of Tregs were significantly reduced in patients with ≥ grade II GVHD at onset compared to patients without GVHD (p < 0.001). The area under the Receiver Operating Characteristic curve for Treg frequency as an independent biomarker of GVHD was 0.69. Treg frequency also correlated with the eventual maximum overall grade of GVHD (r = -0.33; p < 0.001), suggesting prognostic value for this measurement. Therefore, we evaluated whether Treg frequency would correlate with outcomes by dividing the 60 patients with GVHD according to their median Treg frequency (0.5%). Patients with low Treg frequency had a significantly greater non relapse mortality (NRM) (41% vs. 8%, p = 0.03) than patients with high Treg frequency, which resulted in an inferior survival at two years (38% vs. 63%, p = 0.03)(Table 1). GVHD accounted for the majority of NRM in the low Treg frequency group. Relapse mortality was similar between groups (p = 0.9)(Table1). This difference in survival remained significant after adjusting for other important prognostic

Table 1. Clinical outcomes according to CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺ frequency at GVHD onset

	Treg Frequency ≥ 0.5%	Treg Frequency < 0.5%	p value
Outcome	(N = 30)	(N = 30)	
1 yr Non-Relapse Mortality	8% (95% CI, 2-27)	41% (95% CI, 23-61)	0.03
2 yr Relapse Mortality	25% (95% CI, 15-40)	20% (95% CI, 11-35)	0.9
2 yr Overall Survival	63% (95% CI, 43-91)	38% (95% CI, 23-63)	0.03

S155

V. 班會議記錄

平成 23 年度

第1回 造血細胞移植合同班会議

平成 23 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議 総合プログラム

会場： 名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

平成 23 年 7 月 2 日 (土)

午前 10 時 30 分～12 時

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立
(研究代表者 熱田由子)

造血幹細胞移植後、長期生存者におけるQOLの向上に関する研究

午後 1 時～5 時

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究
(研究代表者 神田 善伸)

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究
(研究代表者 福田 隆浩)

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる基盤整備のための多施設共同研究 (研究代表者 福田 隆浩)

平成 23 年 7 月 3 日 (日)

午前 9 時～12 時

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究 (研究代表者 宮村 耕一)

臍帯血関係

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法:基礎から臨床へ
(研究代表者 池原 進)

午後 1 時～4 時 30 分

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究 (研究代表者 森島 泰雄)

成人 T 細胞白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびその HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究 (研究代表者 鵜池 直邦)

再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究 (研究代表者 森 慎一郎)

以上

第1日目

平成23年7月2日(土) 午後1時～2時 神田班

「HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」

(H23-免疫-一般-009)

研究代表者 神田善伸

1. 新しい研究班の紹介(自治医大さいたま医療センター 神田善伸) (10分)
2. ハプロミニ移植、Graft-vs.-GVHD、HLA 不適合移植登録システムの紹介
(兵庫医科大学 池亀和博、小川啓恭) (10分)
3. NIMA 相補血縁者間 HLA 不適合移植 (佐賀医科大学 一戸辰夫) (8分)
4. CD34 陽性細胞選択 HLA 不適合移植と HSV-TK 遺伝子導入リンパ球 Add-back
(国立がん研究センター 平家勇司) (8分)
5. 血縁者間移植後の再発造血器腫瘍に対する HSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法—
HLA 不適合移植を念頭に (筑波大学 大越靖、千葉滋) (5分)
6. 合成レチノイド Am80 による Th1/Th17 を介した慢性 GVHD 制御
(岡山大学 前田嘉信) (8分)
7. HLA 不適合移植についての当科施設及び関連施設における後方視的解析
(北海道大学 杉田純一、田中淳司) (8分)
8. 高齢者に対する Fludarabine+TBI の dose escalation study
(神戸大学 皆川健太郎) (8分)

平成 23 年度

第2回 造血細胞移植合同班会議

平成 23 年度第 2 回造血細胞移植合同班会議 総合プログラム

場所 東京医科歯科大学湯島キャンパス M&D タワー2 階 鈴木章夫記念講堂 (大講堂)

平成 24 年 1 月 8 日 (日)

午前 10 時～12 時 30 分

ご挨拶 厚生労働省 健康局 疾病対策課 臓器移植対策室 主査 谷村忠幸 先生

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

(研究代表者 神田 善伸)

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる

基盤整備のための多施設共同研究 (研究代表者 福田 隆浩)

午後 1 時 30 分～6 時

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と

移植選択アルゴリズムの確立に関する研究 (研究代表者 森島 泰雄)

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ

(研究代表者 池原 進)

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究

(研究代表者 福田 隆浩)

平成 24 年 1 月 9 日 (月・祝)

午前 9 時～12 時 30 分

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

(研究代表者 熱田 由子)

成人 T 細胞白血病 (ATL) の根治を目指した細胞療法の確立およびその HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究 (研究代表者 鵜池 直邦)

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究 (研究代表者 宮村 耕一)

午後 1 時 30 分～3 時

再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究

(研究代表者 山下 卓也)

午後 3 時～5 時

ご挨拶 厚生労働省 健康局 疾病対策課 臓器移植対策室 室長 間 隆一郎 先生

公開シンポジウム (熱田 由子、池原 進、森島 泰雄、宮村 耕一、鵜池 直那、福田 隆浩)

第1日目：平成24年1月8日（日）午前

平成24年1月8日（日）
10：00～11：30 神田班

「HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」
(H23-免疫一般-009)
研究代表者 神田 善伸

1. 研究班の概要と Campath-1H の PK (自治医大さいたま医療センター 神田善伸) (10分)
2. Graft-vs. -GVHD (兵庫医科大学 池亀和博、小川啓恭) (10分)
3. T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較 (佐賀大学 一戸辰夫) (10分)
4. CD34 陽性細胞選択 HLA 不適合移植と HSV-TK 遺伝子導入リンパ球 Add-back (国立がん研究センター 平家勇司) (10分)
5. 造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する研究 (筑波大学医学医療系血液内科 栗田 尚樹、千葉 滋) (10分)
6. マウスモデルを使った HLA 不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討 (岡山大学 前田嘉信) (10分)
7. ハプロー致移植における T、NK 細胞による GVL 効果の検討 (名古屋大学 高橋義行) (10分)
8. HLA 一抗原不適合血縁者間移植の前方視的試験の提案 (自治医大さいたま医療センター 諫田淳也) (10分)

HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための
包括的研究

(H23-免疫一般-009)

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科
神田 善伸

新しい研究班の紹介

(自治医科大学附属さいたま医療センター 神田善伸)
ハプロミニ移植、Graft-vs.-GVHD、HLA不適合移植登録システムの紹介
(兵庫医科大学 池亀和博)
NIMA相補血縁者間HLA不適合移植
(佐賀医科大学 一戸辰夫)
CD34陽性細胞選択HLA不適合移植とHSV-TK遺伝子導入リンパ球Add-back
(国立がん研究センター 平家勇司)
血縁者間移植後の再発造血器腫瘍に対するHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法
(筑波大学 大越靖、千葉浩)
合成シチノイドAm801によるTh1/Th17を介した慢性GVHD制御
(岡山大学 前田嘉徳)
HLA不適合移植についての当科施設及び関連施設における後方視的解析
(北海道大学 田中淳司)
高齢者に対するFludarabine+TBIのdose escalation study
(神戸大学 皆川健太郎)

アレムツズマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血

2. HLAミスマッチ移植

平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新
移植技術の開発研究」(研究代表者谷口修一)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業
「アレムツズマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造
血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」班(研究代表者神田善伸)

Camaph-1H vs IFN β 1a in early MS

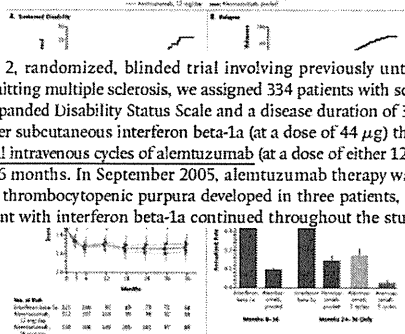
Phase II randomized blinded trial
Previously untreated relapsing-remitting multiple sclerosis

IFN arm: 44microg 3 times weekly
Campath-1H arm 1: 12mg d1-5 on month 1
12mg d1-3 on months 12,24
Campath-1H arm 2: 24mg d1-5 on month 1
24mg d1-3 on months 12,24

(N Engl J Med 2008;359:1786-1801)

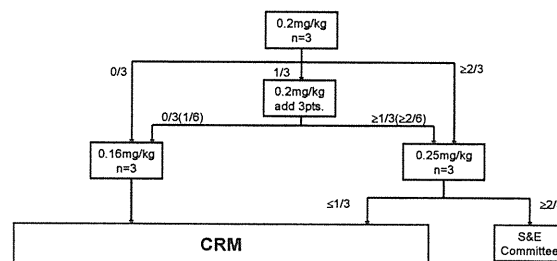
Camaph-1H vs IFN β 1a in early MS

In this phase 2, randomized, blinded trial involving previously untreated, early, relapsing-remitting multiple sclerosis, we assigned 334 patients with scores of 3.0 or less on the Expanded Disability Status Scale and a disease duration of 3 years or less to receive either subcutaneous interferon beta-1a (at a dose of 44 μ g) three times per week or annual intravenous cycles of alemtuzumab (at a dose of either 12 mg or 24 mg per day) for 36 months. In September 2005, alemtuzumab therapy was suspended after immune thrombocytopenic purpura developed in three patients, one of whom died. Treatment with interferon beta-1a continued throughout the study.



(N Engl J Med 2008;359:1786-1801)

Study design (HLA-mismatch)



CRM: Continual Reassessment Method

予定

- 1月14日事前面談
- 2月2日機構相談
(CLLの申請を含めた申請パッケージの相談)
- 移植の治験登録は6月に終了、1年の観察
- 2011年3月にCLLの治験終了
- 2012年1月に申請予定

HLAミスマッチ試験: 者背景及び移植後の経過

• 0.16mg/kg群: Day60以内の死亡及び再発例(治験中止)が認められた

Patient	Age/Sex	Disease	Regimen	Donor	Dose (mg/kg)	Engraftment Net ≥ 500	aGVHD \geq G3	Outcome Day 60	Outcome after Day 60
MM-04	52 F	ALL L2 1 st CR	Flu/BU/TBI	Child	0.16	O day 14	Grade 1	Alive	Alive
MM-05	32 M	AML M0 non-CR	CY/TBI	Sibling	0.16	O day 20	No	Alive	Relapse, dead
MM-06	26 M	AML M0 2 nd CR	CY/TBI	Sibling	0.16	O day 17	Grade 1	Alive	Alive
MM-07	51 M	AML M0 non-CR	CY/TBI	Sibling	0.16	O day 16	No	Alive	Alive
MM-08	44 F	AML with TDL 1 st CR	CY/TBI	Sibling	0.16	O day 16	Grade 1	Alive	Alive
MM-09	59 F	MDS RA	Flu/BU/TBI	Child	0.16	O day 15	No	Alive	Alive
MM-10	44 M	ML non-CR	Flu/BU/TBI	Sibling	0.16	O day 13	No	Early relapse Discontinuation (Day30)	Dead (Day127) Pneumonia
MM-11	57 M	MDS RAEB	Flu/BU/TBI	Child	0.16	O*	No*	Alive*	?
MM-12	46 F	AML M2 2 nd CR	CY/TBI	Child	0.16	?	?	Death (Day 20) Sepsis	--

MM-13、MM-14生着、GVHDに問題なく、無病生存中→登録終了

*: Ph. II: preliminary result

Campath haplo (0.16mg/kg x 6 days)

Disease status		TRM	Relapse
CR1	(n=2)	0	1
CR2	(n=3)	1	0
nonCR	(n=4)	0	3
MDS	(n=2)	0	0
Total	(n=11)	1	4

Safe, but excessively immunosuppressive...
(no grade II-IV acute GVHD)

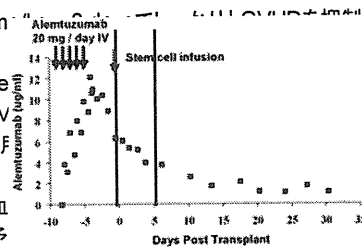
至適なCampath-1H投与量は?

- High-risk remissionあるいは高齢者
0.16 mg/kg群: 再発率抑制する?

- Non-relapse
重症GV
より低

- 臍帯血
拒絶予

て、移植当日の血中濃度を抑制する。



Campath投与量の漸減試験

30mg x 2 → 20mg x 2 → 30mg x 1 → 20mg x 1

Table 3. Outcomes of the 20-mg group versus the > 20-mg group

	> 20 mg (n = 21)	20 mg (n = 23)	P
Grave-versus-host disease			
Grade II-IV aGVHD events (%)	4 (19)	4 (17)	0.12
HR (95% CI)	1 (ref)	10.6 (1.9-130)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	1 (5)	3 (13)	0.4
HR (95% CI)	1 (ref)	N/A	
Excessive cGVHD events	2 (9)	6 (26)	0.03
HR (95% CI)	1 (ref)	4.1 (1.4-12.4)	
Grade III-IV rel aGVHD events (%)	9 (43)	9 (39)	0.201
HR (95% CI)	1 (ref)	6.7 (2.5-18.3)	

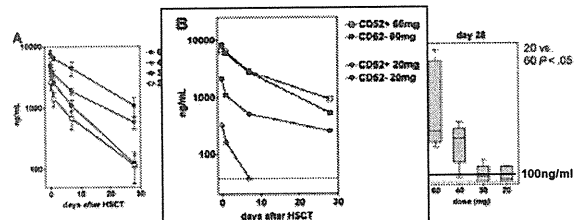
Table 4. Outcomes of the 30-mg group versus the > 20-mg group

	> 20 mg (n = 21)	30 mg (n = 24)	P
Grave-versus-host disease			
Grade II-IV aGVHD events (%)	5 (24)	1 (4)	0.03
HR (95% CI)	1 (ref)	0.31 (0.11-0.9)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	0 (0)	1 (4)	NA
HR (95% CI)	1 (ref)	N/A	
Excessive cGVHD events	6 (29)	1 (4)	0.03
HR (95% CI)	1 (ref)	0.2 (0.04-1.7)	
Grade III-IV rel aGVHD events (%)	4 (19)	2 (7)	0.43
HR (95% CI)	1 (ref)	0.4 (0.1-2.4)	

英国のHLA適合同胞間移植では
30mg on day -1が至適量??

(Blood. 2010;116:3080-3088)

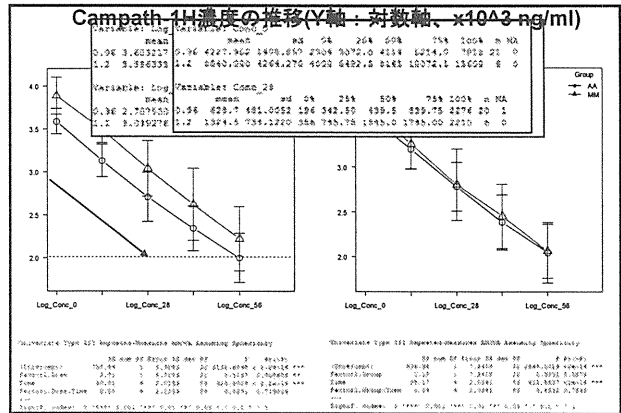
Campath減量試験での血中濃度測定



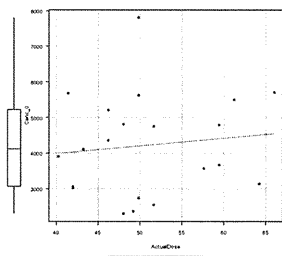
60mgから30mgへの減量でday 28の血中濃度の
中央値は7分の1ぐらいに減少する。

(Blood. 2010;116:3080-3088)

次の国内臨床試験で
Campathの投与量をどのように設定するか??
(2抗原以上不適合ハプロ)



投与量の体重補正は必要か?
0.96 mg/kg投与例での実投与量とDay 0濃度の相関

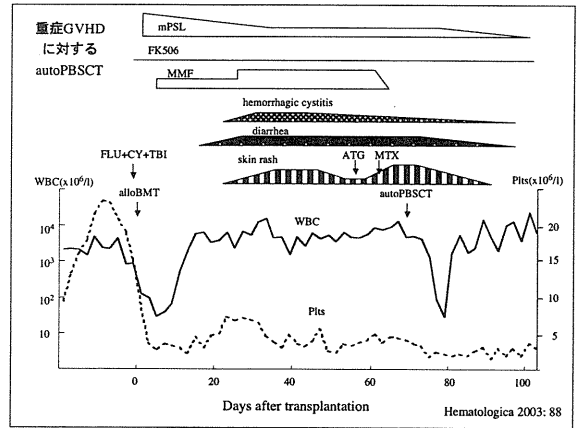


実投与量にかかわらずDay 0濃度はほぼ一定の範囲に分布 (相関係数 0.11)
→ 体重あたりの投与が適切

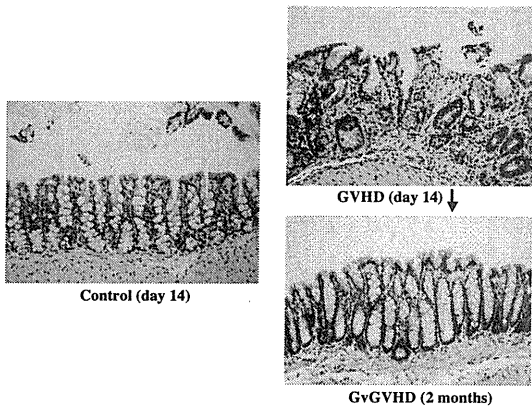
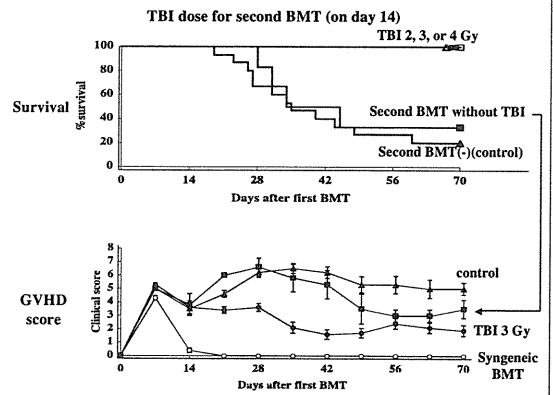
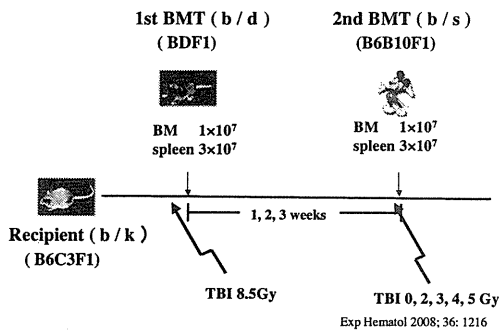
Graft-versus-GVHD

兵庫医科大学
内科学講座血液内科
池亀和博、小川啓恭

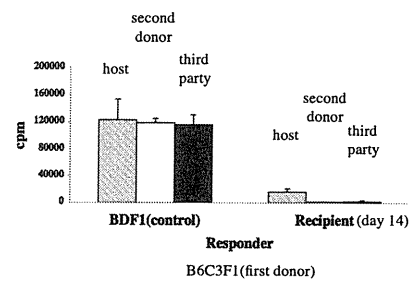
2012. 1. 8



BMT protocol for graft-versus-GVHD



Recipient 脾細胞(first donor)のallogeneic response (mixed lymphocyte culture)



Conditioning regimen for GvGVHD

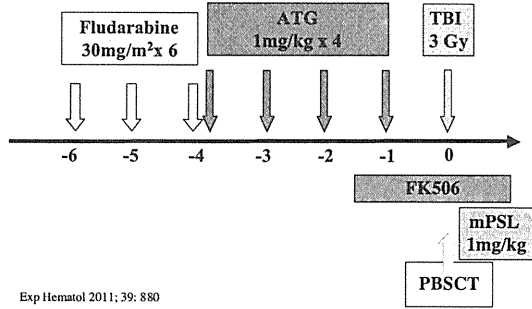


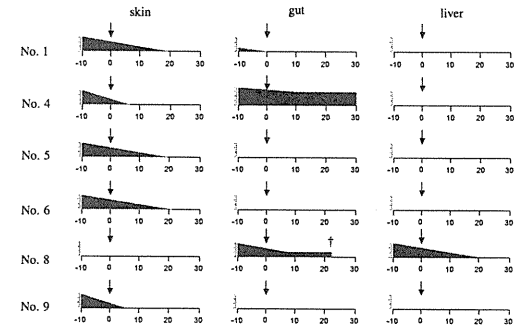
Table 1. Patient's characteristics and first transplantation inducing severe GVHD

No.	Sex/Age	Disease	Donor	Conditioning regimen	HLA disparity	PS	grade	skin	gut	liver	prior treatment for GVHD	
1	23F	ALL	FR	full	Mobcr	2/21	50	II	3	1	0	MTX, MMF, mPSL(1), Flt
2	17M	LRL	R2L	full	Cross	2/5	10	III	3	3	1	Flt, ATG, MTX, MMF(1)
3	33M	ALL	FR	full	Schlag	3/3	20	III	3	4	0	MTX, MMF(1), Flt, ATG
4	37M	MDS	RA2B	full	Offspring	3/3	20	III	3	4	0	Flt, MMF(1), infliximab, ATG, pulic mPSL
5	25M	CML	R2aut(2B)*	full	Schlag	2/2	70	II	3	0	0	PSL(1), MMF
6	21F	NHL	CR2aut(2B)	full	Mobcr	2/5	30	II	3	0	0	MMF, infliximab
7	19M	HD	RR	full	Faktor	3/2	50	IV	4	0	0	MTX, ATG, infliximab
8	22M	ALL	R2L	full	Schlag	3/2	10	III	0	3	3	infliximab, ATG, pulic mPSL, MTX, tacrolimus
9	19F	CML	BC	full	Schlag	2/2	70	II	3	0	0	infliximab, ATG, pulic mPSL, MTX, MMF(1)
10	19M	SNCL	IF	full	Schlag	2/2	50	III	3	4	0	MTX, infliximab, pulic mPSL, ATG
10-2	15M	SNCL	IF	RIST	Mobcr	2/2	30	III	3	2	0	mPSL(1), infliximab, MMF, ATG
11	41F	LAHS	IF	full	Offspring	2/3	20	III	2	3	2	ATG, infliximab, MMF, pulic mPSL
12	21F	AML	R2aut(2B)	RIST	Faktor	3/3	20	III	2	2	2	infliximab, pulic mPSL, MMF, ATG
13	49M	CML	CP	RIST	Offspring	2/3	30	IV	4	2	0	ATG, MTX, infliximab, pulic mPSL
14	19F	ALL	R2L	full	Schlag	3/1	40	III	2	3	1	pulic mPSL, MMF, clonazepol, ATG
15	41F	ALL	R2aut(2B)	RIST	UCTB	4/2	40	III	3	3	0	clonazepol, MMF, pulic mPSL
16	31F	ALL	RR	full	Schlag	3/2	60	III	2	2	0	PSL(1), pulic mPSL, MTX

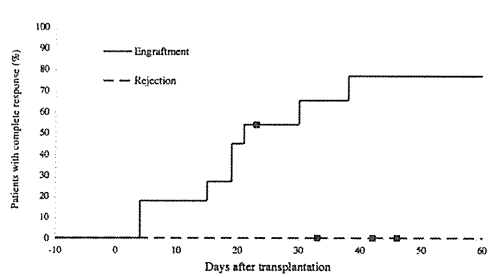
Table 2. Details of the rescue transplantation

No. transplantation	Invert donor + 2	Donor	HLA	Conditioning	Cell dose	Engraftment of rescue graft	Neurological recovery	GvGVHD effect	Cause of death					
					CD4 cells (CD3 cells x 10 ⁶ /kg) ± 10000	days	Neuro-2, 10 ⁴ , PLT-20x10 ⁹ /L (days)	survival (days)						
1	44	Schlag	F25	2/2	chemo	3.80	1.61	+	15	9	101	complete	+3304	-
2	40	Schlag	F22	0/0	chemo	6.60	5.81	NE		6	-	NA	10	TMA
3	63	Mobcr	F04	1/1	chemo	2.78	2.38	NE		-	-	NA	13	Renal failure
4	40	Offspring	16-12	3/3	chemo	16.50	4.19	+	20	10	-	partial	133	GVHD
5	40	Mobcr	F15	2/2	chemo+TBI*	3.90	2.50	+	34	not decreased	not decreased	complete	+2714	-
6	21F	Schlag	F23	1/0	chemo+TBI	2.20	6.71	+	29	30	36	complete	621	Cardiac failure
7	47	Mobcr	F45	2/2	chemo	3.80	3.57	-	26	-	partial	78	Pneumonia	
8	36	Mobcr	F47	3/3	chemo+TBI	6.20	2.18	+	11	30	-	partial	23	Pneumonia
9	23F	Mobcr	F148	2/3	chemo+TBI	4.51	2.06	+	15	not decreased	not decreased	complete	+1370	-
10-1	79	Mobcr	F151	2/2	chemo+TBI	2.80	2.12	-	not decreased	-	transient	142	-	
10-2	103	Mobcr	F151	2/2	chemo+TBI*	2.30	2.27	+	14	9	32	complete	+2086	-
11	63	Schlag	16-37	0/0	chemo	2.10	1.71	-	not decreased	not decreased	partial	33	NEC	
12	32	Mobcr	F151	3/0	chemo+TBI	2310	3.49	-	not decreased	-	partial	46	GVHD	
13	36	Offspring	16-22	2/3	chemo+TBI	7.18	3.22	+	32	8	9	complete	+1637	-
14	39	Schlag	F12	3/1	chemo+TBI	18.00	4.00	+	14	20	-	transient	72	ETP
15	49	Offspring	16-16	3/3	chemo	17.10	4.30	+	8	8	-	complete	163	Hepatic failure
16	79	Schlag	F17	3/2	chemo	18.00	2.66	+	107	not decreased	16	complete	+492	-

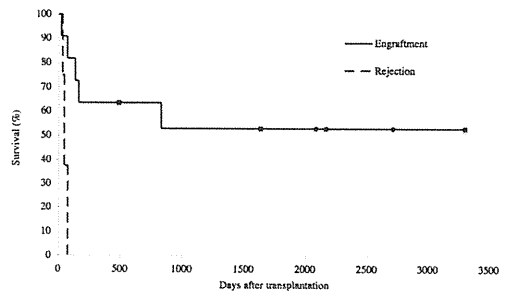
second graftが生着した患者におけるGVHDのstageの時間的変化



second graftの生着が及ぼすGVHD responseへの影響



Survival



T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較

分担研究者:一戸 辰夫^{1,2} 研究協力者:諫田 淳也^{1,3}

1 日本造血細胞移植学会「HLA と移植成績」ワーキンググループ

2 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

3 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

【緒言】 難治性造血器疾患に対して迅速な移植の実施を考慮する場合には、さい帯血と並び HLA 不適合血縁者は依然として重要な幹細胞ソースである。2001 年、玉木らは、国内で 1990 年から 1998 年までに実施された親から子に対する移植の後方視的な解析を行い、母親をドナーとする場合の移植成績が父親をドナーとする場合よりもすぐれている可能性を報告した(Tamaki S, et al. Bone Marrow Transplant 2001)。また、その後、イタリアのグループから、純化 CD34 陽性細胞を移植片に用いた HLA 不適合親子間移植においても、母親をドナーとする移植では、父親をドナーとする移植よりも再発率・移植後死亡率が低かったことが報告されている(Stern M, et al. Blood 2008)。これらの報告は、妊娠中に相互の同種抗原への曝露を経験している母子間の特殊な免疫環境が、母親をドナーとする移植における免疫学的合併症や原疾患再発のリスクに影響を与えていることを示唆するものと考えられる。本研究では、今後の HLA 不適合血縁ドナー選択の指針を得るため、さらに多数の移植例を対象として上記の先行研究で得られた知見を検証することを目的とする。

【方法】 TRUMP に登録が行われている HLA 不適合血縁者間移植で 1999 年から 2008 年までに移植が実施され、患者の母親あるいは父親がドナーとなっている例のうち、前処置に ATG など T 細胞除去を目的とする薬剤が使用された例や ex vivo T 細胞除去が用いられた例等を除いた 362 例を解析対象とした(表1)。主要エンドポイントは移植後3年目の時点における生存とし、母親をドナーとして実施された移植を基準とする場合の、父親をドナーとして実施された移植のあらゆる原因による移植後死亡に関する補正ハザード比を Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

【結果】 父親をドナーとする移植群(PD 群, n=126)では、母親をドナーとする移植群(MD 群, n=236) よりも、移植後の死亡リスクが有意に高かった(HR=1.36, 95%CI: 1.03-1.80, P=0.03)。HLA-A, -B, -DR の GVH 方向の不適合抗原数別に解析を行うと、GVH 方向に HLA の不適合が存在しないグループでは PD 群と MD 群の死亡リスクに有意差は認められなかったが、特に GVH 方向に不適合が存在するグループでは、MD 群の死亡リスクが低い傾向が見られた(表2)。

【考察】 今回の解析では、以前の玉木らの報告と同様に、MD 群の移植後生存率が PD 群を上回る傾向が確認された。今後、その要因として、GVHD・再発・治療関連死亡のいずれが寄与しているかについても検討を行っていく予定である。

【付記】 本研究は日本造血細胞移植学会・造血細胞登録一元管理委員会に設置されている「HLA と移植成績」ワーキンググループの研究課題として実施されているものである。

Patient Characteristics	Donor	
	Father (n=126)	Mother (n=236)
Age group, y (%)		
0-15	73 (58)	121 (51)
16 or older	53 (42)	115 (49)
Sex, no. (%)		
Male	59 (47)	98 (42)
Female	67 (53)	138 (59)
Diagnosis, no. (%)		
AML	46 (37)	108 (46)
ALL	66 (52)	99 (42)
CML	7 (6)	19 (8)
MDS	7 (6)	10 (4)
Disease status at transplantation, no. (%)		
Standard-risk	64 (51)	102 (43)
High-risk	60 (48)	127 (54)
Unknown	2 (2)	7 (3)
HLA mismatch in GVH vector, no. (%)		
0 antigen	22 (18)	23 (10)
1 antigen	80 (64)	122 (52)
2 or 3 antigens	24 (19)	91 (39)
Stem cell source, no. (%)		
Marrow	90 (71)	142 (60)
Peripheral blood	36 (29)	94 (40)
GVHD prophylaxis, no. (%)		
Cyclosporin-based	32 (25)	55 (23)
Tacrolimus-based	89 (71)	175 (74)
Others	5 (4)	6 (3)
Year of transplantation, y (%)		
1999-2004	55 (44)	127 (54)
2005-2009	71 (56)	109 (46)

表1: 症例背景

	HR (95% CI)	P
Overall survival: paternal donor vs maternal donor		
Zero mismatch at A, B, DR	1.17 (0.47-2.87)	0.737
1 antigen mismatch at A, B, DR	1.39 (0.96-2.02)	0.085
2 or 3 antigen mismatch at A, B, DR	2.02 (1.17-3.50)	0.012

表2: 全生存率に対する多変量解析 (GVH 方向の HLA 不適合抗原数別の補正ハザード比)

造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する研究

栗田 尚樹、千葉 滋 (筑波大学医学医療系血液内科)

HLA 半合致移植移植 (以下, ハプロ移植) は, HLA 合致血縁ドナーがいない場合やタイミングよく非血縁ドナーが得られない造血器疾患患者における有望な選択肢のひとつである. ハプロ移植では, 生着不全, 重篤な GVHD, 免疫再構築遅延による感染症の克服が課題であり, 種々の方法が試みられている. 近年, 移植後早期のシクロフォスファミド投与 (以下, 移植後 CY) を組み合わせたハプロ移植が試みられている. Luznik らは骨髄非破壊的前処置後に 68 名に対してこの方法を用いて移植を行なったところ, 重症 GVHD (III-IV) は 6%, TRM は 15%と許容範囲であったが, 生着不全が 13%に生じた (BMT, 2008). 一方, Bacigalupo らは骨髄破壊的前処置との組み合わせで 18 例に対して行ない, 全例で生着し (好中球生着中央値: 24 日), 重症 GVHD (III-IV) はなく, 1 年生存率も 60%と良好な成績であった (EHA 学会, 2011). すなわち, 骨髄破壊的前処置と移植後 CY を用いたハプロ移植は, (1) 移植した造血幹細胞への悪影響を生じない, (2) 生着不全を予防できる, (3) 重篤な GVHD を予防できる, (4) 移植後の免疫再構築に優れる, などの利点を有することが示唆されている. 2011 年 12 月に行なわれた米国血液学会でも, 類似の方法を用いた移植の良好な成績が報告されていた.

そこで今回われわれは, Bacigalupo らが用いている方法を, 我が国で施行しやすいように変更して実施することとした.

対象患者は, 同種造血幹細胞移植適応があり, 8/7 または 8/8 の HLA アレル一致の血縁および非血縁ドナーを有さず, 4/8-6/8 の HLA アレル一致の血縁ドナーを有する造血器腫瘍患者である. 幹細胞ソースは末梢血幹細胞, 骨髄のいずれも許容する. 前処置は, (1) 全身放射線照射 (12 Gy/6 Fr), リン酸フルダラビン (150 mg/m²) または (2) 静注ブスルファン (12.8 mg/kg), リン酸フルダラビン (150 mg/m²), 全身放射線照射 (2 Gy) のいずれかを症例および疾患背景により選択する. シクロフォスファミドを day 3 および day 5 に 50 mg/kg ずつ 2 日間投与することとし, 免疫抑制剤としてはシクロスポリン (day -1 から持続静注) および MMF (day -1 から day 30 まで) 2000 mg/日を用いる.

同方法により 1 名に対し移植を行ない, 良好な生着が得られた. 合同班会議では, この患者の治療経過を含めて発表する.

課題名 マウスモデルを使った HLA 不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討

研究分担研究者 前田嘉信 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 助教

A 研究目的

同種造血幹細胞移植は、白血病などの悪性疾患に対する根治的治療として確立しているが、致死合併症である移植片対宿主病 (GVHD) は今日なお克服すべき課題である。GVHD は急性 GVHD と移植後期に発症する慢性 GVHD に大別される。慢性 GVHD は急性 GVHD と発症時期が異なるだけでなく、その病態も異なると考えられている。急性 GVHD の基本的メカニズムは次第に明らかとなっており、急性 GVHD のエフェクター細胞が Th1 細胞であるのに対し、これまで慢性 GVHD については Th1/Th2 細胞で病態が十分に説明できていない。そこで我々は Th1、Th2 細胞に続く第三の免疫担当細胞である Th17 細胞の慢性 GVHD への関与を、マウスモデルを用いて明らかにする。また、Th1/Th17 の活性化と相反の関係にある制御性 T 細胞 (Treg) は減弱しており慢性 GVHD を十分に抑制できていないことを明らかにする。

B 研究方法

ドナーに B10.D2、ホストに BALB/c を使ったマウス慢性 GVHD モデルにおいて、IL-17 欠損マウスをドナーに用いて慢性 GVHD 発症が抑制されるかを検討する。次に Th17 細胞への分化を抑制するレチノイン酸を投与し GVHD の抑制、治療効果を明らかにする。また、マウス造血幹細胞移植モデルで、体内の新規 Treg による長期の免疫寛容再構築動態を検討し、m-TOR(mammalian target for rapamycin) 阻害剤による免疫寛容再構築効果を検討する。

C 結果

IL-17 欠損マウスによって慢性 GVHD は、組織学的、臨床的指標でコントロール群と比較し有意に抑制された。レチノイン酸を投与することにより慢性 GVHD が抑制され予防・治療効果を認め、Th17 細胞の慢性 GVHD への関与が明らかとなった。また、逆に慢性 GVHD 発症マウスは新規 Treg による長期の免疫寛容再構築が不十分であり、m-TOR 阻害剤は免疫寛容再構築を進め、慢性 GVHD の発症を抑えた。

D 考察

慢性 GVHD は新規 Treg による免疫寛容の再構築が不十分であることと合わせ Th17 細胞が増加する状態「Treg/Th17 バランスの崩れ」が発症に関与していることが示唆された。

E 結論

Treg/Th17 バランスの崩れが慢性 GVHD 発症に関与し、バランスを改善させ移植後の免疫寛容の誘導にはレチノイン酸と m-TOR 阻害剤が有効であると考えられた。

血縁者間 HLA 不適合移植に関する班会議＝神田班

ハプロ一致移植における T、NK 細胞による GVL 効果の検討
名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋義行

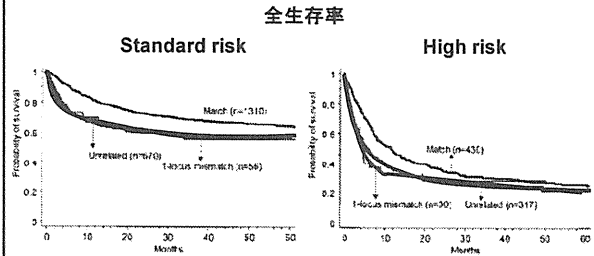
【目的】イタリアのグループおよび我々は HLA ハプロ一致移植後に、白血病細胞が不一致 HLA をハプロタイプロス(HLA-LOH)により不一致 HLA を標的とする CTL からエスケープし、その原因が 6 番染色体の Uniparental dysomy と報告した。AML においてはドナー由来のアロ反応性 NK 細胞が移植後再発を減少させ有意に生存率を上昇させるが、HLA 分子が NK 細胞の抑制性 KIR 受容体のリガンドそのものであり、HLA をロスした白血病に NK 細胞感受性の変化が起こるかどうかは重要である。【症例】12 歳女児、AML MO。寛解導入不能のため HLA ハプロ一致の父より緊急で血液幹細胞移植を実施し寛解が得られた。移植後 15 ヶ月後に再発しドナーリンパ球輸注(DLI)にて再寛解を得た。DLI 後 9 ヶ月間の寛解後に再再発した白血病細胞に HLA アレルの DNA タイピングで不一致 HLA のハプロタイプロスが確認され、SNP アレイによる解析で、6 番染色体短腕上の HLA 遺伝子領域に局限してドナー由来アレルの欠失と残存アレルの重複(Uniparental disomy)が見つかった。移植ドナー細胞より樹立した不一致 HLA 分子反応性 CTL クローンは初診時白血病細胞を傷害したが、HLA-LOH をおこした白血病は傷害できなかった。一方、ドナーから採取した NK 細胞は初診時白血病細胞に対し傷害活性を示さなかったが、HLA-LOH をおこした白血病細胞には強い傷害活性を示した。活性化 NK 細胞受容体である NKG2D リガンドを検査したところ、HLA-LOH をきたした白血病細胞でのみ発現が認められた。【結論】HLA ハプロ一致移植後の再発白血病に対して再発白血病細胞の HLA ロスの有無の検索はドナーリンパ球輸注が適応となるかどうかを決定するうえで重要である。またドナー NK 細胞による再発白血病に対する細胞障害試験、および NK 細胞受容体関連分子発現の検討は NK 細胞による GVL 効果の関与およびその機序の解明に有用と考えられる。

平成23年度 第2回 造血幹細胞移植 合同研究会
 ©東京医科歯科大学湯島キャンパス(2012年1月8日~9日)
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 神田班
 「HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」

HLA-1抗原不適合血縁者間移植の 前方視的試験の提案

自治医科大学附属
さいたま医療センター 血液科
諫田 淳也

HLA1抗原不適合血縁者 vs. HLA6/6抗原適合非血縁者



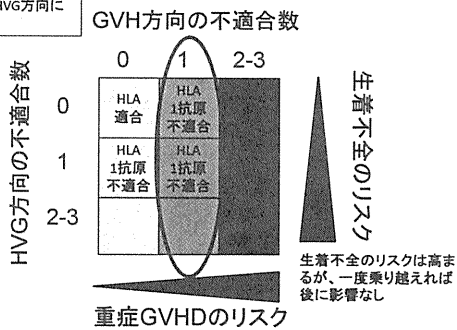
HLA 1抗原不適合血縁者間移植は、HLA-A、-B、-DR6抗原適合非血縁者間骨髄移植と比較して、スタンダードリスク群、ハイリスク群ともほぼ同等の生存率を示した。

→1抗原不適合血縁ドナーを選択する際の代表的なエビデンス
 ただし、8/8アレル適合非血縁者との比較はなされていない。

Kanda Y, et al. Blood 2003;12:1541-47

GVH方向およびHVG方向のHLA不適合抗原数

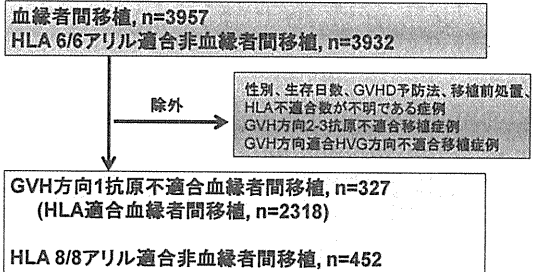
いわゆる“HLA1抗原不適合”
 →GVHあるいはHVG方向に
 1抗原不適合



GVH方向の不適合数が増えると重篤なGVHDが発症し致死的となる

Methods

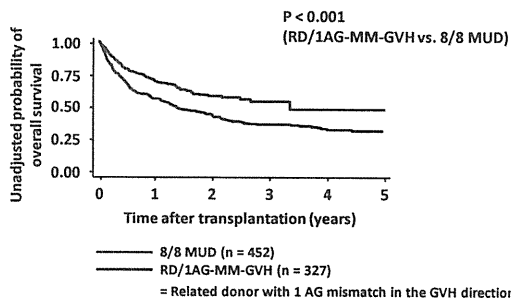
一元化登録事業データ(2001-2008)
 AML, ALL, CML, MDS



Kanda J, et al. Blood 2011, in Press

全生存率

(GVH方向1抗原不適合血縁者 vs. 8/8アレル適合非血縁者)

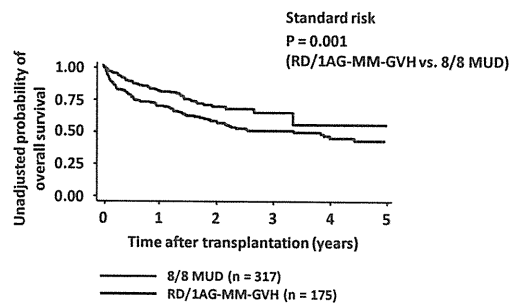


全生存率は、GVH方向1抗原不適合血縁者間移植群で有意に低下する。

P値: 多変量解析にて補正後の値
 Kanda J, et al. Blood 2011, in Press

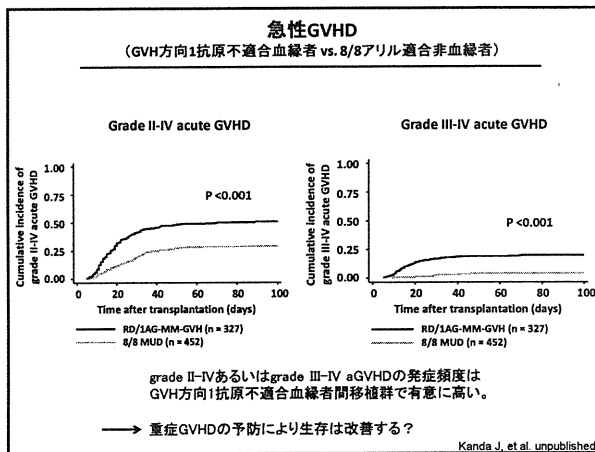
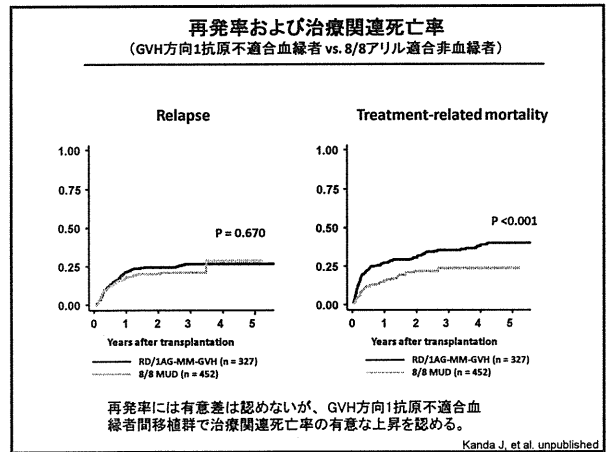
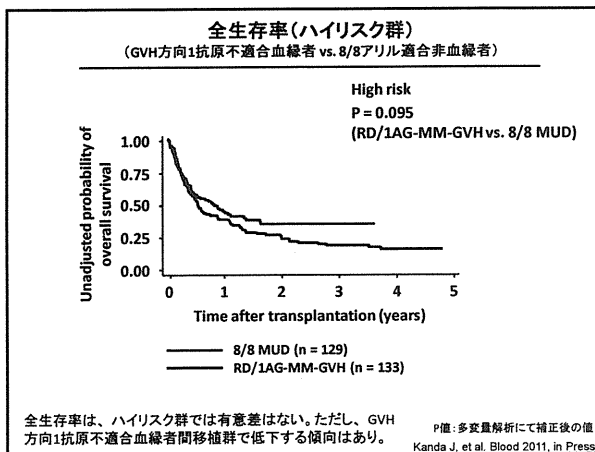
全生存率(スタンダードリスク群)

(GVH方向1抗原不適合血縁者 vs. 8/8アレル適合非血縁者)



全生存率は、スタンダードリスク群においても、GVH方向1抗原不適合血縁者間移植群で有意に低下する。

P値: 多変量解析にて補正後の値
 Kanda J, et al. Blood 2011, in Press



GVH方向1抗原不適合血縁者間移植

Source/Donor-WGとHLA-WGとの共同研究として臍帯血移植とGVH方向1抗原不適合血縁者間移植の移植成績を後方視的に検討

GVH方向1抗原不適合血縁者からの移植の対象症例を1998年から2009年までと拡大しており、症例数が327→525例と増加

↓

この比較研究のサブ解析として、GVH方向1抗原不適合血縁者間移植におけるリスク因子の見直し
重篤なGVHD、TRMの頻度の低下が生存率改善に寄与しそう?
ATGの使用は?

