

201126035A

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

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

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熱田 由子

平成 24 (2012) 年 3 月

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班 構成員

研究代表者	熱田由子	名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植情報管理・生物統計学寄附講座 講師
研究分担者	坂巻 壽	がん感染症センター都立駒込病院血液内科 副院長
	田渕 健	がん感染症センター都立駒込病院小児科 医長
	森島泰雄	愛知県がんセンター研究所疫学・予防部 研究員
	長村登紀子	東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部 講師
	神田善伸	自治医科大学、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授・科長
	宮村耕一	名古屋第一赤十字病院血液内科 部長
	村田 誠	名古屋大学医学部附属病院血液内科 講師
	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
	研究協力者	工藤寿子
高見昭良		金沢大学附属病院 血液内科
加藤剛二		名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科
田中淳司		北海道大学病院大学院医学研究科 血液内科
嶋田博之		慶應義塾大学病院 小児科
大橋一輝		がん感染症センター都立駒込病院 血液内科
渡邊健一郎		京都大学医学部附属病院 小児科
宮崎泰司		長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原爆・ヒバクシャ医療部門血液内科学研究分野
小林良二		札幌北楡病院小児科
鈴宮淳司		島根大学医学部附属病院血液内科
小島勢二		名古屋大学医学部附属病院小児科
山崎宏人		金沢大学医学部附属病院血液内科
宇都宮與		公益財団法人慈愛会今村病院分院血液内科
岡本真一郎		慶應義塾大学病院血液内科
井上雅美		大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
矢部普正		東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
福田隆浩		国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科
小寺良尚		愛知医科大学造血細胞移植振興寄附講座
一戸辰夫		佐賀大学医学部附属病院血液・腫瘍内科
鈴木律朗		名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植情報管理・生物統計学寄附講座
諫田淳也		自治医科大学附属さいたま医療センター
大島久美		聖路加国際病院血液腫瘍科
黒澤彩子		国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

目 次

I. 総括研究報告書

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	3
名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植情報管理・生物統計学	熱田由子

II. 分担研究報告書

成人領域の造血細胞移植研究データベース登録・追跡システムの構築	11
都立駒込病院 血液内科	坂巻 壽

小児科領域の造血幹細胞移植研究データベース登録・追及システムの構築	15
都立駒込病院 小児科	田渕 健

非血縁者間骨髄・末梢血移植の移植データ管理と組織適合性情報の解析	18
愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	森島泰雄

非血縁者間臍帯血移植の移植データ管理と一元化	21
東京大学医科学研究所 附属病院	長村登紀子

HLAの不適合と造血幹細胞移植研究のための研究データベースの構築と解析	24
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

代替ドナー・幹細胞研究のため研究データベースの構築と解析	26
名古屋第一赤十字病院 血液内科	宮村 耕一

Graft-versus-host disease 研究のための研究データベース構築と解析	33
名古屋大学医学部附属病院 血液内科	村田 誠

晩期合併症と quality of life 研究のための研究データベース構築と解析	36
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科	谷口 修一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
-------------------------------	----

IV. 参考文献	49
--------------------	----

I . 統括研究報告

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

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 名古屋大学大学院医学系研究科
造血細胞移植情報管理・生物統計学講師

研究要旨

本邦における造血細胞移植登録の一元化・電子化が2006年より実施され、本邦における造血細胞移植活動状況および移植成績情報が正確になり、この成果は患者・医療現場に還元されている。今後はこの移植基本データベースの質の向上と、登録研究の発展が課題である。本研究では、移植医療の登録研究方法論を技術的に分析し、登録研究の効率と質を上げ、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させることをその目的とした。現在の基本データベースから研究データベースへ発展させていくために、ワーキンググループ研究の活性化、二次調査研究の体制構築、第二世代 TRUMP の開発などをキーワードとして研究活動を行った。また、登録研究の活性化のためには統計解析の質の向上および効率化が不可欠であり、基本解析変数を作成できる共有スクリプトの開発を行った。

A. 研究目的

本邦における造血細胞移植登録の一元化・電子化が2006年より実施され、本邦における造血細胞移植活動状況および移植成績情報が正確になり、この成果は患者・医療現場に還元されている。5万件を超える造血幹細胞移植の情報がこの一元化データベース内にあるが、これを集計・解析し、移植医療に生かすことのできる情報として発信するためには、データ管理・統計解析の知識が必要のみならず、多大な労力を要する。また、現在の調査項目はいわゆる「基本項目」であり、移植医療の状況把握や大まかな移植成績の検討には足りるが詳細な検討が必要な研究を実施する場合には不十分である。本研究では、移植医療の登録研究方法論を技術的に分析し、登録研究の効率と質を上げ、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させることがその目的である。本研究により本邦の造血細胞移植臨床研究が発展し、欧米並の造血細胞移植グループとの連携した国際共同研究の活性化も期待できる。

A. 研究方法

B-1. 研究データベースの構築と解析（ワーキンググループでの研究）

国内のテーマごと研究グループ（ワーキンググループ）を組織し、現在の収集項目で解析を開始すると同時に、研究データベース項目の検討を行った。さらに、データベース上の重要項目の欠損割合を踏まえた、データクリーニングを実施した。本研究は研究代表者が事務局を務め、分担研究者坂巻壽が委員長を務める日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会との連携のもと実施した。研究代表者は以下の研究全てに関わった。

●研究項目の追加

約100項目の調査項目を、研究項目として追加した。そのうち、約80%は疾患情報に関する研究項目である。（研究協力者：工藤、高見、加藤、田中、宇都宮、矢部）移植後の晩期障害としての性腺機能障害およびホルモン補充治療に関する項目も追加された（分担研究者：谷口）。GVHD 予防薬に関する項目の修正がなされた（分担研究者：村田）

●二次調査研究体制の構築

TRUMP にある項目は限られており、個別の研究計画の際に TRUMP にない項目の調査（二次調査）を必要とするものの要望が挙げられた。二次調査実施体制

は中央（データセンター）レベルでも、またサイト（移植施設）レベルでも整っていない。この実施方法を検討した（分担研究者：坂巻、田淵）

●解析データセットの質の向上に関する研究

研究重要項目である Human leucocyte antigen (HLA) の入力不備や誤入力などを確認し、修正するスクリプトを作成した（分担研究者：神田）

非血縁者間骨髄移植ドナー・患者の HLA に関して、研究用に再タイピングされた情報の照合を行い、研究目的の解析データセットへの反映を実施した（分担研究者：森島）

非血縁者間臍帯血移植ドナー・患者の HLA 情報、凍結時細胞数情報に関して、各さい帯血バンクで管理されている情報の確認を行い、研究目的の解析データセットへの反映を実施した（分担研究者：長村）

●ワーキンググループでの後方視的研究の実施

テーマごと研究グループ（ワーキンググループ）における後方視的観察研究の活性化のために、ワーキンググループ会議支援、個々の研究レベルでのサポート、などを実施してきた。（分担研究者：坂巻、田淵、研究協力者：鈴木）

B-2. 第二世代 TRUMP の開発（長期フォローアップシステムとリレーショナルデータベースシステムの確立）

長期予後研究に要求されるデータの質を確保できるシステムを開発する。第一世代造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) (2006 年から運用開始) は、施設内のコンピューターで管理されるコンピューターベースのプログラムであるために、中央から施設内データに直接アクセスすることが出来ない。調査項目の一部は、さい帯血バンクや骨髄移植推進財団（骨髄バンク）で質の高い正確な情報を持っているため、中央からも同時アクセス可能なデータベース構築が必要である。これを第二世代 TRUMP として開発を開始した。

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムの構想を数通り準備し、シミュレーションを実施した。（分担研究者：坂巻、田淵）

B-3. データ管理・統計解析の効率化研究

統計解析に適したデータ構造書を作成し、統計解析を実施するために研究者もしくは統計解析担当者が共通で使用できる解析スクリプト（解析プログラム）を作成した。

造血細胞移植症例の生存解析においては、競合リスク因子を加味した解析、あるいは時間依存変数を用いた解析など特殊な解析手法が要求される。これらの解析が可能で、かつ解析スクリプトの共有が行いやすい統計ソフトウェアとして、Stata (StataCorp LP, Texas, USA) および R (フリーソフトウェア) を選択した。ワーキンググループ研究者への Stata の共同購入を実施した。巻末に Stata 使用者リストを添付する。

造血細胞移植の生存解析で用いられる患者基本変数、疾患変数、アウトカム変数の構造書を作成し、構造書に基づいた解析スクリプトを作成した。（研究代表者：熱田、分担研究者：神田、研究協力者：諫田、倉田）

B-4. 移植後長期生存者の quality of life (QOL) に関する研究

造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を小児、成人それぞれで横断的に調査する研究を計画した（分担研究者：谷口）

B-5. 海外登録機関との連携に関する研究

北米を中心とする登録機関である Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR), 欧州を中心とする登録機関である European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), アジア太平洋を中心とする Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT) との連携、共同研究を可能とし、活性化する体制の構築に関する研究を行った。（研究代表者：熱田）

B. 研究結果

C-1. 研究データベースの構築と解析（ワーキンググループでの研究）

●研究項目の追加/解析データセットの質の向上
研究項目として、約 100 項目の追加がなされ、また、研究のための解析データセット内の HLA データ、細胞数データなどの重要なデータの質の向上が実現した。

●二次調査研究体制の構築

調査対象症例数が多い場合、調査協力施設の負担とのバランスが難しい課題となる。対象症例数が多いもの（100例を超える場合）について、来年度実施する二次調査研究は2研究までとし、これは希望研究者によるプレゼンテーションを日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員による評価を行い、決められた。二次調査研究は、各移植施設内の TRUMP に登録されている患者を対象とし、患者匿名番号である一元管理番号を用いた調査とする。調査形態は、Web 登録を準備することとなった。

●ワーキンググループでの後方視的研究の実施

2011年12月末までに日本造血細胞移植学会造血細胞移植一元管理委員会で施行することを承認された後方視的観察研究は108件である。2011年12月までの学会発表は19件であり、2012年2月に行われた日本造血細胞移植学会への演題登録は22件行われた。全てのワーキンググループの2011年活動報告書を巻末に添付する（参考文書1、日本造血細胞移植学会平成23年度全国調査報告書より）

C-2. 第二世代 TRUMP の開発（長期フォローアップシステムとリレーショナルデータベースシステムの確立）

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムとしての、第二世代 TRUMP の構想およびシミュレーションが実施された。

C-3. データ管理・統計解析の効率化研究

造血細胞移植の生存解析で用いられる患者基本変数、疾患変数、アウトカム変数の構造書、および構造書に基づいた解析スクリプトが作成された。解析は補助するための解説書を作成した。変数構造書以外は、統計ソフト Stata および R (EZR) のそれぞれに対応し、作成変数が一致することも確認した。変数構造書、解析スクリプトサンプル (Stata version)、解説書 (Stata version) を参考資料として巻末に添付する（参考資料2）。これら文書は、最新バージョンが常にダウンロードできるよう、日本造血細胞移植学会会員用ホームページに掲載した。

C-4. 移植後長期生存者の quality of life (QOL)

に関する研究

造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を小児、成人それぞれで横断的に調査する研究計画書がほぼ完成した。

C-5. 海外登録機関との連携に関する研究

CIBMTR の International Studies Working Committee との共同研究が一つ開始した。(研究協力者：木村、鋳塚)

D. 考察

移植医療の登録研究方法論を技術的に分析することにより、登録研究の効率と質を統計解析の効率と質を含めて向上し、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させつつあると考える。このような臨床研究においては、医学の知識、経験のみでは研究の発展は困難であり、データ管理、生物統計学、システム工学、それぞれの領域の専門知識および専門家によるチームワークが極めて重要である。

E. 結論

移植医療の登録研究方法論を技術的に分析することにより、登録研究の効率と質を統計解析の効率と質を含めて向上し、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させつつあり、さらにこの研究登録データベースを利用する研究組織の活性化および生産性の向上に貢献している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y. and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network: Comparison of unrelated cord blood transplantation and

HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 (in press)

- ② Kanda J., Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K., Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y. and Kanda Y.: Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. *Blood* 2012 (in press)
- ③ Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y., Kawase T, Ito YM, Yamashita T, Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshida F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M. Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2011;94:463-71
- ④ Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Atsuta Y., Sakamaki H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis. *Leukemia.* in press
- ⑤ Morio T, Atsuta Y., Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara T, Kato S; Japanese Cord Blood Bank Network. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol.* 2011;154:363-72
- ⑥ 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, 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;22:1865-71.
- ⑦ 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, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia.* 2011;25:259-65.
- ⑧ 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, Suzuki R. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* 2011;93:523-31
- ⑨ Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y., Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* in press.
2. 学会発表
- ① Stem cell source selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors; focused on comparison between cord blood and bone marrow The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society

of Hematology, JSH-EHA Joint Symposium, Stem Cell Source, October 15, 2011

- ② 急性骨髄性白血病予後中間群に対する第一寛解期での同種造血幹細胞移植 今橋伸彦、鈴木律朗、福田隆浩、垣花和彦、金森平和、衛藤徹也、森 毅彦、小林直樹、岩戸康治、佐倉 徹、池亀和博、黒川峰夫、近藤忠一、飯田浩充、坂卷 壽、田中淳司、河 敬世、森島泰雄、熱田由子、宮村耕一 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ③ 急性骨髄性白血病に対する血縁者間同種造血幹細胞移植の再発リスク因子の解析—日本造血細胞移植学会 AML Working Group— 矢野真吾、横山洋紀、西村理明、福田隆浩、小川啓恭、大橋一輝、金森平和、田中淳司、坂卷 壽、熱田由子、高見昭良 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ④ TRUMP データに基づく同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎の症例対照研究 仲宗根秀樹、諫田淳也、吾郷浩厚、福田隆浩、中根孝彦、小林 武、谷口修一、森島泰雄、長村登紀子、坂卷 壽、熱田由子、村田 誠 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑤ Grade II 以上の急性 GVHD に対する治療成績：TRUMP データを用いた解析 村田 誠、仲宗根秀樹、諫田淳也、中根孝彦、古川達雄、福田隆浩、谷口修一、森 毅彦、衛藤徹也、森島泰雄、長村登紀子、矢部普正、熱田由子、鈴木律朗、坂卷 壽 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑥ 一元化データを用いた稀な病型に対する造血幹細胞移植の解析；AML-M6/M7 の治療成績 石山 謙、高見昭良、衛藤徹也、大橋一輝、金森平和、谷口修一、宮村耕一、矢部普正、森島泰雄、長村登紀子、熱田由子、坂卷 壽 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑦ TRUMP 登録された Fanconi 貧血に対する造血細胞移植の検討 矢部はるみ、高橋義行、稲垣二郎、康 勝好、遠藤幹也、河 敬世、加藤剛二、坂卷 壽、熱田由子、矢部普正 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑧ 小児急性骨髄性白血病の非寛解期の造血細胞移植術の成績と予後因子の検討 岡本康裕、石田宏之、田渕 健、富澤大輔、多賀 崇、工藤

寿子、井上雅美、稲垣二郎、加藤剛二、康 勝好、矢部普正、坂卷 壽、河 敬世、熱田由子 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

- ⑨ 小児若年者治療関連骨髄異形成症候群 (t-MDS) /急性骨髄性白血病 (t-AML) に対する造血幹細胞移植治療の検討 小嶋靖子、渡邊健一郎、田渕 健、真部 淳、稲垣二郎、落合秀匡、足立壮一、気賀沢寿人、小池和俊、矢部普正、河 敬世、加藤剛二、坂卷 壽、熱田由子、工藤寿子 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑩ 小児慢性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植 273 例の治療成績の解析 村松秀樹、熱田由子、谷澤昭彦、安井昌博、稲垣二郎、井上雅美、小川 淳、加藤剛二、矢部普正、河 敬世、坂卷 壽、嶋田博之 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑪ 小児 AML に対する自家造血細胞移植 坂口大俊、長谷川大一郎、田渕 健、村松秀樹、加藤剛二、康 勝好、後藤裕明、稲垣二郎、矢部普正、足立壮一、坂卷 壽、熱田由子、工藤寿子 第34回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

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

分担研究課題：成人領域の造血細胞移植研究データベース登録・追跡システムの構築

分担研究者 坂巻 壽 都立駒込病院 血液内科 副院長

研究要旨

造血細胞移植一元化登録データを用いた研究が発展する基盤を整備することを目的として、テーマごとのワーキンググループの効果的組織、調査項目の再検討、現データベースの発展に関する検討および遂行を実施した。本研究により、TRUMP データを用いたワーキンググループの後方視的観察研究としては、100 件を超える研究計画が提出され、遂行されている。ワーキンググループの効果的な組織により、登録データを用いた後方視的観察研究の活性化が認められた。TRUMP 調査項目は限られており、現調査項目で行いうる後方視的観察研究の数は限られている。今後も継続して登録研究が発展し、臨床現場における疑問に対する研究や臨床試験の土台となるデータを作り続けられる体制の構築には、本研究の継続および発展が不可欠と考える。

A. 研究目的

造血細胞移植一元化登録データを用いた研究が発展する基盤を整えて行くことが、本研究班の目的であるが、成人データベースでの特徴を踏まえつつ、登録施設の現状を理解し、その側面から基盤整備を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

1. ワーキンググループ研究の活性化

国内のテーマごと研究グループ（ワーキンググループ）を組織し、現在の収集項目で解析を開始すると同時に、研究データベース項目の検討を行った。さらに、データベース上の重要項目の欠損割合を踏まえた、データクリーニングを実施した。分担研究者が委員長を務める日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会との連携のもと実施した。

●研究項目の追加

約 100 項目の調査項目を、研究項目として追加した。登録施設の負担を考慮し、調査項目の追加を必要最低限に抑えられるような調整を実施した。

●二次調査研究体制の構築

TRUMP にある項目は限られており、個別の研究計画の際に TRUMP にない項目の調査（二次調査）

を必要とするものの要望が挙げられた。二次調査実施体制は中央（データセンター）レベルでも、またサイト（移植施設）レベルでも整っていない。この実施方法を検討した。実施に関しては、登録施設の負担を考慮し、2012 年度に 2 研究実施することとした。実施研究に関しては、公平性を重視し、希望者によるプレゼンテーションの機会を設けた上で、造血細胞移植登録一元管理委員が採点を実施し、その平均点の優劣で決めるという方法を用いた。

●ワーキンググループでの後方視的研究の実施

テーマごと研究グループ（ワーキンググループ）における後方視的観察研究の活性化のために、ワーキンググループ会議支援、個々の研究レベルでのサポート、などを実施してきた。（

2. 第二世代 TRUMP の開発

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムの構想を数通り準備し、シミュレーションを実施した。

C. 研究結果

1. ワーキンググループでの研究

研究項目が約 100 項目追加され、2012 年度に実施する 2 件の二次調査研究の選定を行った。TRUMP データを用いたワーキンググループの後方視的観察研究としては、2011 年度末までに 108 件の研究が遂行中である。

2. 第二世代 TRUMP の開発

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムとしての、第二世代 TRUMP の構想およびシミュレーションが実施された。

D. 考察

ワーキンググループの効果的な組織により、登録データを用いた後方視的観察研究の活性化が認められた。TRUMP 調査項目は限られており、現調査項目で行いうる後方視的観察研究の数は限られている。今後も継続して登録研究が発展し、臨床現場における疑問に対する研究や臨床試験の土台となるデータを作り続けられる体制の構築には、本研究の継続および発展が不可欠と考える。

E. 結論

本研究は、登録データを用いた後方視的観察研究の活性化に寄与している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Koderu Y. and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network: Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2012 (in press)
- ② Kanda J., Saji H, Fukuda T, Kobayashi T,

Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K., Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y. and Kanda Y.: Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. Blood 2012 (in press)

- ③ Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Koderu Y. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. Blood. [Evaluation Studies]. 2011 Sep 15;118(11):3186-90.
- ④ Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H. Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK. 2011 Dec 9.
- ⑤ Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Atsuta Y, Sakamaki H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK. 2011 Aug 26.
- ⑥ Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S,

Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S. Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011 Oct 18.

2. 学会発表

- ① 急性骨髄性白血病予後中間群に対する第一寛解期での同種造血幹細胞移植 今橋伸彦、鈴木律朗、福田隆浩、垣花和彦、金森平和、衛藤徹也、森 毅彦、小林直樹、岩戸康治、佐倉 徹、池亀和博、黒川峰夫、近藤忠一、飯田浩充、坂巻 壽、田中淳司、河 敬世、森島泰雄、熱田由子、宮村耕一 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ② 急性骨髄性白血病に対する血縁者間同種造血幹細胞移植の再発リスク因子の解析—日本造血細胞移植学会 AML Working Group— 矢野真吾、横山洋紀、西村理明、福田隆浩、小川啓恭、大橋一輝、金森平和、田中淳司、坂巻 壽、熱田由子、高見昭良 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ③ TRUMP データに基づく同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎の症例対照研究 仲宗根秀樹、諫田淳也、吾郷浩厚、福田隆浩、中根孝彦、小林 武、谷口修一、森島泰雄、長村登紀子、坂巻 壽、熱田由子、村田 誠 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ④ Grade II 以上の急性 GVHD に対する治療成績:TRUMP データを用いた解析 村田 誠、仲宗根秀樹、諫田淳也、中根孝彦、古川達雄、福田隆浩、谷口修一、森 毅彦、衛藤徹也、森島泰雄、長村登紀子、矢部普正、熱田由子、鈴木律朗、坂巻 壽 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑤ 一元化データを用いた稀な病型に対する造血幹細胞移植の解析; AML-M6/M7 の治療成績 石山 謙、高見昭良、衛藤徹也、大橋一輝、金森平和、谷口修一、宮村耕一、矢部普正、森島泰雄、長村登紀子、熱田由子、坂巻 壽 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑥ HCT-CI を用いた同種造血幹細胞移植後の予後予測: JSHCT ワーキンググループ 横山洋紀、西村理明、谷口修一、坂巻 壽、大橋一輝、小川啓恭、森島泰雄、長村登紀子、鈴木律朗、福田隆浩 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑦ 同種造血幹細胞移植後合併症と長期予後に与える HCV 陽性の影響 仲宗根秀樹、薬師神公和、黒澤彩子、小川啓恭、大橋一輝、衛藤徹也、坂巻 壽、森島泰雄、長村登紀子、鈴木律朗、村田誠、谷口修一、福田隆浩 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑧ TRUMP 登録された Fanconi 貧血に対する造血細胞移植の検討 矢部はるみ、高橋義行、稲垣二郎、康 勝好、遠藤幹也、河 敬世、加藤剛二、坂巻 壽、熱田由子、矢部普正 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑨ 小児急性骨髄性白血病の非寛解期の造血細胞移植術の成績と予後因子の検討 岡本康裕、石田宏之、田渕 健、富澤大輔、多賀 崇、工藤寿子、井上雅美、稲垣二郎、加藤剛二、康 勝好、矢部普正、坂巻 壽、河 敬世、熱田由子 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑩ 小児若年者治療関連骨髄異形成症候群 (t-MDS) /急性骨髄性白血病 (t-AML) に対する造血幹細胞移植治療の検討 小嶋靖子、渡邊健一郎、田渕 健、真部 淳、稲垣二郎、落合秀匡、足立壮一、気賀沢寿人、小池和俊、矢部普正、河 敬世、加藤剛二、坂巻 壽、熱田由子、工藤寿子 第34回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑪ 小児慢性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植 273 例の治療成績の解析 村松秀樹、熱田由子、谷澤昭彦、安井昌博、稲垣二郎、井上雅美、小川 淳、加藤剛二、矢部普正、

河 敬世、坂巻 壽、嶋田博之 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

- ⑫ 同種造血幹細胞移植後の再発小児急性リンパ性白血病に対する再移植の適応 加藤元博、堀越泰雄、長谷川大一郎、岡本康裕、高橋義行、康 勝好、井上雅美、滝田順子、矢部普正、河 敬世、坂巻 壽、鈴木律朗、加藤剛二 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑬ 小児急性リンパ性白血病第二寛解期における前処置の影響 石田宏之、長谷川大一郎、鈴木信寛、加藤元博、岡本康裕、稲垣二郎、康 勝好、小池和俊、矢部普正、河 敬世、坂巻 壽、鈴木律朗、加藤剛二 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑭ 小児急性リンパ性白血病の非寛解期の造血細胞移植術の成績と予後因子の検討 岡本康裕、加藤剛二、加藤元博、石田宏之、長谷川大一郎、高橋義行、井上雅美、稲垣二郎、遠藤幹也、矢部普正、河 敬世、坂巻 壽、鈴木律朗 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑮ 悪性リンパ腫自家移植後再発に対する同種移植の有効性の検討—Adult Lymphoma WG による一元化データ解析— 吾郷浩厚、加藤光次、名和由一郎、加藤晴美、鈴宮淳司、福田隆浩、谷口修一、小川啓恭、衛藤徹也、鈴木律朗、長村登紀子、森島泰雄、坂巻 壽 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑯ 機能分析による CTC (Clinical Transplant Coordinator) の役割の明確化 金本美代子、田原眞由美、垣花和彦、小林 武、大橋一輝、奥山美樹、山下卓也、秋山秀樹、坂巻 壽 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑰ 小児 AML に対する自家造血細胞移植 坂口大俊、長谷川大一郎、田淵 健、村松秀城、加藤剛二、康 勝好、後藤裕明、稲垣二郎、矢部普正、足立壮一、坂巻 壽、熱田由子、工藤寿子 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2
- ⑱ 本邦における血栓性微小血管症—一元化デ

ータを用いた検討— 名和由一郎、西田徹也、鈴木律朗、松本公一、太田秀一、大橋一輝、森 穀彦、谷口修一、井上雅美、加藤剛二、矢部普正、森島泰雄、坂巻 壽、福田隆浩 第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究報告書

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

分担研究課題：小児科領域の造血幹細胞移植研究データベース登録・追及システムの構築

分担研究者 田淵 健 都立駒込病院 小児科

研究要旨

本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させるために、第二世代 TRUMP の開発を中心に携わった。現在の造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) の利点・欠点を踏まえ、研究登録データベースとして発展していくための第二世代 TRUMP の構想およびシミュレーションを実施した。

現 TRUMP はインターネットに接続されていない施設内に設置されたコンピューター内で運用するソフトウェアである。この運用方法の場合、施設内では患者個人情報も含めた管理が可能である点を含めメリットも存在するが、一方において limitation も問題としてあがってきている。これらの問題点を整理し、問題を克服すると同時に現在の利点を出来る限り残したシステムが可能かどうかの検討を実施した。

A. 研究目的

造血細胞移植一元化登録データを用いた研究が発展する基盤を整えて行くことが、本研究班の目的であるが、小児データベースを管理してきた経験を踏まえ、小児患者情報での特徴を踏まえつつ、登録施設の現状を理解し、その側面から基盤整備を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

1. 第二世代 TRUMP の開発

第一世代造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) (2006 年から運用開始) は、施設内のコンピューターで管理されるデータベースのプログラムであるために、中央から施設内データに直接アクセスすることが出来ない。調査項目の一部は、さい帯血バンクや骨髄移植推進財団 (骨髄バンク) で質の高い正確な情報を持っているため、中央からも同時アクセス可能なデータベース構築が必要である。これらの問題点を克服するためには、現システムから大幅な変更が必要のため、第二世代 TRUMP と位置づけ、長期予後研究に要求されるデータの質を確保できるシステム

を開発する。

2. 二次調査研究体制の構築

TRUMP にある項目は限られており、個別の研究計画の際に TRUMP がない項目の調査 (二次調査) を必要とするものの要望が挙げられた。二次調査実施体制は中央 (データセンター) レベルでも、またサイト (移植施設) レベルでも整っていない。この実施方法を検討した。

C. 研究結果

1. 第二世代 TRUMP の開発

現 TRUMP はインターネットに接続されていない施設内に設置されたコンピューター内で運用するソフトウェアである。この運用方法の場合、施設内では患者個人情報も含めた管理が可能である点、あるいはコンピューターの性能次第で、比較的早い動作で動く点、施設内で最新データが常に存在するため、施設内で学会発表や論文作成のために用いる移植データベースとしても使用出来る点などのメリットが存在する。一方、2006 年度から 5 年間の運用を経て、上記システムを採用していることからの limitation も問題としてあが

ってきている。これらの問題点を整理し、問題を克服すると同時に現在の利点を出来る限り残したシステムが可能かどうかの検討を実施した。

以下に問題点を列挙する。

*施設内でのデータ管理が必ずしも最善ではないという点：コンピューターの故障を含め、データの復旧の依頼は年間10件から20件ほどである。その中には、医師の移動により、前任者の管理していたデータベースにアクセスができない、あるいはデータベースの所在が不明となった、なども含まれていた。

*HLA, 細胞数など、非血縁者間移植において骨髓移植推進財団や臍帯血バンクが通知する情報を医師が手入力した場合に入力誤りが多く認められている：移植施設内でのみ入力が可能であるため、上記情報に関して骨髓移植推進財団や臍帯血バンクが直接入力できるようなシステムが必要である。

*項目管理を含め、登録施設内でのTRUMPソフトウェアのバージョンアップを経る必要がある：入力、データの修正を含め、全てにおいて登録施設内で担当者が動く必要があり、動いていただくまで督促などをし続けなければならない、という問題点がある。Webデータベースであれば項目追加やバージョンアップは中央で一括で実行できる。Webを基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムとしての、第二世代TRUMPの構想およびシミュレーションを実施した。

2. 二次調査研究体制の構築

調査対象症例数が多い場合、調査協力施設の負担とのバランスが難しい課題となる。対象症例数が多いもの(100例を超える場合)について、来年度実施する二次調査研究は2研究までとし、これは希望研究者によるプレゼンテーションを日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員による評価を行い、決められた。二次調査研究は、各移植施設内のTRUMPに登録されている患者を対象とし、患者匿名番号である一元管理番号を用いた調査とする。

D. 考察

登録施設は成人施設約200施設、小児施設約100施設である。動作環境や要求、造血幹細胞移植の実施数を含め、多様性に富む登録施設全てにおいて運用が可能であるシステムの構築は容易ではないが、第二世代TRUMPの開発は、登録研究を含む登録の発展に極めて重要な位置づけを占めていると考える。

E. 結論

第二代TRUMPの開発は登録研究の発展に必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Naoko Tsuji, Naoko Kakee, Yasushi Ishida, Keiko Asami, Ken Tabuchi, Hisaya Nakadate, Tsuyako Iwai, Miho Maeda, Jun Okamura, Takuro Kazama, Yoko Terao, Wataru Ohyama, Yuki Yuza, Takashi Kaneko, Atsushi Manabe, Kyoko Kobayashi, Kiyoko Kamibeppu and Eisuke Matsushima. Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module.
- ② Tsuji N, Kakee N, Ishida Y, Asami K, Tabuchi K, Nakadate H, Iwai T, Maeda M, Okamura J, Kazama T, Terao Y, Ohyama W, Yuza Y, Kaneko T, Manabe A, Kobayashi K, Kamibeppu K, Matsushima E. Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module. Health Qual Life Outcomes. 2011 Apr 10;9:22.
- ③ Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: A nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Oct 28. doi: 10.1002/pbc.23384. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- ① 小児血液腫瘍疾患・造血幹細胞移植患者の QOL
に関する後方視的研究 田渕健 かながわ県立
小児医療基金研究発表会 神奈川 2012. 12. 7

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

分担研究課題：非血縁者間骨髄・末梢血移植の移植データ管理と組織適合性情報の解析

研究分担者 森島泰雄（愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 研究員）

研究要旨

同種造血幹細胞移植においては患者とドナーの組織適合性、とくにヒト主要組織適合性抗原である HLA の適合が重要であることが示されている。血縁者間（同胞間）移植では両親からの HLA の遺伝により、4 分の 1 の確率で HLA 領域の適合したドナーが得られるが、非血縁者間移植では原則として HLA-A, B, C, DR 抗原の適合を原則とするが、適合する確率は低く、患者とドナーの HLA 抗原の遺伝子型を後方視的に同定することが、移植データベースに基づき移植成績を解析するためには不可欠である。一元化登録がなされた非血縁者間造血幹細胞移植症例において患者とドナーの HLA 遺伝子型データを補完することにより、登録データベースの充実を図った。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植においては患者とドナーの組織適合性、とくにヒト主要組織適合性抗原である HLA の適合が重要であることが示されている。血縁者間（同胞間）移植では両親からの HLA の遺伝により、4 分の 1 の確立で HLA 領域の適合したドナーが得られるが、非血縁者間移植では適合するとは限らない。日本骨髄バンク（JMDP）を介した非血縁者間移植では HLA クラス I 抗原の遺伝子型適合が重要であることが報告されている。非血縁者間骨髄移植において主治医から一元化データベースに報告された HLA 型は患者登録時に実施された情報に基づくもので、ドナーと患者の HLA 遺伝子型のデータを欠いているものも多い。そこで、JMDP においてレトロスペクティブに解析されたドナーと患者の HLA 遺伝子型を挿入することにより一元化データベースの充実を図ることを目的とした。

B. 研究方法

JMDP と関連厚生労働科学研究班において保存された検体を用いて後方視的に蛍光ビーズ法（SSOP 法）により検査され、日本人に高頻度に認められる遺伝子型（高頻度アリル）として HLA 型が同定されたもので、SBT 法との比較で日本人においては 99.9% 以上の確率で一致する HLA 型（高頻度アリル）を用いた。

HLA 座は患者とドナーの登録とその後のコーディネートで実施されている HLA 型を補完する HLA-A, B, C ならびに HLA-DRB1 とした。わが国における日本人間の非血縁者間骨髄移植の患者と HLA 適合度を HLA 血清型と HLA 遺伝子型別に解析した。

C. 研究結果

JMDP を介して実施された 6642 ペアの HLA 型を一元化データファイルに統合可能であった。

患者とドナーの HLA 適合度を表（添付資料）に示した。JMDP では HLA-A, B, C, DR の血清型の適合を原則としており、HLA-A, B, 血清型不適合症例は 1% 以下と極めて少なく、HLA-DR 血清型不適合は 6.85% に見られた。一方、HLA-C 型の不適合は 31.8% に認められた。HLA 遺伝子型の不適合は HLA-A で 15.0%、HLA-B で 7.2%、HLA-C で 33.3%、HLA-DRB1 で 26.7% あり、HLA-A, B, DRB1 では HLA 血清型が適合していてもその遺伝子型が不適合な症例が 10-20% 認められた。HLA-C は遺伝子型不適合症例が 33.3% 認められ、この中には血清型不適合症例が半数近くを占めていた。

D. 考察

非血縁者間骨髄移植において HLA 遺伝子型が不適合な症例が一定の割合で存在し、その適合度が移植成績に影響を及ぼして

いることが明らかにされており、移植データベースの基本情報として重要であることを確認した。今後も、移植法、GVHD 予防法等の変遷による HLA の不適合移植の増加や HLA バリアーの変化に対応するために HLA 遺伝子型の情報は不可欠なものと考えられた。さらに、臍帯血移植や最近開始された非血縁者間末梢血造血幹細胞移植のデータベースとして正確な HLA 情報が集積されることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S; for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
- ② Kanda J, Hishizawa M, 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. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood*. 2012 Jan 10. [Epub ahead of print]
- ③ Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2011 Oct 31. [Epub ahead of print]
- ④ Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, Yamashita T, Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshiba F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M. Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2011 Nov;94(5):463-71. Epub 2011 Nov 1.
- ⑤ Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One*. 2011;6(10):e26229. Epub 2011 Oct 20.
- ⑥ Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, Kato M, Sanada M, Morishima Y, Hosokawa K, Sasaki Y, Ohtake S, Ogawa S, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011 Dec 15;118(25):6601-9.
- ⑦ Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One*. 2011;6(8):e23827.
- ⑧ Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor

b

- ⑨ one marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood*. 2011 Sep 15;118(11):3186-90.
- ⑩ Tanabe T, Yamaguchi N, Matsuda K, Yamazaki K, Takahashi S, Tojo A, Onizuka M, Eishi Y, Akiyama H, Ishikawa J, Mori T, Hara M, Koike K, Kawa K, Kawase T, Morishima Y, Amano H, Kobayashi-Miura M, Kakamu T, Nakamura Y, Asano S, Fujita Y. Association analysis of the NOD2 gene with susceptibility to graft-versus-host disease in a Japanese population. *Int J Hematol*. 2011 Jun;93(6):771-8.
- ⑪ Askar M, Sobecks R, Morishima Y, Kawase T, Nowacki A, Makishima H, Maciejewski J. Predictions in the face
- ⑫ a K, Okamoto S, Akiyama H, Iida H, Eto T, Morishima Y, Kawa K, Kikuchi A, Nagatoshi Y, Tanaka J, Ashida T, Hirokawa M, Tsuchida M, Mori S. Disease stage stratified effects of cell dose in unrelated BMT for hematological malignancies: a report from Japan Marrow Donor Program. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Sep;46(9):1192-202.

of clinical reality: HistoCheck versus high-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Sep;17(9):1409-15.

- ⑬ 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; Japan Marrow Donor Program. 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 Nov;46(11):1455-63.
- ⑭ Inamoto Y, Miyamur

2. 学会発表

- ① Yasuo Morishima. 2nd Chinese Blood and Marrow Transplantation Forum. Sep. 2nd 2012 Guilin, China

H. 知的財産権の取得状況

なし

表 非血縁骨髄移植データのHLA適合度(6642症例)

HLA適合度	HLA-A	HLA-A	HLA-B	HLA-B	HLA-C	HLA-C	HLA-DRB1	HLA-DR
	genotype	serotype	genotype	serotype	genotype	serotype	genotype	serotype
適合	5,636	6,588	6,153	6,589	4,430	4,529	4,891	6,188
GVHD方向1座	80	5	14	3	183	201	100	49
拒絶方向1座	109	23	32	9	168	188	86	64
両方向1座	761	14	424	31	1,657	1,550	1,462	340
両方向2座	44	0	9	0	201	171	102	0
未同定	12	12	10	10	3	3	1	1