

201229021A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 善伸

平成 25 年 (2013) 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 善伸

平成 25 年 (2013) 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 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
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 ----- 3

II. 分担研究報告

1. アレムツズマブを用いた HLA 不適合移植の開発・腫瘍・感染症特異的免疫の研究
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 ----- 19
 2. 多剤併用 GVHD 予防による HLA 不適合移植の開発・不適合移植後の HLA 抗体の解析
兵庫医科大学 内科学講座血液内科 小川 啓恭 ----- 23
 3. 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
(同種移植後の各リンパ球サブセットにおける Notch 分子の発現解析)
筑波大学医学医療系 千葉 滋 ----- 27
 4. 臍帯血移植におけるハプロタイプ一致が生着に与える影響
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 ----- 29
 5. 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
北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野 田中 淳司 ----- 31
 6. CD34 陽性細胞選択 HLA 不適合移植・HSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法の開発に
関する研究
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 平家 勇司 -- 35
 7. T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較
広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科研究分野 一戸 辰夫 ----- 37
 8. 造血幹細胞移植における間葉系幹細胞による新規治療法の安全性と有効性に関する
臨床研究
名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 高橋 義行 ----- 41
 9. 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
岡山大学病院 血液・腫瘍内科 前田 嘉信 ----- 44
 10. 造血幹細胞移植領域の臨床研究における生物統計学的手法
横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床統計学・疫学分野 森田 智視---- 48
 11. レジストリーデータの統計解析・活用のためのデータ整備
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-51
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 57
- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 63
- V. 班会議記録 ----- 311

I . 総括研究報告

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

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授

研究要旨

同種造血幹細胞移植の至適ドナーは HLA 適合同胞であり、HLA 適合非血縁者と HLA 一抗原不適合血縁者がこれに次ぐ。いずれのドナーも得られない場合は HLA 二抗原以上不適合血縁者と非血縁者間臍帯血が候補となる。日本では体外での T 細胞除去を行わない独自の HLA 不適合移植方法として、母子間免疫寛容に基づいた移植、多剤併用の強力な GVHD 予防法を用いた移植、アレムツズマブを用いた移植などの最先端の開発研究が行われており、世界的にも類を見ない好成績が得られている。

本研究班では、HLA 不適合移植の全国規模の研究組織を構築し、様々な HLA 不適合移植法の利点、欠点を明確にするとともに、臍帯血移植との優劣についても評価する。また、HLA 不適合移植の治療成績を改善するための基礎的な研究、医療費や保険適応外使用調査などを含めて包括的な研究を行う。骨髄バンクやさい帯血バンクのドナープール拡大の負担軽減、HLA 不適合移植のガイドライン作成などでも社会に貢献する。

平成 24 年度は、臨床研究については、研究分担者の小川、一戸、千葉や研究代表者の神田らそれぞれによって行われている様々な HLA 二抗原以上不適合移植法について、各施設の方法を踏襲しながらより洗練された前方視的臨床試験を継続している。さらに、日常診療として行われている HLA 一抗原不適合移植の治療成績についての後方視的解析の結果に基づいて、治療成績を改善するための臨床試験を計画し、日本造血細胞移植学会の主導研究として開始することが決定している。また、研究代表者が責任者を務める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(WG)」と連携し、自らが開発した統計解析ソフトウェアを無料配布することによって造血幹細胞移植領域の統計解析の促進に努めている。

基礎的研究は、白血病細胞表面の HLA 不適合抗原発現低下の意義、不適合抗原に対する細胞傷害性 T 細胞の誘導と HLA 不適合抗原発現低下の影響などをマウスの GVHD モデルの系を用いて評価する。病原微生物や腫瘍抗原に対する特異的な免疫能の質的、量的評価を行う系を確立するとともに、腫瘍特異的免疫能を増強するための治療を開発している。

研究分担者

小川 啓恭

兵庫医科大学内科学講座血液内科研究分野
教授

千葉 滋

筑波大学血液内科学 教授

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

田中 淳司

北海道大学大学院医学研究科内科学講座
血液内科学分野 准教授

平家 勇司

国立がん研究センター中央病院
血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長

一戸 辰夫

広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍
内科研究分野 教授 (平成25年1月1日-現在)
佐賀大学医学部内科学講座造血幹細胞移植
准教授 (平成24年4月1日-12月31日)

高橋 義行

名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学
准教授

前田 嘉信

岡山大学病院血液・腫瘍内科 助教

森田 智視

横浜市立大学附属市民総合医療センター
臨床統計学・疫学分野 教授

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

細胞除去)独自の HLA 不適合移植方法として、研究分担者の一戸らの母子間免疫寛容に基づいた移植法 (Ichinohe T, Blood 2004)や、研究分担者の小川らによるタクロリムス、ステロイド併用の強力な GVHD 予防法を用いた移植法 (Ogawa H, Biol Blood Marrow Transplant 2006)、研究代表者の神田らの抗 CD52 モノクローナル抗体アレムツズマブを用いた移植法 (Kanda Y, Transplantation 2005)などが開発され、非 T 細胞除去 HLA 不適合移植の分野においては世界の最先端の開発研究が行われている。

しかし、臍帯血移植が厚生労働省研究班などで全国規模での研究が進んできたのに対し、HLA 不適合移植の開発は個々の施設単位での研究にとどまり、国際的に高い評価を受けているにもかかわらず、国内普及が進まなかった。そこで本研究では全国規模での研究組織によって様々な方法で行われている HLA 不適合移植の利点、欠点を明確にするとともに、臍帯血移植との優劣についても評価し、さらに HLA 不適合移植の治療成績を改善するための基礎的な研究、医療費、薬剤の保険適応外使用の対策、ガイドラインの発表を含め、包括的な研究を行う。

B. 方法

● 平成24年度に実施中の臨床試験

本邦から世界に発信されている様々な体外 T 細胞非除去 HLA 二抗原以上不適合移植法の開発と、海外の標準的手法である CD34 陽性細胞移植について、以下の臨床試験を実施している。さらに、既に日常診療として行われている HLA 一抗原不適合移植の治療成績の向上や、移植後の免疫回復の促進をめざした臨床試験の計画を進めている。

(a) 研究分担者の一戸らによる 母子間免疫寛容を利用した HLA 不適合移植

【移植方法】標準的前処置にサイモグロブリン 2.5 mg/kg を day -3、-2 に加え、GVHD 予防としてタクロリムスを用いる。【目標症例数】15 例【主要評価項目】移植後 100 日目までの非再発死亡

(b) 研究分担者の小川らによる 強力免疫抑制剤を併用した HLA 不適合移植

【移植方法】減弱移植前処置にゼットブリン 2 mg/kg を day -4~-1 に加え、GVHD 予防としてタクロリムスとメチルプレドニゾロンを用いる。【目標症例数】25 例【主要評価項目】移植後 100 日の時点での生存率

(c) 研究代表者の神田、研究分担者の千葉らによる アレムツズマブを用いた HLA 不適合移植 (アレム

A. 研究目的

HLA 型は自己と非自己を認識する最も重要な抗原であり、同種造血幹細胞移植に最も適したドナーは HLA 適合同胞である。次いで優先すべきは HLA 適合非血縁者と HLA 一抗原不適合血縁者であり、両者の移植成績が同等であることを、研究代表者の神田らが明らかにした (Kanda Y, Blood 2003)。これらのドナーが得られない場合には、HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植と非血縁者間臍帯血移植が候補となる。臍帯血中の造血幹細胞数は限られているため生着不全の危険性が高い。一方、二抗原以上不適合血縁者間移植では、移植片対宿主病 (GVHD) のコントロールが重要である。海外では体外でドナー幹細胞液から T 細胞を除去して移植する方法が一般的であるが、拒絶や感染症が多発する。そこで、日本国内では体外での T 細胞除去を行わない (非 T

ツズマブの減量を試みる自主臨床試験)

【移植方法】標準的前処置加えるアレムツズマブの投与総量を0.5 mg/kgに減量する。GVHD予防としてシクロスポリンとメトトレキサートを用いる。【目標症例数】18例【主要評価項目】移植後60日目までの生存、生着、グレードIII以上の急性GVHDの発症

(d) 研究分担者の千葉らによる移植後シクロホスファミドによってGVHDを予防するHLA不適合移植

【移植方法】造血幹細胞移植後のDays 3, 5にシクロホスファミド 50 mg/kg/dayを投与する。【目標症例数】15例【主要評価項目】移植後100日時点での生存率

(e) 研究分担者の平家らによる体外でCD34陽性細胞を選択したHLA不適合移植およびHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法の臨床試験

【移植方法】標準的な移植前処置後にCD34陽性細胞選択造血幹細胞を輸注した後にHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法による免疫回復促進を図る。【目標症例数】10例【主要評価項目】免疫系再構築並びにGVHD発症頻度および制御能

(f) HLA一抗原不適合移植の至適化

【移植方法】標準的前処置にサイモグロブリン 1.25 mg/kgをday -4、-3に加え、GVHD予防としてタクロリムスを用いる。【目標症例数】39例【主要評価項目】移植後1年の死亡、再発、グレード3以上の急性GVHDの発症、NIH 基準による重度の慢性GVHDの発症

■ 平成24年度に実施中の臨床研究(非介入)

研究代表者が委員長を務める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」と連携し、造血細胞移植学会のデータベースや各施設のHLA不適合移植症例データベースを用いて、HLA不適合移植の成否にかかわる様々な因子の影響について調査する。

1. HLA不適合が移植成績に与える影響の検討

(a) HLA不適合の影響に関する学会データベースを用いた後方視的解析のアップデート

(b) 母子間免疫寛容の影響に関する学会データベースを用いた後方視的解析

(c) 移植片拒絶に対する再移植におけるHLA不適合移植と臍帯血移植の有用性の比較

2. 抗HLA抗体と生着不全の関係

(a) HLA不適合移植後の抗HLA抗体力価の経時的変化

(b) 抗HLA抗体と生着不全、GVHD、再発率との関連

◎ 平成24年度に実施中のHLA不適合移植の成績向上のための基礎研究

HLA不適合移植後の最大の問題である免疫回復の遷延について、移植後に問題となりやすい病原微生物や、腫瘍抗原に対する特異的な免疫能の質的、量的評価を行う系を確立するとともに、腫瘍特異的免疫能を増強するための治療を開発する。

(a) HLA不適合移植後の免疫不全状態における抗原特異的抗腫瘍・抗感染症療法の開発

(b) ELISPOTおよびFACSによる抗HLA抗体産生細胞の定量

(c) HLA不適合に伴うNK細胞の活性化と細胞傷害能の解析

C. 結果

研究分担者の一戸らによる母子間免疫寛容を利用したHLA不適合移植は佐賀大学における臨床試験として標準的前処置にサイモグロブリン 2.5 mg/kgをday -3、-2に加え、GVHD予防としてタクロリムスを用いるデザインで進行している。研究分担者の小川らによる強力免疫抑制剤を併用したHLA不適合移植は減弱移植前処置にゼットブリン 2 mg/kgをday -4～-1に加え、GVHD予防としてタクロリムスとメチルプレドニゾロンを用いた臨床試験は症例登録が完了した。現在は体内T細胞除去薬をサイモグロブリンに変更し、その投与量を徐々に減量する臨床試験に移行している。研究代表者の神田らによるアレムツズマブを用いたHLA不適合移植(アレムツズマブの減量を試みる自主臨床試験)は、医師主導治験が2010年度に登録終了、2011年6月に観察期間も終了した。本研究においてアレムツズマブの投与量と免疫回復の有意な相関が認められたため、さらにアレムツズマブを減量(総量で0.5 mg/kg)した自主臨床試験を開始した。研究分担者の千葉らによる移植後シクロホスファミドによってGVHDを予防するHLA不適合移植は米国で主流になりつつある移植方法であり、国内での応用が期待される。研究分担者の平家らによる体外でCD34陽性細胞を選択したHLA不適合移植およびHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法の臨床試験は、国立がん研究センター中央病院で臨床試験が進

行し、実際にHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注が2症例に行われた。現在のところ、輸注に関連する有害事象はみられず、一例では安定した免疫回復が得られている。

後方視的研究については、昨年度のHLA-I抗原不適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植の比較に続き、HLA-I抗原不適合血縁者間移植と非血縁者間臍帯血移植の比較を行い、現状のHLA-I抗原不適合血縁者間移植の問題点としてGVHDの発症頻度が高いこと、そして抗ヒト胸腺細胞抗体を用いることで生存率が改善する傾向にあることを見いだした。この研究に基づいてHLA-I抗原不適合血縁者間移植における至適なGVHD予防方法を模索する前方視的臨床試験を立案し、日本造血細胞移植学会主導研究として計画を進めている。

研究分担者の小川らは兵庫医科大学で行われたHLA-II抗原以上不適合フル移植23症例の解析を行い、大半が非寛解期移植であるにもかかわらず、3年生存率61%と優れた成績を示している。ただし、急性GVHDの発症率が47.6%と高かったため、サイモグロブリンの投与量を2 mg/kgから3 mg/kgに増量することを検討している。田中らは同種移植後の早期合併症である類洞閉塞症候群(SOS)の診断のための超音波検査スコアリングシステムの有用性の評価を行った。すると、VOD確定診断症例では全例がスコア6点以上であり、このスコアと傍臍静脈の拡張・逆流をあわせると特異的な診断が可能であると考えられた。谷口らは臍帯血移植においてハプロタイプが一致していると推測される症例とそれ以外の症例を比較したところ、生存率には差は見られなかったものの、生着率はハプロタイプ一致例において有意に高いということが示された。

統計ソフトウェア開発についてはマウス操作だけで一般的な名義変数、連続変数、生存期間の解析に加えて、移植領域の統計解析で必須となる時間依存性変数を扱う解析や競合イベントを扱う解析が実行できるソフトウェア(EZR)が完成し、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無料公開している。このソフトウェアを紹介する論文が造血細胞移植領域のTop journalであるBone Marrow Transplantation誌に掲載され、世界的にも広く使用されるようになると予想される。研究分担者で生物統計の専門家である森田らはがん領域を中心として近年公表された第二相試験の試験デザインについてレビューした。多くは単一群で行われているが、第三相試験で用いる治療を選択するためのランダム化第二相試験も増加している。主要評価項目は奏功率が一般的であるが、癌ワクチンのよ

うに奏功率での評価が困難な場合には無増悪生存期間などを用いることが適切かもしれない。同じく生物統計を専門とする研究分担者の熱田らは造血細胞移植登録一元管理プログラム(TRUMP)のデータベースを効率的に活用できるようにするために、解析用の変数の作成、入力不備の修正などの作業を行う統計解析スクリプトを更新し、日本造血細胞移植学会のホームページで公開している。

特異的免疫能の評価系についてはサイトメガロウイルスおよびEBウイルスに特異的に働く細胞傷害性T細胞をテトラマーによって同定する系が確立された。さらに細胞傷害性T細胞を単一細胞に分離した上でT細胞受容体レパトアの解析を行ったところ、ドナー由来の細胞傷害性T細胞がサイトメガロウイルス再活性化の抑制に貢献していることや、細胞傷害性T細胞の形質によって抗ウイルス能が異なることが示唆された。研究分担者の千葉らは同種造血幹細胞移植後の各リンパ球サブセットにおけるNotch分子の発現を解析した。T細胞にはNotchの発現は見られなかったが、NK細胞に弱い発現が認められ、その発現の強度は移植後の時期と幹細胞のソース(骨髄、臍帯血、末梢血)で異なることが示された。研究分担者の高橋らはヒト由来の血小板融解産物を用いる安全な骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)の培養系を確立し、ステロイド抵抗性GVHD症例に対する第一相試験を開始した。既に1例に投与が行われ、発熱、発疹などの急性反応はなく、GVHDによる下痢量の明らかな減少が認められた。研究分担者の前田らの研究ではマウス慢性GVHDモデルにおいてシクロスポリンは制御性T細胞(Treg)の再構築を阻害して慢性GVHDの基礎的病態を形成するのに対して、mTOR阻害薬のエバロリムスやラパマイシンはTreg再構築を阻害しないことが明らかとなった。また、Th1/Th17を抑制するレチノイン酸は慢性GVHDを抑制することが示された。従って、mTOR阻害薬とレチノイン酸は移植後免疫寛容を誘導し、慢性GVHDの治療薬として期待される。

D. 考察

様々な方法を用いた体外 T 細胞非除去 HLA II 抗原以上不適合移植法の臨床研究の進捗状況は良好である。日本造血細胞移植学会データベースを用いた解析についても日常診療にすぐに還元される成果が得られ、統計ソフトウェアの開発により、今後はさらに解析が促進されることが期待できる。

基礎的研究については HLA 不適合移植において鍵をにぎる GVHD の制御と免疫回復の両面において新たな知見が得られた。

E. 結論

本年度も前方視的臨床試験、後方視的臨床研究、基礎的研究のいずれにおいても順調な進捗を示している。HLA二抗原以上不適合の血縁ドナーは95%以上の患者が有するため、本研究でHLA不適合移植の有用性を明らかにすることで、将来的には骨髄バンク、さい帯血バンクのドナープール拡大の負担を軽減することが期待できる。また、様々なHLA不適合移植法の利点、欠点を明確にするとともに、臍帯血移植との優劣についても評価し、診療現場での治療選択に役立つ情報を提供する。医療経済的な観点からも比較することによって、社会と適合した健全な移植医療の発展が期待される。多彩な造血幹細胞移植のソースが使用可能となり、移植適応についてもより明確にしていく必要があるため、ガイドラインを作成することによって幅広く情報を発信する。不必要な移植医療の削減は、倫理的観点のみならず、医療費の観点からも重要である。

本研究班の基礎的な研究成果は、HLA不適合移植のみならず、同じくHLA不適合の存在が前提となっている臍帯血移植の治療成績の改善にも応用することができる。また、HLA不適合移植における薬剤の適応外使用の現状についても把握することで、将来の治験のあり方、有害事象の解析方法についても展望する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 国内

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

<研究分担者 小川 啓恭>

1. Ogawa H. Cord blood stem cell transplantation: from the bench to the bed, Intra-bone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning treatment. Presidential Symposium, 第34回日本造血細胞移植学会 2012年2月 大阪
2. 藤岡龍哉, 加藤るり, 井上貴之, 石井慎一, 海田勝仁, 谷口享子, 吉原哲, 池亀和博, 玉置広哉, 岡田昌也, 相馬俊裕, 小川啓恭. HLA 不適合移植後早期でのFOXP3陽性制御性T細胞の測定による急性GVHD発症の予測. 第34回日

本造血細胞移植学会総会 2012年2月 大阪

3. 加藤るり, 玉置広哉, 吉原哲, 海田勝仁, 谷口享子, 石井慎一, 井上貴之, 藤岡龍哉, 相馬俊裕, 岡田昌也, 池亀和博, 小川啓恭. GVHD 予防をステロイドで強化した HLA 半合致移植における, CMVpp65抗原特異的 T 細胞の検討. 第34回日本造血細胞移植学会総会 2012年2月 大阪

<研究分担者 高橋 義行>

1. 坂口大俊, 高橋義行, 成田敦, 土居崎小夜子, 村松秀城, 田中真己人, 濱麻人, 嶋田明, 小島勢二. 移植後ステロイド抵抗性GVHDに対してドナー由来間葉系幹細胞療法が奏功した1例. 東海小児造血細胞移植学会 2012年4月 名古屋

<研究分担者 前田 嘉信>

1. Fujiwara H, Maeda Y, Yamane H, Uno M, Yano T, Masunari T, Asakura S, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanimoto M. Therapeutic Outcome of Localized CD5-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月 京都
2. Asano T, Fujii N, Saeki K, Hasegawa E, Kuroi T, Matsuoka K, Kondo E, Maeda Y, Shinagawa K, Ichimura K, Tanimoto M. Successful allogenic stem cell transplantation for MDS complicated by severe organizing pneumonia 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月 京都
3. 野村昌作, 石井一廣, 藤田真也, 伊藤量基, 片山雄太, 許泰一, 田中志津, 前田嘉信, 谷本光音, 錦井秀和, 藤島直仁, 澤田賢一, 大田秀一, 林邦雄, 竹内麻子, 池添隆之, 朴永東, 八木秀男, 岡田昌也, 小川啓恭. 同種造血幹細胞移植後のサイトカイン・ケモカイン・可溶性分子の変動に対するリコンビナントトロンボモジュリンの影響について(サイト研究会中間報告). 第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢
4. 藤原英晃, 品川克至, 長谷川詠子, 佐伯恭昌, 黒井大雅, 浅野豪, 吉岡尚徳, 廻勇輔, 松岡賢市, 藤井伸治, 近藤英生, 前田嘉信, 谷本光音. 治療抵抗性血液悪性疾患に対するハプロ移植の検討: 単一施設の最新成績. 第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢

5. 浅野豪, 近藤英生, 佐伯恭昌, 長谷川詠子, 黒井大雅, 西森久和, 松岡賢市, 浅田騰, 藤井敬子, 藤井伸治, 前田嘉信, 品川克至, 谷本光音. 当院同種造血幹細胞移植症例における Disease risk index の有用性の検討. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 2013 年 3 月 金沢
- 2) 海外
1. 論文発表
<研究代表者 神田 善伸>
 1. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. Impact of a single HLA allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *British Journal of Haematology* 161:566-577, 2013
 2. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
 3. Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, Kondo Y, Nakao S, Nagafuji K, Miyamoto T, Kurokawa M, Okoshi Y, Chiba S, Ohashi Y, Takaue Y, Taniguchi S. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *American Journal of Hematology* 88:294-300, 2013
 4. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, and Kanda Y on behalf of the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of HLA disparity on transplant outcome after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica* 98:814-822, 2013
 5. Ashizawa M, Kimura SI, Wada H, Sakamoto K, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Oshima K, Matsuura K, Ohmori T, Madoiwa S, Nishida J, Mimuro J, Tabei K, Sakata Y, Kanda Y. Acquired factor V inhibitor associated with life-threatening bleeding with a mixing test result indicating coagulation factor deficiency pattern. *Hematology* (in press)
 6. Sato M, Nakasone H, Oshima K, Ishihara Y, Wada H, Sakamoto K, Kawamura K, Ashizawa M, Machishima T, Terasako K, Kimura SI, Kikuchi M, Okuda S, Tanihara A, Yamazaki R, Tanaka Y, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Prediction of transplant-related complications by C-reactive protein levels before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
 7. Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZ R" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 48:425-458, 2013
 8. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs. related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia* 27:286-294, 2013
 9. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, and Kanda Y on behalf

of the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19:247-254,2013

10. Tanaka Y, Nakasone H, Yamazaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Machishima T, Sato M, Terasako K, Kimura SI, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Long-term persistence of limited HTLV-I Tax-specific cytotoxic T cell clones in a patient with adult T cell leukemia/lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Immunology* 32:1340-1352,2012

<研究分担者 小川 啓恭>

1. Ikegame K, Kato R, Fujioka T, Okada M, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Inoue T, Taniguchi K, Tamaki H, Soma T, Ogawa H. Detection of donor-derived CMV-specific T cells in cerebrospinal fluid in a case of CMV meningoencephalitis after cord blood stem cell transplantation. *International Journal of Hematology* (in press)
2. Yoshihara S, Ikegame K, Taniguchi K, Kaida K, Kim EH, Nakata J, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Ogawa H. Salvage haploidentical transplantation for graft failure using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation* 47:369-373, 2012
3. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Okada M, Soma T, Hayashi K, Fujii N, Onuma T, Kusunoki Y, Saji H, Ogawa H. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplantation* 47: 508-515, 2012.
4. Yoshihara S, Ikegame K, Kaida K, Taniguchi K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Ogawa H. Incidence of extramedullary relapse after haploidentical SCT for advanced AML/myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 47:669-676, 2012
5. Yoshihara S, Taniguchi K, Ogawa H, Saji H. The role of HLA antibodies in allogeneic SCT: is the 'type-and-screen' strategy necessary not only for blood type but also for HLA? *Bone Marrow Transplantation* 47:1499-1506, 2012
6. Taniguchi K, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimoto T, Ikegame K, Kaida K, Nakata J, Inoue T, Kato R, Fujioka T, Okada M, Soma T, Ogawa H. Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation. *Annals of Hematology* 91:1305-1312, 2012.
7. Taniguchi K, Yoshihara S, Maruya E, Ikegame K, Kaida K, Hayashi K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Onuma T, Fujii N, Kusunoki Y, Soma T, Saji H, Ogawa H. Donor-derived HLA antibody production in patients undergoing SCT from HLA antibody-positive donors. *Bone Marrow Transplantation* 47: 1338-1342, 2012.
8. Ikemoto J, Yoshihara S, Fujioka T, Ohtsuka Y, Fujita N, Kokubunji A, Okamoto N, Ono J, Taniguchi K, Kaida K, Ikegame K, Okada M, Tanizawa T, Ogawa H, Kai S. Impact of the mobilization regimen and the harvesting technique on the granulocyte yield in healthy donors for granulocyte transfusion therapy. *Transfusion* 52: 2646-2652, 2012
9. Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Fujiwara M, Taniguchi K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Kamikonya N, Saji H, Hirota S, Ogawa H. Feasibility of unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using standard GVHD prophylaxis for HLA-homozygous patients. *International Journal of Hematology* 96:101-108,2012
10. Yoshihara S, Ando T, Ogawa H. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem

cell transplantation: An easily overlooked but significant pattern of relapse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18:1800-1807, 2012

<研究分担者 千葉 滋>

1. Kojima M, Nishikii H, Takizawa J, Aoki S, Noguchi M, Chiba S, Ando K, Nakamura N. MYC rearrangements are useful for predicting outcomes following rituximab and chemotherapy: multi-center analysis of Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* (in press)
2. Kamada Y, Sakata-Yanagimoto M, Sanada M, Sato-Otsubo A, Enami T, Suzukawa K, Kurita N, Nishikii H, Yokoyama Y, Okoshi Y, Hasegawa Y, Ogawa S, Chiba S. Identification of unbalanced genome copy number abnormalities in patients with multiple myeloma by single-nucleotide polymorphism genotyping microarray analysis. *International Journal of Hematology* 96:492-500, 2012
3. Goyama S, Takeuchi K, Kanda Y, Nannya Y, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. *Bone Marrow Transplantation* 47: 1243-1245, 2012
4. Yokoyama Y, Suzukawa K, Okoshi Y, Nanmoku T, Obara N, Enami T, Hasegawa Y, Chiba S. Nine years interval between first and second bone marrow transplantations and subsequent long-term survival-a case of acute myeloid leukemia with MLL-AF6 fusion gene. *Annals of Hematology* 91:1491-1493, 2012
5. Sakata-Yanagimoto M, Chiba S. Notch2 and Immune Function. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 360: 151-161, 2012
6. Machino T, Okoshi Y, Miyake Y, Akatsuka Y, Chiba S. HLA-C matching status does not affect rituximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by

allogeneic natural killer cells. *Immunological Investigations* 41:831-846, 2012

<研究分担者 谷口 修一>

1. Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, Uchida N, Ota H, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Nakauchi H, Taniguchi S. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. *British Journal of Haematology* 160:255-258, 2013
2. Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. *Blood* 119:2768-2777, 2012
3. Araoka H, Fujii T, Izutsu K, Kimura M, Nishida A, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transplant Infectious Disease* 14:355-363, 2012

<研究分担者 田中 淳司>

1. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplantation* (in press)
2. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morisima Y,

- Kato K, Suzuki R, Tanaka J. Impact of donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Annals of Oncology* (in press)
3. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Imamura M. Dasatinib enhances the expansion of CD56⁺CD3⁻ NK cells from cord blood. *Blood* 119:6175-6176, 2012
 4. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Asanuma S, Fujimoto K, Nishio M, Kondo T, Imamura M. Expansion of NK cells from cord blood with antileukemic activity using GMP-compliant substances without feeder cells. *Leukemia* 26:1149-1152, 2012
 5. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, Shiratori S, Ibata M, Shono Y, Shigematsu A, Obara M, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Kondo T, Hashino S, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 47:258-264, 2012
 6. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Yamamoto S, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue N. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Supportive Care in Cancer* 20:367-373, 2012
 7. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue N. A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. *Supportive Care in Cancer* 20:933-939, 2012
 8. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Ito S, Sasaki J, Morita A, Senoo N, Murata N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Retrospective analysis of an efficient peripheral blood stem cell collection and the relation between infused cell dose and clinical outcome in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology* 34:403-409, 2012
 9. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashita N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. HBV reactivation in malignant lymphoma patients treated with rituximab and bendamustine. *International Journal of Hematology* 95:588-591, 2012
 10. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, Ota S, Koda K, Suzuki N, Yoshida M, Hirayama Y, Takimoto R, Torimoto Y, Mori A, Takahashi T, Iizuka S, Ishida T, Kobayashi R, Oda T, Sakai H, Yamamoto S, Takahashi F, Fukuhara T. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *International Journal of Hematology* 96:748-757, 2012
- <研究分担者 一戸 辰夫>
1. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Koichi Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. Impact of a single HLA allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *British Journal of Haematology* 161:566-577, 2013
 2. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of the direction

of HLA mismatch on transplantation outcomes in single unrelated cord blood transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19:247-254, 2013

3. Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kondo T, Yamashita K, Ichinohe T, Ishikawa T, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Differing impacts of pre-transplant serum ferritin and C-reactive protein levels on the incidence of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology* 97:109-116, 2013
4. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y; on behalf of the Donor/Source Working Group and HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Unrelated cord blood transplantation vs. related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 27:286-294, 2013
5. Itamura H, Fukushima N, Kondo S, Urata C, Yoshimura M, Yokoo M, Ide M, Hisatomi T, Kubota Y, Sueoka E, Ichinohe T, Kimura S. Successful reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for fulminant hemophagocytic syndrome in an adult with pre-existing rheumatoid arthritis and autoimmune hemolytic anemia. *Leuk Lymphoma* 53:2307-2309, 2012
6. Ito T, Akagi K, Kondo T, Kawabata H, Ichinohe T, Takaori-Kondo A. Splenic irradiation as a component of a reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis with massive splenomegaly. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 228:295-299, 2012

<研究分担者 高橋 義行>

1. Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Ismael O, Narita A, Sakaguchi H,

Doisaki S, Nishio N, Tanaka M, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Watanabe N, Kojima S. Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *International Journal of Hematology* 5: 675-679, 2012

2. Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Nishio N, Hama A, Shimada A, Ito M, Kojima S. Autoimmune-like hepatitis following unrelated BMT successfully treated with rituximab. *Bone Marrow Transplantation* 47: 600-602, 2012
3. Nishiwaki S, Nakayama T, Saito S, Mizuno H, Ozaki T, Takahashi Y, Maruyama S, Nishida T, Murata M, Kojima S, Naoe T. Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis. *International Journal of Hematology* 96: 295-300, 2012

<研究分担者 前田 嘉信>

1. Takata K, Sato Y, Nakamura N, Tokunaka M, Miki Y, Yukie Kikuchi Y, Igarashi K, Ito E, Harigae H, Kato S, Hayashi E, Oka T, Hoshii Y, Tari A, Okada H, Mohamad AA, Maeda Y, Tanimoto M, Kinoshita T, Yoshino T. Duodenal follicular lymphoma lacks AID but expresses BACH2 and has memory B cell characteristics. *Modern Pathology* 26:23-31, 2013
2. Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, Kadohisa S, Uryu H, Takeuchi K, Tanaka T, Yoshino T, Iwakura Y, and Tanimoto M. Synthetic Retinoid Am80 Ameliorates Chronic Graft-Versus-Host Disease by Downregulating Th1 and Th17. *Blood*. 119(1):285-295, 2012
3. Ito Y, Kimura H, Maeda Y, Hashimoto C, Ishida F, Izutsu K, Fukushima N, Isobe Y, Takizawa J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Okamura S, Kobayashi H, Yamaguchi M, Suzumiya J, Hyo R, Nakamura S, Kawa K, Oshimi K, Suzuki R. Pretreatment EBV-DNA

copy number is predictive of response and toxicities to SMILE chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Clinical Cancer Research* 18:4183-4190, 2012

4. Sato Y, Inoue D, Asano N, Takata K, Asaoku H, Maeda Y, Morito T, Okumura H, Ishizawa S, Matsui S, Miyazono T, Takeuchi T, Kuroda N, Orita Y, Takagawa K, Kojima M, Yoshino T. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph nodes. *Modern Pathology* 25:956-967, 2012
5. Teshima T, Maeda Y, Ozaki K. Regulatory T cells and IL-17-producing cells in acute graft-versus-host disease. *Immunotherapy*. 3:833-852, 2011

<研究分担者 森田 智視>

1. Hayashi H, Okamoto I, Morita S, Taguri M, Nakagawa K. Postprogression survival and overall survival for chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 23: 1537-1541, 2012
2. Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Kang Y, Sakamoto J, Tsuburaya A. Combination Chemotherapy with S-1 plus Cisplatin for Gastric Cancer that Recurs after Adjuvant Chemotherapy with S-1: Multi-institutional Retrospective Analysis. *Gastric Cancer* 15: 245-251, 2012
3. Nishikawa K, Morita S, Matsui T, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J, Kakeji Y, Baba H. A randomised phase-II trial comparing sequential and concurrent Paclitaxel with oral or parenteral fluorinated pyrimidines for advanced or metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 15: 363-369, 2012

<研究分担者 熱田 由子>

1. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y.

Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica* 98:814-822, 2013

2. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplantation* 48:529-536, 2013
3. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kanda Y. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19:247-254, 2013
4. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 27:286-294, 2013
5. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplantation* 48:56-62, 2013
6. Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R,

- Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Fukuda T. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin. *International Journal Of Hematology* 96:773-780, 2012
7. Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori SI, Sakamaki H, Yabe H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda Y, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T, Kanda Y. Peripheral Blood as a Preferable Source of Stem Cells for Salvage Transplantation in Patients with Graft Failure after Cord Blood Transplantation: A Retrospective Analysis of the Registry Data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18:1407-1414, 2012
 8. 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, Koderia 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18:780-787, 2012
 9. 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* 119:2409-2416, 2012
 10. 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*. 26:1416-1419, 2012
2. 学会発表
- <研究分担者 小川 啓恭>
1. Okada M, Fujimori Y, Oku N, Tamekane A, Takafuta T, Nakajima T, Tokugawa T, Sawada A, Ishii S, Kaida K, Ikegame K, Soma T, Ogawa H. FDG-PET/CT early after 90Y-ibritumomab tiuxetan therapy predicts outcome in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *The 54th annual meeting of the American Society of Hematology*, 2012年12月, Atlanta, USA.
 2. Ishii S, Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Okada M, Kato R, Inoue T, Tamaki H, Fujimori Y, Soma T, Ogawa H. A novel regimen of unmanipulated HLA-haploidentical transplantation using a small dose of anti-T lymphocyte globulin for patients in high tumor burden. *The 54th annual meeting of the American Society of Hematology*, 2012年12月, Atlanta, USA.
- <研究分担者 田中 淳司>
1. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Imamura M. The effect of dasatinib on the expansion of CD56⁺CD3⁻ NK cells from cord blood. *41st Annual Meeting of International Society of Hematology (ISEH)* 2012.年8月 Amsterdam, Netherlands.
 2. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Katayama Y, Morishima Y, Suzuki R, Kato K, Sakamaki H, Nishimoto N, Masauzi N. Reduced-Intensity Versus Myeloablative Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 45 Years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Remission: A Study From the ALL Working Group of the Japan Society

for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *54th Annual Meeting of American Society of Hematology (ASH)*, 2012年12月 Atlanta, USA.

<研究分担者 一戸 辰夫>

1. Ichinohe T, Kanda J, Inagaki J, Inoue M, Koh K, Kikuta A, Yabe H, Tanaka J, Atsuta Y, Kanda Y; on behalf of the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. Impact of parental donor type on outcomes after HLA-matched and HLA-mismatched T-cell-replete hematopoietic cell transplantation for patients with leukemia: A retrospective cohort study. *54th Annual Meeting of the American Society of Hematology*, 2012年12月 Atlanta, GA, U.S.A.

<研究分担者 前田 嘉信>

1. Fujiwara H, Kobayashi K, Nishimori H, Nishinohara M, Okamoto S, Matsuoka K, Kondo E, Fujii N, Shinagawa K, Tanimoto M, and Maeda Y. B7H1 expression on recipient regulate the frequency of IL-17+ IFN γ + T cells and contribute to the pathogenesis of cGVHD. *ASBMT tandem meeting*. 2013年2月 USA.

H. 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
なし

Ⅱ. 分担研究報告

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

アレムツズマブを用いた HLA 不適合移植の開発・腫瘍・感染症特異的免疫の研究

研究代表者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授

東京大学医学部附属病院でパイロット試験として行ったアレムツズマブを用いた HLA 二座以上不適合血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の臨床試験の結果を受けて、平成 16 年 11 月から改正 GCP 基準に則った多施設共同医師主導治験を開始した。平成 17 年度に第 1 コホート 3 症例を、平成 18 年度中に第 2 コホート 3 症例を完了した。平成 19 年度より連続再評価法(CRM)によってアレムツズマブの至適投与量を検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に実施することが可能であることを検討する段階に進んだ。平成 22 年 6 月に登録を完了し、平成 23 年度は治療後の観察期間を終了した。平成 24 年度には治療成績の解析を行い、安全な移植が実施可能であることを確認した。現在はアレムツズマブの投与量をさらに減量した臨床試験を遂行している。また、HLA 不適合移植で問題となる免疫抑制状態の遷延に対して様々な病原微生物に対する特異的な細胞傷害性 T 細胞を定量する系を開発している。造血幹細胞移植領域のエビデンス構築の促進のための統計ソフトウェアも完成し、ホームページで無料公開している。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の最大の合併症は移植片対宿主病(GVHD)である。特に HLA の不適合が存在する移植では致死的な GVHD の頻度が上昇する。そこで、我々はアレムツズマブに注目した。アレムツズマブはリンパ球などの細胞の表面に存在する CD52 に対するモノクローナル抗体である。移植前処置と併用することによって、拒絶と GVHD の両方を予防する薬剤としても注目されている。移植前処置とともに投与されたアレムツズマブはまずホストのリンパ球を抑制して拒絶を予防し、さらに移植後も 2 ヶ月程度有効血中濃度が維持されるため、ドナーのリンパ球を抑制して GVHD を予防する。そこで、他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、かつ、HLA 適合または一座不適合の血縁・非血縁ドナーを有さない患者を対象として、アレムツズマブを用いて移植片拒絶と重症の移植片対宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)を防ぐことによって、HLA 二座以上不適合の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを示すための臨床試験を行った。アレムツズマブは本邦未承認薬であるため、本臨床試験は改正 GCP(good clinical practice)基準に則って医師主導治験として実施した。本治験でアレムツズマブを用いた HLA 二座以上不適合血縁者間移植の安全性と有効性が証明された場合には、品質保証されたデータに基づいてアレムツズマブの移植前処置薬としての適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらすことが目的である。

また、HLA 不適合移植の問題点として、GVHD

を予防するために免疫抑制を強化することが移植後の免疫抑制状態の遷延を招き、感染症や造血器腫瘍の再発が増加する可能性が危惧されている。そこで、病原微生物や、腫瘍抗原に対する特異的な免疫能の質的、量的評価を行う系を確立するとともに、腫瘍特異的免疫能を増強するための治療を開発する。

並行して研究代表者は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(HLA-WG)」責任者を務めており、この研究班を通して HLA-WG の研究を支援するとともに、データベースを効率的に利用するプログラムを作成することによって造血幹細胞移植領域のエビデンス構築の促進を図る。

B. 方法

医師主導治験の対象とした患者は、他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するものの、HLA 適合または一座不適合の血縁・非血縁ドナーがいないがために、根治的な同種造血幹細胞移植を行うことができない 16~65 歳の患者であり、HLA 二座以上不適合の二親等以内の血縁ドナーを有する患者である。移植前処置は、自家移植の既往のない 55 歳未満の患者においては通常の移植で行われるシクロホスファミド(60 mg/kg を 2 日間)と全身放射線照射(2Gy を 1 日 2 回、3 日間)に加えてアレムツズマブを患者体重あたり 0.16~0.2 mg/kg を 6 日間併用(移植 8 日前から 3 日前まで)する。自家移植の既往のある患者あるいは 55 歳以上の高齢患者においては、リン酸フルダラビン(30 mg/m² を 6 日間)、プスルファン(4 mg/kg を

2日間)、少線量全身放射線照射(2Gyを1日2回、1日間)とアレムツズマブを併用した。ドナーから採取した末梢血幹細胞を前処置終了後に輸注する。移植後の免疫抑制はシクロスポリンとメトトレキサートの併用で行った。

主要評価項目は移植後60日以内の生着不全およびグレードIII以上の急性GVHDの発症率とし、副次的評価項目として、移植後1年後の生存率、無増悪死亡率、移植前処置関連毒性、感染症発症率を評価した。

アレムツズマブの投与量は0.20 mg/kgを開始用量(第1コホート)として、GVHD非発症率の期待値が60%を超える確率が90%以上となることを基準としたCRM(Continual Reassessment Method、研究分担者の大橋靖雄らが開発した連続再評価法)による検討結果を参考として、3例ずつのコホート法により、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、あるいは0.25 mg/kgを投与し、CRMの開始用量を決定した。第3コホート以降のCRMにおいても、GVHD非発症率の期待値が60%を超える確率が90%以上となることを基準として用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定め、その結果を主要変数の評価に用いることとした。

HLA不適合移植後の最大の問題である免疫回復の遷延について、病原微生物や、腫瘍抗原に対する特異的な免疫能の質的、量的評価を行う系を確立するとともに、腫瘍特異的免疫能を増強するための治療を開発する。

また、データベースの効率的利用のために、無料の統計ソフトであるRを基盤としてTcl/Tk言語でプログラムを作成し、複雑なスクリプトの入力を必要とせずにマウス操作だけで簡単に統計解析が可能になる統計ソフトウェアの開発を行う。

C. 結果

平成16年11月に治験届を提出し、平成16年12月に治験を開始した。平成17年に登録された3症例がいずれも治療の成功基準を満たしていることが確認されたため、アレムツズマブの投与量を0.16 mg/kg/dayに減量した。この第2コホートの3症例もいずれも成功基準を満たしたので、平成19年度よりCRMによってアレムツズマブの至適投与量を検討する段階に移行した。登録は緩徐ながらも着実に進行し、平成22年6月に登録を終了し、さらに平成23年6月に観察期間を終了した。

CRMの期間はアレムツズマブの用量が変更されることはなく、最終的に0.16 mg/kg/dayの投与を受けた11症例が主要評価項目の解析対象となり、9

症例が成功基準を満たしたため、本治療法は有効と判断された。グレードII以上の急性GVHDは2例のみ、移植関連死亡は1例のみと、本治療法が安全な移植方法であることが確認された。しかし、移植後に免疫抑制に伴うサイトメガロウイルス(CMV)の再活性化が頻発したことから、現在はさらにアレムツズマブの投与量を減少(総量で0.5 mg/kg)した臨床試験を実施している。

付随的な研究としてHLA不適合移植の将来の発展のための基礎研究においても成果が得られた。移植後にしばしば問題となるCMVに対して特異的に働く細胞傷害性T細胞を解析するために、テトラマーを用いて特異的CTLを単離し、single-cell RT-PCRでT細胞受容体レパトアを調べたところ、CMV特異的CTLのレパトアはかなり限定されており、それは移植前のドナーからも検出された。今後、これらのCTLが実際にどの程度の細胞傷害能を発揮するかについて評価する予定である。同様の手法でEBウイルスに対する特異的CTLの解析も進行している。

また、通常の移植方法で日常診療として行われているHLA一抗原不適合移植の治療成績について前年度に日本造血細胞移植学会のデータベースを用いて解析した。その結果、HLA一抗原不適合血縁者間移植の治療成績はHLA適合血縁者間移植やHLA-A、B、C、DRB1遺伝子型適合非血縁者間移植よりも有意に劣るということが示された。平成24年度は診断から移植までの期間の差異による影響を補正するために臨床決断分析を加えたが、それでも一抗原不適合血縁者間移植の成績はHLA-A、B、C、DRB1遺伝子型適合非血縁者間移植の成績よりも劣っていた。そこで、現在は抗胸腺細胞抗体を併用することによって一抗原不適合血縁者間移植の治療成績が改善するかどうかを検証する前方視的臨床試験を日本造血細胞移植学会の主導治験として開始するところである。

特異的免疫能の評価系についてはサイトメガロウイルスおよびEBウイルスに特異的に働く細胞傷害性T細胞をテトラマーによって同定する系が確立された。さらに細胞傷害性T細胞を単一細胞に分離した上でT細胞受容体レパトアの解析を行ったところ、ドナー由来の細胞傷害性T細胞がサイトメガロウイルス再活性化の抑制に貢献していることや、細胞傷害性T細胞の形質によって抗ウイルス能が異なることが示唆された。

統計ソフトウェア開発についてはマウス操作だけで一般的な名義変数、連続変数、生存期間の解析に加えて、移植領域の統計解析で必須となる時間依