

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(<http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/>)で無料公開しており、造血幹細胞移植領域のTop journalであるBone Marrow Transplantation誌にも掲載された。今後、造血細胞移植学会のデータベースを用いた統計解析の促進に役立っている。

D. 考察

HLA 適合血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植は、他に有効な治療を持たない造血器疾患の根治的な治療として確立されているが、少子化の進む先進国において HLA 適合血縁ドナーが得られる確率は 30%にすぎない。骨髄バンクにもドナーが見つからない、あるいはバンク登録から移植までに約半年を要するために最適な移植時期を逸することも多い。このように移植に適したドナーが見つからないような場合には、臍帯血移植がひとつの選択肢となりえるが、移植片拒絶の危険が高いことと、造血回復までに長期間を要することが問題となっている。一方、親子間では A、B、DR 座などの重要な HLA 座はひとかたまり(ハプロタイプ)として遺伝するため、A、B、DR 座の各 2 座の合計 6 座のうち、少なくとも 3 座は適合していることになる。そこで、HLA が二座あるいは三座不適合であっても安全な同種造血幹細胞移植が可能となる方法が開発されれば、ほとんどの患者が同種造血幹細胞移植療法の恩恵を受けることができるということになる。

本臨床試験は改正 GCP(good clinical practice)に則って医師主導治験として行うことにより、より信頼性の高いデータを得るとともに、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらす。平成 22 年に登録終了、平成 23 年 6 月に観察期間を終了した。良好な成績が得られており、来年度中の承認申請を予定している。それまでに本研究班の自主臨床研究においてこの移植方法の安全性、有効性に関するエビデンスをさらに蓄積する。ウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞のレパトアを同定することは将来の免疫療法の開発につながる。

E. 結論

本研究によってアレムツズマブを用いた HLA 不適合移植法の利点、欠点を明確にすることができる。同時に HLA-WG の研究を推進し、HLA 不適合移植を本当に必要とする患者層を同定し、ガイドラインを作成することを目標とする。

F. 研究発表

1. 論文発表

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 Tcell 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
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 "EZR" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 48:452-458,2013
 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
2. 学会発表
特になし
 - G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
 1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

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

研究分担者 小川 啓恭 兵庫医科大学 内科学講座血液内科 教授

研究要旨

私共が開発した、HLAが半分だけ合っているドナーからの移植、すなわちHLA半合致移植は、同種移植において、ドナーの問題を解決するだけでなく、GVHDを完全に抑制しても、強力なGVL効果が残ることが多いため、非寛解期移植に適している。今回は、前処置にATGを用いた、HLA半合致フル移植の結果を示す。23人の患者に施行し、早期死亡の1人を除き、22人で解析可能であった。22人中21人で生着を得た。GVHD発症率は、47.6%とやや高かった。6名が再発したが、3年時点での生存率 61%である。23例と比較的少数の解析であったが、大半の患者が移植前にnon-CRであり、high tumor burdenを有していたことを考慮すると、3年生存率 61%は良好な成績と考えられた。GVHD発症率47.6%はやや高く、今後、thymoglobulinの投与量を3 mg/kgへの増量を考慮したい。

A. 研究目的

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

一方、HLAが半分だけ合っているドナー(HLA半合致ドナー)は、ほぼ血縁内に見つかるので、このようなHLA半合致ドナーからの移植が安全に施行可能になると、同種移植においてドナーの問題が解消されることになる。このHLA半合致移植の問題点は、移植片対宿主病(graft-versus-host disease=GVHD)である。GVHDは、移植時の幹細胞とともに入るドナーリンパ球が、hostの正常組織を免疫学的に攻撃す

る反応である。海外からは、HLA半合致移植後のGVHDを回避する手段として、3つの方法が報告されている。1) CD34純化移植(イタリア Perugia大学):移植片からCD34(+)造血幹細胞を濃縮し、T細胞を、 $1 \times 10^4/\text{kg}$ 以下に減らし、さらにmegadoseのCD34(+)細胞($> 1 \times 10^7/\text{kg}$)を移植することで、生着率91%、GVHD発症率 8%と報告、2) 高容量ATGによるin vivo purging法(中国北京大学):サイモグロブリン 10 mg/kgを使用し、CSP+MTX+MMFでGVHD予防を行うことで、生着率 100%、GVHD発症率 40%と報告、3) post-transplant cyclophosphamide法(米国 Johns Hopkins 大学):移植直後にcyclophosphamideの大量($50 \text{ mg/kg} \times 2$)を行い、GVHおよびHVG反応を抑制することで、免疫学的寛容に入る。しかし、以上の3つの方法は、いずれも、寛解期症例に対しては満足できるものであるが、非寛解期症例に対しては、長期生存率 10%程度と不良である。このように、T細胞をpurgingするだけの方法では、GVHだけでなく、

GVL効果も削いでしまい、HLA半合致移植片の高いGVL効果は温存できない。

我々は、以前から、低cytokine環境下のGVH反応が、GVHDを伴わないGVL効果の発現を引き出すことを提唱してきた。このため、少量のステロイドをGVHD予防regimenに組み込むことで、炎症性cytokineの乏しい環境を演出し、この環境下、ATG量の投与量を減らすことで、意図的に、HVGに対して、GVH反応が優位になるような条件設定にして、HLA半合致移植のregimenを組んでいる。今回、フル移植のsettingでのHLA半合致移植の成績を報告する。

B. 研究方法

対象：2008年4月から2012年6月までの間に、兵庫医科大学病院で、HLA半合致フル移植を受けた23人の患者を解析した。年齢の中央値は34歳(17-46歳)で、疾患は、AML 8名、ALL 9名、NHL 5名、CMML 1名であった。病期は、CR1 2、CR 2 2、CR3 1、induction failure 5、resistant relapse 13であった。非寛解期症例は、high tumor burdenを有する例が多く、白血病患者の移植前の芽球%は、中央値で66%(10.6%-97%)であった。移植前処置は、fludarabine + high-dose cytarabine + cyclophosphamide + TBI 8 Gy + thymoglobuline 2 mg/kgで、GVHD予防は、FK506とmPSL 1 mg/kgで行った。

(倫理面への配慮)

「血縁者間HLA2・3抗原不適合移植」のプロトコールは、平成18年3月22日、兵庫医科大学の倫理委員会で承認を受けている。患者とドナーから、書面によるinformed consentを得た後、試験は実施された。移植の前処置が開始されるまでであれば、いつでも患者の自由意思で撤回することが可能であった。また、試験結果が公表される際は、患者個人が特定できないように、匿名化がなされるなど、ヘルシンキ宣言に基づいて、試験は実施された。

C. 研究結果

1名は、day 3に肺炎のため、早期死亡した。評価可能な22名中21名でドナー由来の生着が得られた。拒絶に至った患者は、high titerのdonor specific HLA antibody (DSA)が移植前に検出されており、このDSAによるものと考えられた。好中球回復の中央値はday 11であった。GVHDの発症は、grade 0 11、grade I 1、grade II 2、grade III 6、grade IV 1であった。よって、急性GVHD発症率は、47.6%であった。6名が再発したが、3年時点での生存率 61%である。

D. 考察

23例と比較的少数例の解析であったが、大半の患者が移植前にnon-CRであり、high tumor burdenを有していたことを考慮すると、3年生存率 61%は良好な成績と考えられた。GVHD発症率は47.6%とやや高く、今後、thymoglobulinの投与量を3 mg/kgに増量したい。しかし、逆に重症の免疫不全症に陥る症例もあり、thymoglobulinの血中濃度の測定を行い、それに合わせて、GVHD予防のindividualizationが必要と考えられた。移植前に非寛解期であった7例で、GVHDを発症することなく、長期にCRが維持している。これらの患者では、目標とする、GVHDを伴わないGVL効果の誘導に成功したといえる。今後、GVHDを伴わない高いGVL効果の発現が、さらに高い確率で得られるようにするため、GVH予防の個別化をはかりたい。

E. 結論

少量ステロイド剤をGVH予防に用いる、HLA半合致移植法は、約1/3の例で、理想とする、GVHDを伴わないGVL効果をも得た。GVH予防法を最適化、さらには個別化することによって、その確率を高めることができると考えられ、このapproachは将来有望と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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. *Ann Hematol* 91: 1305-1312, 2012.
6. 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 Transplant* 47: 1338-1342, 2012.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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. 学会発表

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, 12.8-11, 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, 12.8-11, Atlanta, USA.
 3. 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* 2012.2 大阪
 4. 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. (一般口演) *第34回日本造血細胞移植学会総会* 2012.2 大阪
 5. 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. (一般口演) *第34回日本造血細胞移植学会総会* 2012.2 大阪
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

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）

研究分担者 千葉 滋 筑波大学医学医療系 教授

研究要旨

HLA 不適合移植では、重篤な GVHD が問題となる。リンパ球における Notch 分子を介したシグナルは GVHD の増悪に関与することから、同種移植後の各リンパ球サブセットにおける Notch 分子の発現を解析した。その結果、同種移植後の NK 細胞上に Notch1 分子が発現し、その発現にはドナーソースによる相違（骨髄、臍帯血移植で高発現）を認めた。

A. 研究目的

HLA 不適合移植は、HLA が合致した血縁ドナーや非血縁ドナーがい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。その一方で、重篤な GVHD が生じる頻度が高く、その制御が移植の成否に大きく影響する。これまでに、CD4 陽性 T 細胞上の Notch 分子を介するシグナルが GVHD 増悪に関与することが報告されている (Blood 117: 299-308, 2011) ことから、本研究では同種移植後に再構築された T リンパ球、ナチュラルキラー (NK) 細胞上の Notch 分子の発現を解析することにより、HLA 不適合移植において Notch 分子を介する GVHD 制御を行うこと見据えた基礎データを得ることを目的とする。

B. 方法

（本研究における倫理面への配慮）

本研究は前向き観察研究であり、計画内容は筑波大学附属病院の研究倫理審査委員会承認を受けた。被験者（同種造血幹細胞移植患者および健常ボランティア）は研究の趣旨を理解してもらい、研究への

参加は本人の自由意志によってのみ行われ、参加しない場合も何ら臨床的不利益を蒙らないことを保障した。提供者の個人を特定できる情報は、いかなる場所にも公表されない。

対象：同種造血幹細胞移植後のレシピエント 53 例（ドナーソース：骨髄 28 例、末梢血幹細胞 14 例、臍帯血 11 例）、および健常人ボランティア 20 例。

方法：同種造血幹細胞移植 1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後および 12 ヶ月後に末梢血を採取し、T リンパ球 (CD4 陽性または CD8 陽性)、NK 細胞 (CD56 陽性) 分画における Notch1, Notch2, Notch3 分子の発現をフローサイトメトリーで解析した。本研究は (株) 三菱化学メディエンスとの共同研究として行った。

C. 結果

CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞には Notch 分子の発現を認めなかったが、CD56 陽性 NK 細胞上に Notch1 分子の弱い発現を認めた。移植 1 ヶ月後では、骨髄移植症例にて有意に NK 細胞上の Notch1 分子の相対蛍光強度が強かった（骨髄移植症例：

2.1±0.8, 健常人: 1.4±0.3, p<0.01). これに対し, 移植 2 ヶ月後, 3 ヶ月後では, 臍帯血移植症例の NK 細胞で有意に Notch1 分子の相対蛍光強度が強くなる (2 ヶ月後の臍帯血移植症例: 2.8±1.1, 健常人: 1.4±0.3, p<0.01), それ後経時的に減弱した. Notch1 分子の相対蛍光強度と, 急性・慢性 GVHD の発症, 原疾患の再発, 非再発死亡, 全生存との間に相関を認めなかった. また全検体で Notch2, Notch3 分子の蛍光強度の増強を認めなかった.

D. 考察

末梢血幹細胞移植後の NK 細胞上の Notch 分子の発現を認めなかったのに対し, 骨髄移植, 臍帯血移植後の NK 細胞上に Notch1 分子の発現を認め, またそれらの発現ピークの時期はドナーソースにより異なっていた. HLA 不適合移植において, NK 細胞のアロ反応性は GVHD を低下させ, 再発を抑制するとする報告 (Science 295:2097-100, 2002) があるが, 反対に GVHD を増悪させるとする報告 (Leukemia 21: 848-51, 2007) もあり, 結論は得られていない. 本研究において, ドナーソースにより Notch1 分子の発現が異なる意義は現時点では不明であるが, 今後の解析により HLA 不一致移植における NK 細胞の役割の解明に寄与する可能性がある.

E. 結論

同種骨髄移植, 臍帯血移植後早期の NK 細胞上に Notch1 分子の発現を認めた. その意義を解明するために, 引き続き症例数を増やした検討が必要である.

F. 研究発表

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. *Leuk 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. *Int J Hematol*96(4):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 Transplant* 47(9):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. *Ann Hematol*91(9):1491-1493, 2012
5. Sakata-Yanagimoto M, Chiba S. Notch2 and Immune Function. *Curr Top Microbiol Immunol* 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. *Immunol Invest*41(8):831-846, 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

研究分担者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨

通常 HLA 不一致の系で実施される同種臍帯血移植においてハプロタイプの一致が、生着を含めた結果にどのような効果を期待できるか定まった見解はない。2006 年 8 月から 2010 年 12 月までの虎の門病院で行われた悪性血液疾患に対する同種臍帯血移植 164 例において、後方視的に解析した。好中球の生着率においてハプロタイプ一致群は有意に高かった (94.6% vs. 80.3% 移植後 day60, $p=0.0027$)。同種臍帯血移植においてハプロタイプの一致は生着に有意な影響を与えることが明らかとなった。

A. 研究目的

臍帯血移植の利点は、表現型 2 抗原部分不一致でも移植可能という臍帯血の特殊性にあり、今日においては同種移植待機患者の 90%以上に速やかな移植が可能となっている。しかし、高率な生着不全はいまだ解決途上にある。同種臍帯血移植においてハプロタイプの一一致が、生着を含めた結果にどのような効果を期待できるか定まった見解はない。

B. 研究方法

2006 年 8 月から 2010 年 12 月までの虎の門病院で行われた悪性血液疾患に対する同種臍帯血移植において、後方視的に解析した。同種移植歴のある患者、移植時の PS が 3 以上患者、活動的な感染症を有する患者は除外した。以上 164 例の患者においてドナーとレシピエントの HLA-A,B,DRB1

の DNA 型の組み合わせから、日本人のハプロタイプ頻度のデータを参考にして組み合わせを推測した。95%以上の確率でドナーとレシピエントのハプロタイプが一つ以上一致すると考えられる組み合わせをハプロタイプ一致群としてハプロタイプ不一致群と比較して解析を行った。

C. 研究結果

164 例の移植において 37 例がハプロタイプ一致群であった。移植背景において両群に有核細胞数、CD34 陽性細胞数に有意差はなかった。好中球の生着率においてハプロタイプ一致群は有意に高かった (94.6% vs. 80.3% 移植後 day60, $p=0.0027$)。PIR、GVHD (III~IV) に関してはハプロタイプ一致群において頻度が低い傾向にあったが有意差は認めなかった [PIR : (37.8 % vs. 47.9 % 移植後 day60 まで, $P = 0.32$), III~

IV aGVHD : (18.9% vs. 27.7% 移植後 day100 まで, p=0.29)]. 全生存率に関しては差を認めなかった。(36.8 % vs. 34.3% 移植後 3 年の時点, P = 0.84).

D. 考察

通常、HLA 不一致の系で実施される臍帯血移植で、HLA 不一致度だけでなく、ハプロタイプ一致の生着に対する影響が確認された。症例数の増加により、PIR、GVHD (III~IV)の発症率にも差が出てくる可能性もあり、移植前にハプロタイプの推測も考慮する必要があると考える。

E. 結論

同種臍帯血移植においてハプロタイプの一一致は生着に有意な影響を与えることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. Takagi S, Taniguchi S, et al. Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. *Blood* 119(12):2768-2777, 2012
2. Matsuno N, Taniguchi S, et al. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. *Br J Haematol* 160:255-258, 2013
3. Araoka H, Taniguchi S, et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis* 14(4):355-363, 2012

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

研究分担者 田中 淳司 北海道大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨

同種造血幹細胞移植後の早期非再発死亡の主たる原因のひとつであるSinusoidal obstruction syndrome/ veno-occlusive disease (SOS/VOD)の早期診断のために超音波検査によるスコアリングを検討した。その結果6点以上を満たし、かつ傍臍静脈の拡張および逆流を満たす症例は全例VODの診断となり、VODの早期診断の判断材料となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の早期非再発死亡の主たる原因のひとつであるSinusoidal obstruction syndrome/ veno-occlusive disease (SOS/VOD)は肝類洞の内皮障害から始まり、末梢類洞の非血栓性の閉塞を起こし、最終的に肝静脈の血栓性閉塞、線維性狭窄、肝細胞壊死を引き起こす疾患群である。報告によっては20%以上の死亡率とも言われている。予防、早期発見、早期治療が臨床的に重要であることがわかっており、VOD診断に超音波検査が有用であるとの報告も数多くされている。我々はVODの早期診断のために超音波検査で評価可能な項目でスコアリングを行い有用な所見が得られたので報告する。

B. 研究方法

2008年5月から2012年5月までの間に北海道大学病院血液内科で行われた造血幹細胞移植114例を対象に超音波検査を行った。評価は移植前処置前、移植後14日目、移植後28日目に行い、評価項目はBモードで1.肝腫大(右葉・左葉) 2.胆嚢壁厚 3.門脈本幹径 4.腹水の有無 5.傍臍静脈径拡

張、Dopplerで1.門脈平均血流速 2.門脈血流方向 3.傍臍静脈径の血流の有無 4.肝動脈RIの10項目13点でスコアリングした。

(倫理面への配慮)

本研究は北大病院IRBの承認のもとに行った。

C. 研究結果

造血幹細胞移植が施行された114症例のうち、自家移植5例を除いた109例の同種移植症例を対象として解析を行った。年齢中央値は45歳(18-69歳)で50歳未満は64例、男性60例であった。移植前病態が完全寛解だった症例は60例で、非寛解は49例、移植ソースは血縁骨髄が13例、血縁末梢造血幹細胞が15例、非血縁骨髄が58例、臍帯血が23例であった。VOD予防はUDCA+LMWHが102例と大半を占めていた。

VOD発症確定例は5例(4.6%)で、Baltimore criteriaを満たした症例は5例(4.6%)、day30以降にBaltimore criteriaを満たした症例は9例(8.3%)、当院のVODエコーで6点以上となった症例は18例(16.5%)であった。

VOD発症確定例はすべてVODエコーで6点以上であったため、VODスコア6点以上で解析すると、18症例認め、その内訳は、VOD確定例5例、GVHD6例、感染症5例、白血病肝浸潤1例、原因不明1例であった。

VOD発症確定例を移植前病態、GO投与歴、B型肝炎・C型肝炎の既往、腹部放射線歴、移植前処置、HLA一致で比較したが有意差はなく、過去に報告されているようなVOD risk factorを満たした症例で多い傾向はみられなかった。また全例で治療には遺伝子組換えトロンボモジュリンが投与され5例中3例でVODは改善し、2例はVODが原因で死亡した。

D. 考察

VODの診断はModified Seattle criteriaとBaltimore criteriaに基づいてなされるが、Seattle criteriaではOver diagnosisとなる可能性が示唆され、Baltimore criteriaの方が優れていると報告されている。当院の評価でもやはりSeattle criteriaを満たすがVODではない症例が多数認め、Baltimore criteriaの方が診断には優れていた。

VODエコーでスコアリングを行い、VOD発症確定例ではすべて6点以上であったことからVODスコア6点以上で解析を行った。スコアの詳細を検討すると、VOD5症例はすべて傍臍静脈径が拡張し、逆流も認めた。一方、GVHD6例は生着症候群とGVHDとで分けると、生着症候群では傍臍静脈径が拡張しているが逆流所見を認めず、GVHDでは傍臍静脈径の拡張はみられないが、逆流を認めた。感染症5例と白血病肝浸潤1例は傍臍静脈径の拡張は認めず、逆流所見は認める例と認めない例とがみられた。原因不明の1例は傍臍静脈の拡張も逆流も認めなかった。以上のことから、傍臍静脈径の拡張と逆流は、VODの有無を判別するのに非常に有用

であるだけでなく、他の肝障害の原因評価にも有用である可能性が示された。

E. 結論

我々が行っている超音波検査でのスコアリングは、6点以上を満たし、かつ傍臍静脈の拡張および逆流を満たす症例は全例VODの診断となっており、偽陽性も認めていない。今後、症例を積み重ねることで、VODの早期診断の判断材料となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Imamura M. Dasatinib enhances the expansion of CD56⁺CD3⁻ NK cells from cord blood. *Blood* 119 (25):6175-6176, 2012.
2. 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(5):1149-1152, 2012.
3. 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 Transplant.* 47(2):258-264. 2012.

4. 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. *Support Care Cancer*. 2012 Feb;20(2):367-373, 2012.
 5. 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. *Support Care Cancer*. 20(5):933-939, 2012.
 6. 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. *Int J Lab Hematol*. 34(4):403-409, 2012.
 7. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashita N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. HBV reactivation in malignant lymphoma patients treated with rituximab and bendamustine. *Int J Hematol*. 95(5):588-591, 2012.
 8. 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. *Int J Hematol*. 96(6):748-757, 2012.
 9. 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 Transplant* (in press)
 10. 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. *Ann Oncology* (in press)
2. 学会発表
 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. 8. 23-26. 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. 12. 8-11. Atlanta, USA.

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

研究分担者 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

研究要旨

同種造血幹細胞移植が適応でありながら、適切なドナーが見つからない患者を対象として、ハプロ一致ドナーからの CD34 選択移植+HSV-TK 遺伝子導入リンパ球 Add-back 療法の臨床試験を実施している。現時点で 2 名を登録・実施し、内 1 名において、免疫再構築を達成すると共に、HSV-TK 遺伝子による GVHD 制御機能を確認した。今後、ex vivo CD34 選択移植の研究を引き続き進めると共に、よりニーズの多い ATG や Campath を用いた、in vivo T cell purging を用いた HLA ミスマッチ移植の治験を計画・実施する予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は、適切なドナーが見つからない同種造血幹細胞移植を要する造血器悪性腫瘍患者を対象に、HLA 不一致ドナーからの CD34 細胞選択移植+HSV-TK 遺伝子導入リンパ球療法の安全性と有効性を検証することである。

B. 研究方法

国立がん研究センター並びに遺伝子治療臨床研究中央評価会議にて承認された研究計画書に基づいて、対象となる患者を登録・治療し、その安全性と有効性を評価する。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCP などの臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施するのは言うまでもなく、必要に応じて、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全

性の確保に関する指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「カルタヘナ法」を遵守する。

C. 研究結果

現時点で、2 例の症例を登録、治療している。詳細は、平成 23 年度の研究報告書に記載。本年度は、新たな症例登録はなかった。よりニーズが高い、ATG や Campath を用いた in vivo T cell purging 法を用いた HLA 不一致への展開をめざして、協議を開始した。

D. 考察

現時点では、2 症例の経験のみであるが、うち 1 例では、免疫再構築の促進並びに HSV-TK 遺伝子による GVHD 制御能が確認でき、且つ患者経過も良好であることから、

今後も検討すべき治療法と考える。今後は、よりニーズが大きい、*in vivo purging* 法を用いた HLA 不一致移植患者を対象とした試験を行うことによって、その有効性と安全性を明らかとしていきたい。

E. 結論

同種移植を必要としつつも、HLA 一致ドナーがない造血器悪性腫瘍患者において、HLA 不一致ドナーからの *in vitro* T 細胞除去移植或いは ATG、Campath を用いた *in vivo purging* 移植と HSV-TK 遺伝子導入リンパ球 DLI 療法の有用性が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

関連論文はなし

G. 知的財産等の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

該当事項なし

厚生労働科学研究補助金 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
分担研究報告書

T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較

研究分担者 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
研究協力者 諫田 淳也 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 講師

研究要旨

昨年度に引き続き、日本造血細胞移植学会の一元化造血細胞移植登録データベース (TRUMP)を用いて、1999 年から 2009 年までに白血病・骨髄異形成症候群を対象として T 細胞除去を用いずに実施された母子間移植 (母親をドナーとする移植) と父子間移植 (父親をドナーとする移植) の成績を比較した。GVH 方向に HLA-A, -B, -DR の不適合が存在しない場合には母ドナー群と父ドナー群の移植後死亡リスクは同等であったが、GVH 方向に 1 抗原以上の不適合が存在する場合には、母ドナー群の移植後生存率が父ドナー群よりも良好である傾向が再度確認された。両群間において、再発率に有意な差は認められなかったため、II 度以上の急性 GVHD を発症した例に限定して GVHD 発症日を起点とする再発・治療関連死亡のリスクを解析したところ、母ドナー群では父ドナー群と比較して治療関連死亡のリスクが低いことが明らかとなった。母親をドナーとする移植後には、GVHD 発症後に何らかの防護的な作用が働いている可能性が示唆される結果であり、今後はさらにその免疫学的機序の解明を目指した研究の進展が待たれる。

A. 研究の背景と目的

母親をドナーとする造血細胞移植においては、妊娠中における子供由来の同種抗原への曝露歴が、移植後の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可能性が報告されている。われわれは、昨年度の分担研究において、本邦で実施された T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の成績を比較し、母親をドナーとする移植の生存率が良好な傾向が見られたことを報告した。今回は、その要因を明らかにすることを目的として、HLA 適合移植例も含めたデータセットを用いた再解析を行うとともに、特に移植後に II 度以上の急性

GVHD を発症した例に限定して、母ドナー群と父ドナー群の移植成績の比較を行った。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会の一元化造血細胞移植登録データベース (TRUMP) に登録が行われている血縁者間移植で、1) 原疾患が急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病・慢性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群のうちいずれか； 2) 移植の実施期間が 1999 年から 2009 年までの間； 3) ドナーが患者の母親あるいは父親、の条件を満たす移植例の中で、ex vivo あるいは in vivo での T 細胞除去が用いられた例を除外した

429 例を解析対象とした。主要解析項目は移植後 3 年目の死亡 (Cox 比例ハザードモデル)、副次的解析項目は、II 度以上急性 GVHD、再発、再発以外の原因による治療関連死亡 (Fine と Gray の競合リスクを考慮した比例ハザードモデル) とした。

C. 研究結果

全例を対象とする解析では、母ドナー群 (n=274) と比較して父ドナー群 (n=155) の移植後死亡リスクが高い傾向が見られたが (多変量解析にて HR=1.31, 95%CI: 0.99-1.73, P=0.056)、II 度以上急性 GVHD の発症率、再発率については両群間で有意な差を認めなかった。また HLA-A, -B, -DR 抗原に GVH 方向の不適合が存在しない場合には、父ドナー群 (n=66) と母ドナー群 (n=89) の間に有意な移植後死亡リスクの差は認められなかったが (HR=1.08, 95%CI: 0.67-1.75, P=0.750)、GVH 方向に不適合が存在する場合には、父ドナー群 (n=89) において、母ドナー群 (n=185) よりも移植後の死亡リスクが高かった (HR=1.45, 95%CI: 1.04-2.04, P=0.031)。また、移植後に II 度以上の急性 GVHD を発症した群のみを対象として、父ドナー群、母ドナー群における GVHD 発症日を起点とする生存率、移植関連死亡率、再発率の比較を行ったところ、生存率・再発率は同等であったが、移植関連死亡率は父ドナー群において高い傾向が確認された (表 1・表 2)。

D. 考察

昨年の解析と同様に、GVH 方向に不適合が存在する親子間移植においては、母親をドナーとする移植の成績が良好である傾向

が確認された。現時点でその原因は明らかではないが、急性 GVHD の発症リスクは同等であるにもかかわらず、GVHD 発症後の移植関連死亡率が父ドナー群と比較して母ドナー群において低い傾向が見られたことは興味深く、母移植片に含まれる免疫調節性の細胞群が何らかの保護的な影響を与えている可能性が示唆される。

E. 結論

本邦において過去に実施された T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の成績を比較し、GVH 方向に不適合が存在する場合には、父子間移植後における治療関連死亡リスクが高く、母子間移植後の生存率が良好であったことを確認した。今回の検討結果は、今後の HLA 不適合血縁ドナーの選択基準を考慮する際の有益な情報になり得るものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 auto-immune hemolytic anemia. *Leuk Lymphoma* 53:2307-2309, 2012.
2. 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*. 2012 Jul 18 [Epub ahead of print]
3. 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 J Exp Med* 228:295-299, 2012
 4. 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:247-254, 2013.
 5. 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. *Int J Hematol* 97:109-116, 2013.
 6. 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. *Br J Haematol* 161:566-577, 2013
2. 学会発表
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, Atlanta, GA, U.S.A. December 9, 2012.
- G. 知的財産権の出願状況
特になし。
- (本研究は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の下に設置された「HLAと移植成績ワーキンググループ(責任者: 神田善伸)」における研究として実施された。)

Outcome	HR* (95%CI)	P value
Transplant with no GVH mismatch		
Overall mortality	1.91 (0.72-5.08)	0.196
Treatment-related mortality	1.31 (0.36-4.71)	0.680
Relapse	2.89 (0.64-13.14)	0.170
Transplant with GVH mismatch		
Overall mortality	1.19 (0.76-1.88)	0.452
Treatment-related mortality	1.86 (1.03-3.36)	0.041
Relapse	0.57 (0.28-1.18)	0.129

表1: II度以上急性 GVHD 発症例における GVHD 発症日を起点とする移植成績の比較

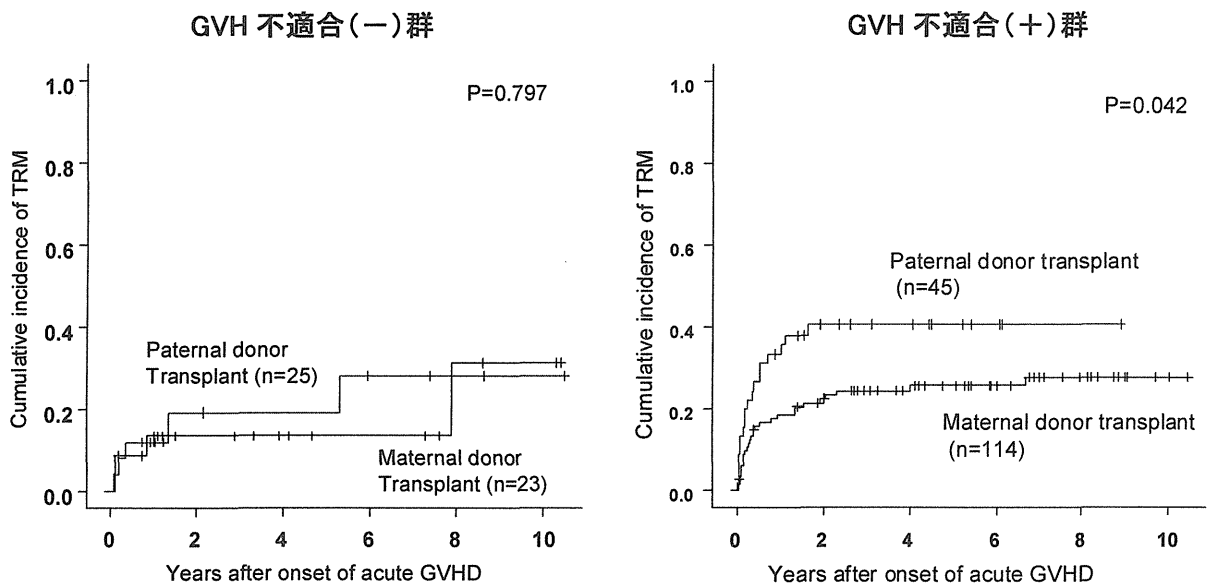


表2: II度以上急性 GVHD 発症例における累積治療関連死亡率の比較