

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

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
研究分担者 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

研究要旨： 牛胎児血清の代わりにヒト由来の血小板融解産物を用いることで、より安全な骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）の培養系を確立した。この MSC の強い免疫抑制作用、造血促進作用を利用し、移植後に見られるステロイド抵抗性 GVHD の治療を目的とした MSC 療法の臨床第 1 相試験を行った。投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、投与後明らかな下痢量の低下を認めた。

A. 研究目的

同種幹細胞移植後の合併症として、ステロイド抵抗性 GVHD、生着不全や拒絶は解決されていない問題であり、致命的な転帰をたどる場合が多い。近年、骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）が強力な免疫抑制作用を有することが判明し、欧米では、ステロイド抵抗性 GVHD 患者に投与し、良好な成績が報告されている。しかし、従来の報告では MSC の培養系に牛胎児血清が用いられていることからプリオン病など Biohazard の問題が指摘されている。

当科では、牛胎児血清の代わりにヒト由来の血小板融解産物を用いることで、より安全な MSC の培養系を確立した。この MSC の強い免疫抑制作用、造血促進作用を利用し、移植後に見られるステロイド抵抗性 GVHD、生着不全、拒絶、ドナー型汎血球減少といった血液幹細胞移植後の致命的合併症を改善する目的とした MSC 療法の臨床第 1 相試験を行う。

B. 研究方法

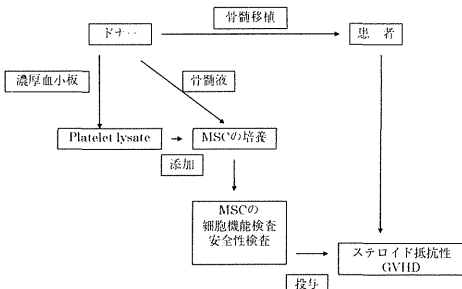
移植ドナーの血液から血液成分分離装置を

用いて濃厚血小板(PC)10 単位(約 2000ml)を採取する。採取後、直ちに -80°C で凍結する。翌日、凍結した濃厚血小板を解凍して培養に用いる血小板融解産物(Platelet lysate)を調製する。移植ドナーから MSC 培養用の骨髄液 30ml を採取し、単核球を分離する。骨髄単核球を Platelet lysate を添加した培養液を用いて約 3 週間培養することによって MSC を調製する。細胞の調製はクリーンルームを有する細胞調製室 (Cell Processing Center;CPC) 内で ISO13485 による品質管理下で、調整工程は適正製造基準 (Good Manufacturing Practice;GMP) に準拠して調製を行う。調製された細胞製剤は細胞機能検査(細胞数、表面抗原解析等)、細菌検査、ウイルス検査、エンドトキシン検査等の所定の検査に合格したことを確認する。治療は 1 回の治療当たり患者体重 1kg 当たり $1\sim 2\times 10^6$ 個の MSC を静脈内に投与する。調製された残りの MSC は凍結保存され、効果と副作用をみながら 1 週間毎に追加投与するかどうか決定する。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部バイオ先端臨床研究審査委員会の承認後、ドナーから文書による同意を得ておこなう。

臨床試験の概要:

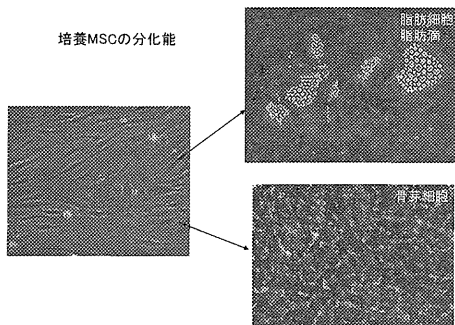


C. 研究結果

牛胎児血清を用いず血小板融解産物による培養方法で得られたヒト骨髓由来MSCは脂肪、骨芽細胞へ分化能を有し、PHAによって刺激された活性化T細胞の増殖抑制能を示した。(下図)

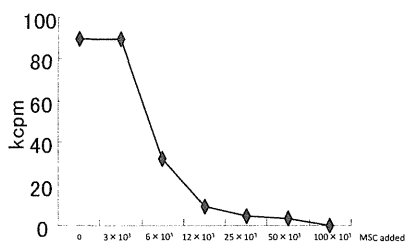
非臨床データ

培養MSCの分化能



培養MSCの効力に関する非臨床データ

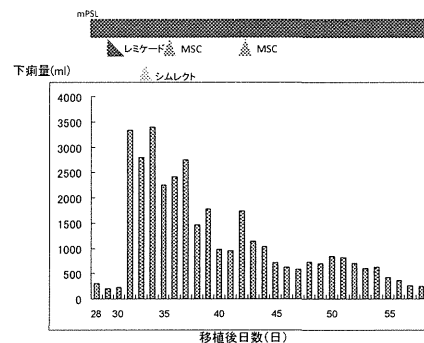
MSCによるPHA刺激T細胞増殖抑制試験



造血細胞移植のドナー骨髓液MSC培養を行い、5名中4名で初回投与基準を満たす細胞数の増殖が得られた。

ステロイド抵抗性GVHD患者1名に対しMSCの投与を行った。投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、MSC投与後明らかな下痢量の減少を認めた(下図)

ステロイド抵抗性GVHDに対するMSC療法の効果例



D. 考察

骨髓移植ドナーから3-4週間の培養期間でMSCを臨床応用可能なレベルまで培養増幅することができた。

当院倫理委員会での承認後、臨床第1相試験が開始された。ステロイド抵抗性GVHDを発症した患者1名に安全に投与でき、明らかな効果を認めた。HLAハプロ一致移植などGVHDリスクの高い移植患者ではあらかじめドナーより培養し凍結しておくことが望ましいと考えられた。

E. 結論

臨床第1相試験が開始された。まだ投与例が少なく、今後さらに症例数を増やす必要があるものの、安全に投与可能であり、明らかな効果の見られた症例も認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. *Int J Hematol.* 5(6): 675-9, 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 Transplant.* 47(4): 600-2, 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. *Int J Hematol.* 96(3): 295-300, 2012

2. 学会発表

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、名古屋、2012年4月10日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

マウスモデルを使った HLA 不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討

研究分担者 前田 嘉信 岡山大学病院 血液・腫瘍内科

研究要旨 同種造血幹細胞移植は、白血病などの悪性疾患に対する根治的治療として確立しているが、致命的合併症である移植片対宿主病(GVHD)は今日なお克服すべき課題である。GVHDは急性GVHDと移植後期に発症する慢性GVHDに大別される。急性GVHDの基本的な発症メカニズムは次第に明らかとなってきているが、慢性GVHDは病態の解明が遅れている。我々は、まず移植後の制御性T細胞(Treg)再構築についてマウスモデルを使って検討した結果、移植片に混入するTregではなく、造血幹細胞から新たに出現するTregの重要性を明らかにした。次に免疫抑制剤であるシクロスポリンとmTOR阻害剤がTreg再構築に及ぼす影響を検討した結果、シクロスポリンはその再構築を阻害し慢性GVHD発症の基礎的病態を形成させているのに対し、mTOR阻害剤はTreg再構築を阻害しないことが明らかとなった。さらに、慢性GVHDのエフェクター細胞について検討した結果、Th1とTh17細胞が関与しており、Th1/Th17を抑制するレチノイン酸が慢性GVHD抑制に効果的であることが明らかとなった。mTOR阻害剤およびレチノイン酸は移植後免疫寛容を誘導し、GVHDの抑制に重要な治療薬となり得ることが示唆された。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、白血病などの悪性疾患に対する根治的治療として確立しているが、致命的合併症である移植片対宿主病(GVHD)は今日なお克服すべき課題である。GVHDは急性GVHDと移植後期に発症する慢性GVHDに大別される。慢性GVHDは急性GVHDと発症時期が異なるだけでなく、その病態も異なると考えられている。急性GVHDの基本的発症のメカニズムは次第に明らかとなってきており、急性GVHDのエフェクター細胞がTh1細胞であるのに対し、これまで慢性GVHDについてはTh1/Th2細胞で病態が十分に説明できていない。そこで我々はTh1、Th2細胞に

続く第三の免疫担当細胞であるTh17細胞の慢性GVHDへの関与を、マウスモデルを用いて明らかにする。また、Th1/Th17の活性化と相反の関係にある制御性T細胞(Treg)は減弱しており慢性GVHDを十分に抑制できていないことを明らかにする。

B. 研究方法

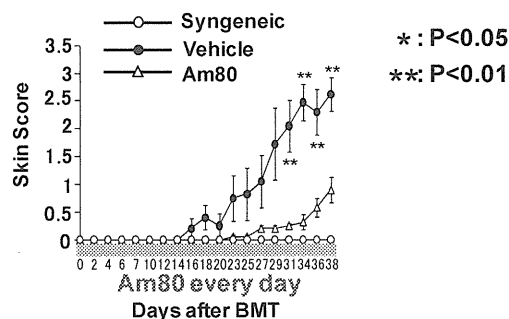
マウス造血幹細胞移植モデル B6(H2b CD45.1またはCD45.2) ⇒ C3H/Hen(H2k Ly9.1)を使い骨髄移植後に存在するドナーTregの由来を時系列(0-12W)フローサイトメトリーで測定し、体内の新規Tregによる長期の免疫寛容再構築動態を検討する。免疫抑制剤(シク

ロスポリン、m-TOR (mammalian target for rapamycin) 阻害剤のエバロリムス、ラパマイシン) の骨髄由来 Treg に対する影響は、キメラマウスモデルを使用して確認する。以上から移植後長期の Treg の活性と免疫抑制剤の影響を調べることで慢性 GVHD の予防・治療の可能性を検討する。次に、ドナーに B10.D2、ホストに BALB/c を使ったマウス慢性 GVHD モデルにおいて、IL-17 欠損マウスをドナーに用いて慢性 GVHD 発症が抑制されるかを検討する。次に Th17 細胞への分化を抑制するレチノイン酸を投与し GVHD の抑制、治療効果を明らかにする。

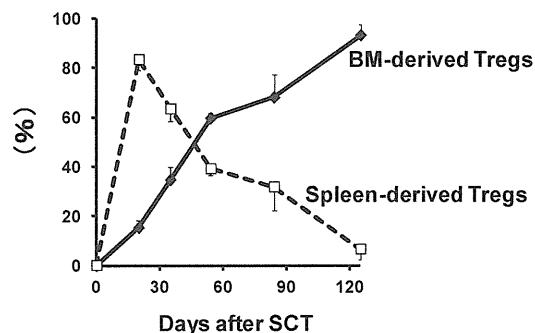
本実験計画は岡山大学実験動物実験委員会に承認済みである。すべての実験動物は動物愛護の観点から、計画的にできるだけ少ない個体数での実験とした。

C. 研究結果

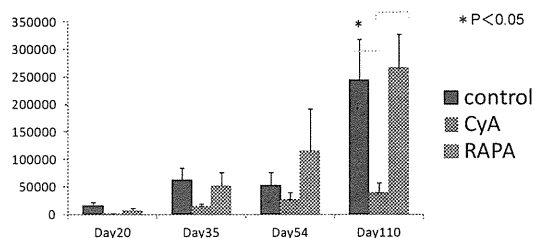
慢性 GVHD 発症マウスには Th1 と Th17 細胞が増加し、組織に浸潤していた。IL-17 欠損マウスをドナーに用いた場合、慢性 GVHD は組織学的、臨床的指標でコントロール群と比較し有意に抑制された。レチノイン酸は Th1 と Th17 細胞は *in vitro* と *in vivo* で抑制し、レチノイン酸を投与することにより移植後の慢性 GVHD が抑制され予防・治療効果を認めた。以上から、Th17 細胞の慢性 GVHD への関与が明らかとなった。



また、移植後の免疫再構築を検討した結果、移植片に混入する Treg ではなく、造血幹細胞から新たに出現する Treg が移植後 60 日以降は dominant な免疫抑制作用を発揮することを明らかとなった。シクロスポリンはその再構築を阻害し慢性 GVHD 発症の基礎的病態を形成させているのに対し、mTOR 阻害剤は Treg 再構築を阻害しないことが明らかとなった。



number of Tregs in the thymus



D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takata K, Sato Y, Nakamura N, Tokunaka M, Miki Y, Yukie Kikuti 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. *Mod Pathol.* 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):285-95, 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. *Clin Cancer Res* 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. *Mod Pathol.* 25:956-67, 2012
 5. Teshima T, Maeda Y, Ozaki K. Regulatory T cells and IL-17-producing cells in acute graft-versus-host disease. *Immunotherapy.* 2011;3:833-52
- ##### 2. 学会発表
1. Hideaki Fujiwara, Koichiro Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Masaaki Nishinohara, Sachiyo Okamoto, Kenichi Matsuoka,

- Eisei Kondo, Nobuharu Fujii, Katsuji Shinagawa, Mitsune Tanimoto and Yoshinobu Maeda. B7H1 expression on recipient regulate the frequency of IL-17+ IFNg+ T cells and contribute to the pathogenesis of cGVHD. 2013 *ASBMT tandem meeting*.
2. H Fujiwara, Y Maeda, H Yamane, M Uno, T Yano, T Masunari, S Asakura, K Matsuoka, N Fujii, E Kondo, K Shinagawa, M Tanimoto. Therapeutic Outcome of Localized CD5-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. *74th JSH 2012*
 3. 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 2012.10.19*
 4. 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 2013.3.8 (金沢)*
 5. 西之原正昭, 藤原英晃, 廻勇輔, 吉岡尚徳, 新谷大悟, 近藤英生, 藤井伸治, 前田嘉信, 品川克至, 谷本光音. 悪性リンパ腫に対する臍帯血移植 23 例の検討 *第 51 回日本リンパ網内系学会総会*
 6. 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 2013.3.8(金沢)*
 7. 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 2013.3.9(金沢)*
- 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

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「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」

研究分担者 森田 智視 横浜市立大学大学院医学群 教授

研究要旨

造血幹細胞移植領域において臨床試験を計画・実施するにあたって重要な事項がデータベースの構築と集積したデータの有効活用である。データの有効活用には統計的な手法が果たす役割が大きいだろう。最近その適用が増えているベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行った。

A. 研究目的

臨床試験は大きく第 I 相、第 II 相、第 III 相の 3 つの相に分けて段階的に実施され、“標準的”な試験デザインと解析方法が用いられることが多かった。ところが、最近ではターゲットを絞った薬剤の開発に代表されるように、一筋縄ではいかないようなケースが増えてきている。早期ステージ、とくに第 II 相の段階では、どういった治療法を開発するのかというコンセプトの証明の重要性が高まり、試験の目的や臨床的リクエストに対応した試験デザインが開発され、実際に用いられてきている。そこで本研究では第 II 相試験として新規に開発され実際に用いられているデザインについて検討する。

B. 研究方法

最初に基本的な第 II 相試験デザインをまとめる。最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、有用だと思われるものについて詳しくまとめる。対象としたジャーナ

ルは臨床試験デザインを多く取り上げている Clinical Trials とがん領域のものに限定した。

C. 研究結果

癌治療薬剤の第 II 相試験は、一般的に試験治療群一群を評価する、いわゆる“単アーム”の形で実施されることが多い。第 I 相用量探索試験で設定された投与量における薬剤の有効性を調べるのが第 II 相試験の主目的である。有効性は、主に抗腫瘍効果で評価され、何例中何例に腫瘍縮小効果があったかという奏効率を計算する。腫瘍縮小での評価があまりなじまないような、例えば癌ワクチンの試験などでは、腫瘍が増大するまでの期間である無増悪生存期間や生存期間を主要評価項目として用いた方がより適切かもしれない。その場合、臨床的に重要だと考えられる時点（たとえば、6 か月や 1 年、2 年など）での無増悪生存割合や生存割合を評価することが多い。

試験途中でデータ解析（中間解析）し、試験治療が無効と判断されるなら途中で試験を中止する“2段階デザイン”も第Ⅱ相試験でよく採用される試験デザインである。代表的なものが Simon の two-stage デザイン[1]である。例えば、中間解析時 18 例中奏効が 4 例以下のときは試験を途中で中止し、5 例以上であれば 33 例まで試験を継続、最終的に 33 例中 11 例以上奏効例が観察された場合試験治療が有効である可能性が高いと判断し第Ⅲ相試験への移行を検討する、といったデザインで実施される。

第Ⅱ相試験の段階で複数の新規治療法をランダム割付し（標準療法が含まれる場合もある）、より良い治療法を選択して第Ⅲ相試験への移行を評価するための“ランダム化第Ⅱ相試験”[2,3]がよく用いられるようになってきている。上記の単アーム試験を繰り返すことでは妥当な比較ができず、ランダム化に基づく妥当な評価が重要になってきている。実施施設や地域を変えていくつかの新治療法の単アーム試験を繰り返した場合、たとえ試験への患者登録適格基準を同一にそろえたとしても医療スタッフの違いや患者の重症度分布が試験間で異なってくる可能性がある。そのため治療法間の比較可能性を担保することは難しくなるのである。Lee & Feng (2005) [3]は、1986 年から 2002 年までに *Journal of Clinical Oncology* や *Cancer* など癌領域のメジャージャーナルに発表された論文のうち、ランダム化第Ⅱ相試験デザインを採用した 266 論文をレビューしている。発表数は経時的に直線的に増加し、主要な評価項目は抗腫瘍効果が多く（73%）、腫瘍増大までの時間を評価した試験も 5%ほどあった。集積症例数は、7 割の試験で 30 例～100 例の規模であった、と報告している。

最近の細胞ターゲット薬剤開発の流れを受けて、バイオマーカー情報を考慮した試験デザインを用いた臨床試験が実施されるよ

うになってきた。Zhou ら(2008) [4]は、各患者のバイオマーカープロファイルを考慮しながらその時点までに観察されたデータを解析することによって、各治療群への割付確率を変動させる“アダプティブ（適応的）ランダム化第Ⅱ相試験”を提案している。効果がより期待できる治療群にそれぞれの患者が割り付けられる確率を高くする（重みを大きくする）ランダム割付を行うのである。さらに、有効性があまり期待できないと判断された治療法は試験途中で中止するという早期中止ルールもデザインに盛り込んでいる。試験の対象は臨床病期 IV 期の非小細胞肺癌患者であり、主要評価項目は 8 週後の無増悪生存割合である。4 つの治療群、群 1: Tarceva、群 2: 新規薬剤 A、群 3: 新規薬剤 B、群 4: Tarceva+Targretin を比較することが目的である。EGFR、K-ras、B-raf、VEGF、VEGFR、RXRs、cyclinD1 の情報をもとに次のような 5 つのグループを構成し、アダプティブランダム割付を実施する。ある患者が試験に登録された時、下のグループ 1→5 の順に、該当したグループに分類する。

1: EGFR (+)、2: K-ras (+) and/or B-raf (+)、3: VEGF (+) and/or VEGFR (+)、4: RXRs (+) and/or cyclinD1 (+)、5: 何れも (-)

試験途中のある時点でデータ解析を行い、グループ 1 に属する患者に対する 8 週後無増悪生存割合が群 1～4 でそれぞれ 60%、30%、20%、5%と推定されたとする。Zhou らの方法を用いると、次に登録されてきた患者がグループ 1 に属していた場合の各群に割り付けられる重みはそれぞれ群 1～4 で 0.50、0.25、0.17、0.08 と計算される。すなわち 50%の確率で群 1 に割り付けられ、群 4 に割り付けられる確率は 8%と小さいものになる。これらの手順を繰り返すことにより、限られた症例数で複数のバイオマーカーを考慮した多群比較が実施可能となる。今後、このよ

うなバイオマーカーを考慮した試験デザインの適用事例がますます増えてくることが予想される。

D. 考察

第Ⅱ相試験は、前の第Ⅰ相試験を受けて実施され、次の第Ⅲ相試験につなげるという点で非常に重要な位置にある。第Ⅲ相試験での成功・非成功を決定するといっても過言ではないだろう。今後、第Ⅲ相試験の成功確率を高めるためのより優れた試験デザイン開発が望まれる。

E. 結論

効率的に臨床開発を推進できる新規第Ⅱ相試験デザインの検討は重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[参考文献リスト]

- 1) Simon R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. *Control Clin Trials*. 1-10, 1989.
- 2) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69:1375-1381.
- 3) Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4450-4457.
- 4) Zhou X, Liu S, Kim ES, Herbst RS, Lee JJ. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer--a step toward personalized medicine. *Clin Trials*. 5, 181-93, 2008

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)
分担研究報告書

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
研究課題 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

研究分担者 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

本研究班では、非介入の臨床研究として造血細胞移植登録一元化データベースを用いた後方視的解析が重要な役割を果たす。造血細胞移植登録一元化データベースとは、日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、骨髄移植推進財団（骨髄バンク）、日本さい帯血バンクネットワークが協力して造血細胞移植登録の一元化・電子化を 2006 年より行っている造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）データベースを示す。このデータベースは、データ収集を目的としたデータ構造であり、解析を目的としたデータ構造への変換には多くの手間を要する。本研究班で実施される後方視的解析の効率と質を向上することを目的とし、解析データ構造の確定および変数の作成（HLA を含み他変数の入力不備の修正を含む）を実施した。本研究班では、前向き臨床試験が重要な位置づけを担っているが、ここにおけるデータ管理での TRUMP データの利用についても検討するとともに、効率的な臨床試験実施体制についても検討を実施した。

A. 研究目的

本研究班では、非介入の臨床研究として造血細胞移植登録一元化データベースを用いた後方視的解析が重要な役割を果たす。造血細胞移植登録一元化データベースとは、日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、骨髄移植推進財団（骨髄バンク）、日本さい帯血バンクネットワークが協力して造血細胞移植登録の一元化・電子化を 2006 年より行っている造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）データベースを示す。2005 年までに上記各組織が別々に紙調査票で収集した移植情報は 2011 年までに TRUMP に統合された。このデータベースは、データ収集を目的としたデータ構造であり、解析を目的としたデータ構造への変換には多くの手間を要する。本研究班で実施される後方視的解析の効率と質を向上することを目的とした。また、本研究班では、前向き臨床試験が重要な位置づけを担っているが、ここにおけるデータ管理での TRUMP データの利用についても検討した。

B. 研究方法

解析を目的としたデータ構造への変換のために解析に用いる基本項目を定めそのデータ構造を作成した。これに基づいた変数作成を実施した。血縁者間造血幹細胞移植の HLA データは、入力不備データの確認および修正を昨年度に引き続き実施し、HLA 座の入力不備の修正、非血縁者間移植においては各臍帯血バンクなどから提供された HLA 情報の反映、および HLA 一致度判定プログラムを作成した。

TRUMP は、日本造血細胞移植学会への年次報告に用いるプログラムであり、その場合は日本造血細胞移植学会データセンターでのみ解読が可能な暗号化を行ったデータセットが提出される。TRUMP の機能として、施設内での利用のために、汎用形式でのデータの出力が可能であり、1 例での書き出しも出来る。臨床試験を実施における困難な点として、参加施設の報告書記入などの負担が挙げられるが、TRUMP data を併用することにより負担を軽減する方法の検討を実施した。さらに、効率的

な臨床試験実施体制に関しても検討を実施した。

C. 研究結果

解析データセット構造および、HLA を含み他変数の入力不備の修正も行った上での変数作成スクリプトを、今年度データセット用に変更し、日本造血細胞移植学会ホームページで公開した。本スクリプトでは、血縁者間造血幹細胞移植の HLA データは、HLA 座の入力不備の修正、非血縁者間移植においては各臍帯血バンクなどから提供された HLA 情報の反映、および HLA 一致度判定まで一度に実施するスクリプトである。

D. 考察

造血細胞移植登録一元化データベースは、他の観察研究データベースと同様、継続的な新規症例の登録および既登録症例の生存・疾患状況・晚期合併症情報の更新が必要であり、常に変化し続けているデータベースである。さらに、調査項目も研究の重要あるいは定義の変化などに応じて変更し続けて行く必要がある。こういった living database における質の管理および質の高い研究が行えるための統計解析におけるサポートは一度行えば事足りるものではなく、継続的に集中して取り組まなければならない。同時に、施設負担を減らし合理的に研究を行えるよう、臨床試験において TRUMP の利用を増やせる工夫が今後必要である。

E. 結論

学会データベースを用いて本研究班で検討したい後方視的研究を実施するためのデータベース基盤整備を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

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*. (in press)

2. 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. *Int J Hematol*. 2012;96:773-80.
3. 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 Transplant*. (in press)
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. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:247-54.
5. 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*. 2013;27:286-94.
6. 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 Transplant*. 2013;48:56-62.
 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1407-14.
 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, 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;18:780-787.
 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* 2012;119:2409-16.
 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*. 2012;26:1416-9.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

刊行に関する一覧 (in press 含む)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Kanda Y</u> , Kanda J, <u>Atsuta Y</u> , <u>Maeda Y</u> , <u>Ichinohe T</u> , Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, <u>Morita S</u> , 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
Kako S, <u>Morita S</u> , 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, <u>Kanda Y</u> .	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
<u>Kanda Y</u> , Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, Kondo Y, Nakao S, Nagafuji K, Miyamoto T, Kurokawa M, Okoshi Y, <u>Chiba S</u> , Ohashi Y, Takaue Y, <u>Taniguchi S</u> .	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
<u>Kanda Y</u> .	Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics.	Bone Marrow Transplantation	48	452-458	2013
Kanda J, <u>Ichinohe T</u> , Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, <u>Taniguchi S</u> , Takahashi S, Nagamura-Inoue T, <u>Tanaka J</u> , <u>Atsuta Y</u> , Miyamura K, <u>Kanda Y</u> .	Unrelated cord blood transplantation vs. related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction.	Leukemia	27	286-294	2013
Yoshihara S, Ikegame K, Taniguchi K, Kaida K, Kim EH, Nakata J, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Soma T, <u>Ogawa H</u> .	Salvage haploidentical transplantation for graft failure using reduced-intensity conditioning.	Bone Marrow Transplantation	47	369-373	2012
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, <u>Ogawa H</u> .	Feasibility of unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using standard GVHD prophylaxis for HLA-homozygous patients.	International Journal of Hematology	96	101-108	2012

Yoshihara S, Ando T, <u>Ogawa H.</u>	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
Machino T, Okoshi Y, Miyake Y, Akatsuka Y, <u>Chiba S.</u>	HLA-C Matching Status Does Not Affect Rituximab-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity by Allogeneic Natural Killer Cells.	Immunological investigations	41	831-846	2012
Sakata-Yanagimoto M, <u>Chiba S.</u>	Notch2 and Immune Function.	Current topics in microbiology and immunology	360	151-161	2012
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, <u>Chiba S.</u>	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
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, <u>Taniguchi S.</u>	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
Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, <u>Taniguchi S.</u> , Shultz LD, Ishikawa F.	Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation.	Blood	119	2768-2777	2012
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, <u>Taniguchi S.</u> , Yoneyama A.	Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in hematologic malignancy.	Transplant Infectious Disease	14	355-363	2012
<u>Tanaka J.</u> , 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
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, <u>Tanaka J.</u> , 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

Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Yamamoto S, Kondo T, Endo T, <u>Tanaka J</u> , 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	20	367-373	2012
Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kondo T, Yamashita K, <u>Ichinohe T</u> , 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
Itamura H, Fukushima N, Kondo S, Urata C, Yoshimura M, Yokoo M, Ide M, Hisatomi T, Kubota Y, Sueoka E, <u>Ichinohe T</u> , 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.	Leukemia & Lymphoma	53	2307-2309	2012
Ito T, Akagi K, Kondo T, Kawabata H, <u>Ichinohe T</u> , Takaori-Kondo A.	Splenic irradiation as a component of a reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis with massive splenomegaly.	The Tohoku Journal of Experimental Medicine	228	295-299	2012
Shimada A, <u>Takahashi Y</u> , 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
Narita A, Muramatsu H, <u>Takahashi Y</u> , 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
Nishiwaki S, Nakayama T, Saito S, Mizuno H, Ozaki T, <u>Takahashi Y</u> , 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
Nishimori H, <u>Maeda Y</u> , 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	285-295	2012

Teshima T, <u>Maeda Y</u> , and Ozaki K.	Regulatory T cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease.	Immunotherapy	3	833-852	2011
Hayashi H, Okamoto I, <u>Morita S</u> , Taguri M, Nakagawa K.	Postprogression survival for first-line chemotherapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer.	Annals of Oncology	23	1537-1541	2012
Shitara K, <u>Morita S</u> , 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
Nishikawa K, <u>Morita S</u> , 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
<u>Atsuta Y</u> , Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, <u>Taniguchi S</u> , Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, <u>Kanda Y</u> .	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
Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, <u>Atsuta Y</u> , Nagamura-Inoue T, Akiyama H, <u>Taniguchi S</u> , Miyamura K, Takahashi S, Eto T, <u>Ogawa H</u> , Kurokawa M, <u>Tanaka J</u> , 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
<u>Atsuta Y</u> , Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, <u>Taniguchi S</u> , 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.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	18	780-787	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Impact of a single human leucocyte antigen (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

Yoshinobu Kanda,¹ Junya Kanda,¹
Yoshiko Atsuta,² Yoshinobu Maeda,³
Tatsuo Ichinohe,⁴ Kazuteru Ohashi,⁵
Takahiro Fukuda,⁶ Koichi Miyamura,⁷
Hiroatsu Iida,⁸ Takehiko Mori,⁹ Koji
Iwato,¹⁰ Tetsuya Eto,¹¹ Keisei Kawa,¹²
Satoshi Morita¹³ and Yasuo Morishima¹⁴

¹Division of Haematology, Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama,

²Department of Haematopoietic Stem Cell Transplantation Data Management/Biostatistics, Nagoya University School of Medicine, Nagoya,

³Department of Haematology and Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, ⁴Division of Haematology, Respiratory Medicine and Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, ⁵Haematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Centre, Komagome Hospital, ⁶Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Centre Hospital, Tokyo, ⁷Department of Haematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan, ⁸Department of Haematology, Meitetsu Hospital, Nagoya, ⁹Division of Haematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo,

¹⁰Department of Blood Transfusion, Hiroshima Red Cross and Atomic Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, ¹¹Department of Haematology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka, ¹²Department of Paediatrics, Osaka Medical Centre and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, ¹³Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Medical Centre, Yokohama, and ¹⁴Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Centre, Nagoya, Japan

¹⁰Department of Blood Transfusion, Hiroshima Red Cross and Atomic Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, ¹¹Department of Haematology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka, ¹²Department of Paediatrics, Osaka Medical Centre and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, ¹³Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Medical Centre, Yokohama, and ¹⁴Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Centre, Nagoya, Japan

Summary

A previous Japanese study revealed that a human leucocyte antigen (HLA)-A or -B allele mismatch was associated with higher overall mortality, whereas an HLA-C or -DRB1 allele mismatch did not affect mortality after serologically matched unrelated bone marrow transplantation (BMT). This study reanalysed 3003 adult patients who underwent unrelated BMT from a serologically HLA-A, -B, or -DR matched unrelated donor between 1993 and 2009 using the latest database, that included 1966 HLA-matched unrelated BMT and 187, 31, 524, and 295 unrelated BMT with a single HLA-A, -B, -C, or -DRB1 allele mismatch, respectively. As opposed to our previous findings, HLA-C and -DRB1 mismatches had a significant negative impact [hazard ratio (HR) 1.35, $P < 0.001$, and HR 1.45, $P < 0.001$] on survival in the period 2000–2009. The negative impact of each single HLA allele mismatch was not significantly different among the HLA-A, -B, -C, and -DRB1 mismatches ($P = 0.79$). An interaction test revealed that the effects of single HLA-C and -DRB1 allele mismatches significantly differed over the two time periods ($P = 0.032$ and $P = 0.0072$, respectively). In conclusion, the impact of a single HLA allele mismatch changed over time. In the recent cohort, the negative impact of HLA-DRB1 and -C mismatches became apparent.

Keywords: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, human leucocyte antigen, graft-versus-host disease, human leucocyte antigen mismatch, unrelated donor.