

5. Hyperlipidemia after allogeneic stem cell transplantation: prevalence, risk factors, and impact on prognosis. Kagoya Y, Seo S, Nannya Y, Kurokawa M. Clin Transplant. 2012 Mar-Apr;26(2):E168-75.

6. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Bone Marrow Transplant. 2012 Oct;47(10):1326-31.

7. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. Goyama S, Takeuchi K, Kanda Y, Nannya Y, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M. Bone Marrow Transplant. 2012 Sep;47(9):1243-5

2. 学会発表

第35回 日本造血細胞移植学会

再発低リスク血液疾患に対する同種造血幹細胞移植時のCsAとFK506の免疫抑制効果の後方視的比較解析 那須涼、南谷泰仁、篠原明仁、市川幹、黒川峰夫

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

急性白血病・骨髄異形成症候群に対する海外ドナーからの造血幹細胞移植の成績：
国内非血縁幹細胞ソースを用いた移植との matched-pair 解析

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

研究要旨： 2009 年までに骨髄移植推進財団を介して実施された海外非血縁ドナーからの移植 140 例のうち、原疾患が急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病または骨髄異形成症候群である 84 例を解析対象として、背景因子をマッチングさせた国内ドナーからの非血縁者間骨髄移植(国内 BM 群)およびさい帯血移植(国内 CB 群)との間で、主要な移植成績の比較を行った。移植後 5 年生存率、累積再発率、累積治療関連死亡率のいずれのエンドポイントについても、海外非血縁ドナー群の成績は国内 BM 群・国内 CB 群に劣らず、海外ドナーは国内に適切なドナーを得ることができない症例に対する貴重な幹細胞源であると考えられた。

A. 研究目的

海外非血縁ドナーからの造血細胞移植は、国内ドナーからの移植と同様に、難治性の造血器疾患等に長期生存をもたらし得る移植方法である。しかし、これまで、その成績を国内非血縁幹細胞ソースを用いた移植と比較した研究は行われていない。そこで、本年度は、海外ドナーからの移植の位置付けをより明確にすることを目的として、背景因子を一致させた国内非血縁ドナーからの移植例を対照群として、主要な移植成績の比較を行うこととした。

B. 研究方法

昨年度の研究と同様に 1997 年から 2009 年までの間に骨髄移植推進財団を介して実施された海外非血縁ドナーからの造血細胞移植のうち、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

データ登録が行われており、原疾患が急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病または骨髄異形成症候群である 84 例を解析対象とした。また、比較対照の症例群は、同じ期間に実施された国内非血縁ドナーからの骨髄移植 10961 例(国内 BM 群)およびさい帯血移植 5615 例(国内 CB 群)から、レシピエントの年齢と性別、原疾患、原疾患の移植時病期、診断から移植までの期間をマッチングさせて 1:4 の症例比で抽出した。また国内 BM 群との比較では、さらに血清学的な HLA-A, -B, -DR の適合度及び移植実施年についてもマッチングさせて解析を行った。主要エンドポイントは移植後 5 年目の時点における生存とし、副次的な解析項目として、III 度以上急性 GVHD、累積再発率、累積治療関連死亡率の比較も行った。

C. 研究結果

マッチング項目に欠損がある症例を除外し、海外ドナー群 70 例に対して国内 BM 群 280

例(表1)、海外ドナー群 79 例に対して国内 CB 群 316 例がマッチング可能であった(表2)。海外ドナー群の移植後5年後生存率は、国内 BM 群と同等であり(51% vs 42%, $p=0.314$) (図1)、国内 CB 群より有意にすぐれていた(52% vs 38%, $p=0.034$) (図2)。また、III 度以上急性 GVHD の発症率は海外ドナー群で高い傾向が認められたが、再発率、治療関連死亡率は海外ドナー群と国内 BM 群、国内 CB 群との間で有意差を認めなかった(表3)。

D. 考察

成人に対するさい帯血移植の普及により、同種造血細胞移植を必要とする多くの症例では、国内に幹細胞ソースを見出すことが可能となっている。しかし、HLA 抗体所有など生着不全のリスクが高い症例に対しては、依然として HLA の適合した成人非血縁ドナーに対する需要も存在する。今回の解析において、海外ドナーからの移植成績が国内 CB 群よりも有意にすぐれていた点については、解析対象にさい帯血移植の開発期の症例が含まれていた影響を考慮する必要はあるが、適切なさい帯血を選択が困難な症例に対しては、海外ドナーが有力な選択肢となることを示唆している。より適切なドナー選択のアルゴリズムを構築するため、今後、各群間におけるコーディネート期間の比較も必要と考えられる。

E. 結論

海外非血縁ドナーからの造血細胞移植では、背景因子を一致させた国内ドナーからの非血縁者間骨髄移植、さい帯血移植との比較においてもそれらに劣らない成績を得ることが可能であることが確認された。

F. 健康危険情報

特記すべき内容はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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]

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

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.

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;109-16, 2013.

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* (in press)

2. 学会発表

Ichinohe T, Iida M, Kanda Y, Kimura F, Toubai T, Nakase K, Mitamura M, Kanda J, Fukuda T,

Miyamura K, Kanamori H, Mori T, Iida H, Atsuta Y, Morishima Y, Sakamaki H; Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Foreign Donors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcomes of hematopoietic cell transplantation from overseas unrelated donors are comparable to bone marrow or cord blood transplantation from domestic unrelated donors: a retrospective matched-pair cohort study. 17th Congress of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT), October 26-28, 2012, Hyderabad, India.

中瀬浩一、神田善伸、飯田美奈子、木村文彦、東梅友美、三田村真、諫田淳也、宮村耕一、金森平和、森毅彦、飯田浩充、熱田由子、森島泰雄、坂巻壽、一戸辰夫：急性白血病・骨髄異形成症候群に対する海外ドナーからの造血幹細胞移植の成績：国内非血縁ドナーからの骨髄移植・さい帯血移植とのmatched-pair解析。第35回日本造血細胞移植学会総会、2013年3月7日-9日、金沢。

H. 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登録一元管理委員会の設置する「海外ドナーからの移植ワーキンググループ」における研究課題として、以下の研究協力者の参加により実施された：飯田美奈子、神田善伸、木村文彦、東梅友美、中瀬浩一、三田村真)

		海外ドナー群	国内BM群
レシピエント年齢	40歳未満	43	171
	40歳以上	27	109
レシピエント性別	男性	41	164
	女性	29	116
原疾患	AML, CR1	6	24
	AML, CR1以外	24	96
	ALL, CR1	14	56
	ALL, CR1以外	18	72
	MDS	8	24
HLA適合性	適合	60	240
	1抗原不適合	10	40
幹細胞源	骨髄	64	280
	末梢血	6	0

表1: 比較に用いた海外ドナー群と国内骨髓移植群の背景因子

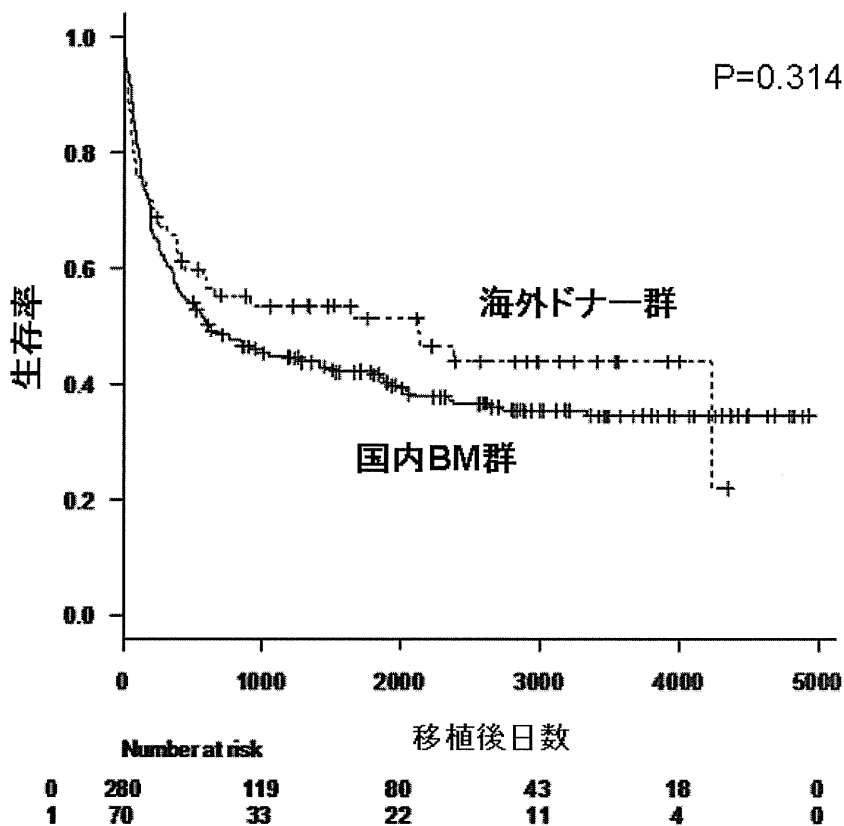


図1: 海外ドナー群と国内 BM 群の生存率の比較

		海外ドナー群	国内CB群
レシピエント年齢	40歳未満	49	196
	40歳以上	30	120
レシピエント性別	男性	47	128
	女性	32	188
原疾患	AML, CR1	6	24
	AML, CR1以外	29	116
	ALL, CR1	14	56
	ALL, CR1以外	20	80
	MDS	10	40
幹細胞源	骨髄	73	0
	末梢血	6	0
	さい帯血	0	316

表2: 比較に用いた海外ドナー群と国内さい帯血移植群の背景因子

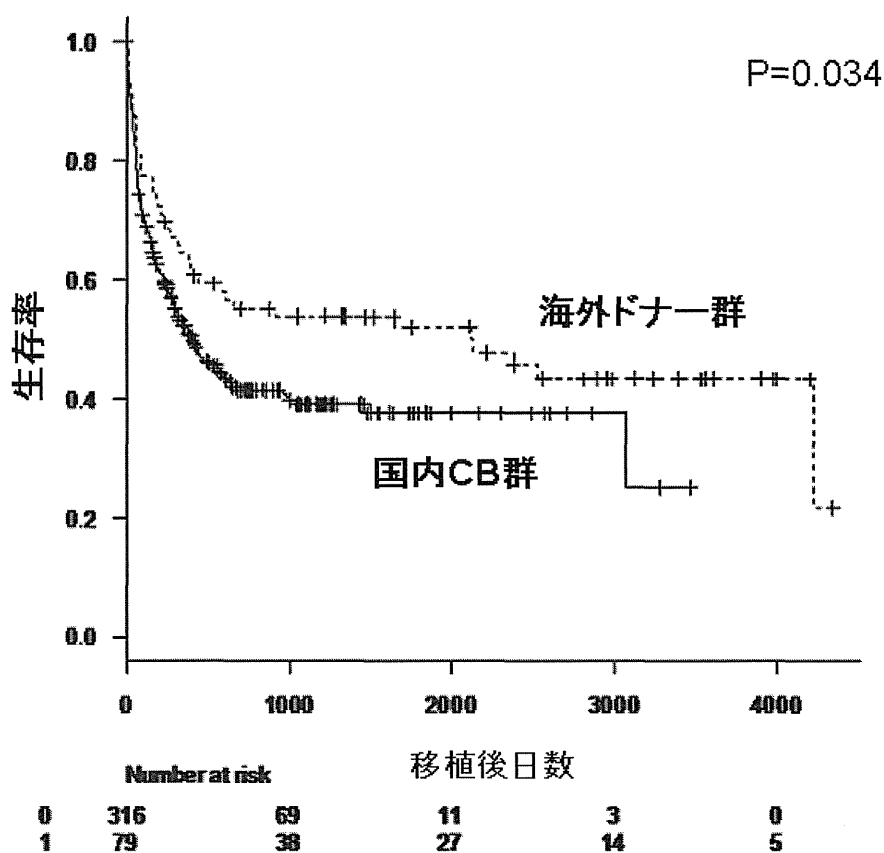


図2: 海外ドナー群と国内さい帯血移植群の生存率の比較

	再発率	P	治療関連死亡率	P
海外ドナー群 (n=70)	0.22 (0.12-0.33)	0.194	0.33(0.24-0.35)	0.661
国内BM群 (n=280)	0.29 (0.24-0.35)		0.31 (0.26-0.37)	
海外ドナー群 (n=79)	0.26 (0.17-0.37)	0.459	0.30 (0.20-0.41)	0.276
国内CB群 (n=316)	0.30 (0.23-0.37)		0.34 (0.29-0.40)	

表3:再発率と治療関連死亡率の比較

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 に基づく臍帯血移植データベースの基盤整備と関連解析

研究分担者	高梨美乃子	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
研究分担者	松本加代子	日本赤十字社近畿ブロック血液センター
研究協力者	福森泰雄	日本赤十字社近畿ブロック血液センター
研究協力者	柏瀬貢一	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
研究協力者	東史啓	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

研究要旨: 臍帯血移植データベースの構築を目的としてさい帯血バンクを経由した移植症例患者、臍帯血ペアの検体および移植臨床成績、HLA データの収集を行い、検体の DNA 調製、保存および HLA タイピング作業を進めている。

A. 研究目的

当研究班は移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植源および遺伝子型選択アルゴリズムの確立を目指している。本分担研究においては臍帯血移植を担当し、臍帯血バンク経由移植症例検体 DNA 試料および臨床データを収集して、HLA 6 座 12 抗原アリル型を含む HLA 領域および非 HLA 領域の組織適合性抗原遺伝子タイピングを行い、それら遺伝子多型の移植臨床成績への影響について総合的な解析を行って、詳細な臍帯血移植データベースを構築することを目的としている。

B. 研究方法

1、できるだけ多くの症例検体を収集、解析するため、全国の臍帯血バンクに検体供与と共同解析の依頼を行う。解析対象として血液系悪性疾患、初回移植、単数臍帯血移植、臍帯血と患者の DNA 検体あるいは血液検体がペアで揃うという条件に該当する

症例を対象とし、各バンクで抽出した検体の送付を受け、必要なものは検体より DNA を抽出し、遺伝子多型解析のために全検体について全ゲノム DNA 増幅 (WGA) を行う。
2、造血細胞移植登録一元管理委員会より各症例の移植成績臨床データおよび HLA-A, -B, -C, -DRB1 タイピングデータを入手し、必要なものについてはさらに HLA アリルタイピングを実行し、患者、臍帯血ペアの HLA 6 座 (-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1) 12 抗原のアリルデータを揃える。
3、HLA 領域および非 HLA 領域の組織適合性遺伝子の多型を TaqMan 法、ルミネックス蛍光ビーズ法、遺伝子シーケンシング法などによりタイピングしてデータベースを作成する。
4、得られた HLA 型、遺伝子型と臨床移植成績との関連解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針および造血細胞移植学会倫理指針に基づき、日本さい帯血バンクネットワーク倫理委員会、近畿さい帯血バンク倫

理委員会、日本赤十字社倫理委員会の承認を得てその規定に従って行った。

C. 研究結果

全国7か所のさい帯血バンクより共同解析の快諾を得て検体の収集作業を順次開始している。今年度新たに1476症例ペア検体を収集し、合計保存数は平成25年2月時点で2126症例ペア検体となった。これらより順次DNA抽出、WGA、HLAタイピング作業を行っている。造血細胞移植登録一元管理委員会および日本さい帯血バンクネットワークより臨床成績とHLAデータの送付を受けて検体データベースの構築作業を開始している。

D. 考察

非血縁者間骨髄移植症例ではHLA6座12抗原アリルレベルでのHLA適合度の移植成績関連解析が行われているが、臍帯血移植の場合は現時点でHLA-A, -B, -DRB1および-C座の一部までの解析となっている。研究班では移植源の選択アルゴリズムの作成を目指しているが、そのためには非血縁者骨髄移植解析と同様な全HLAの詳細なデータベースを臍帯血移植症例においても作成する必要がある。本分担研究は各バンクより移植症例DNA検体を収集しHLA-DNAタイピングを施行し、患者、臍帯血ペアのHLA6座12アリル型を揃えるもので、これによりHLA抗原の臍帯血移植成績への影響のより詳細なデータを得ることが期待される。また成績に関連するHLA領域、非HLA領域の組織適合性遺伝子多型と移植成績との統合的な関連解析も開始している。

E. 結論

臍帯血移植症例に関するデータベース作成の基盤整備として検体収集、HLAデータの整備、および遺伝子多型解析を開始した。

G. 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. *Hematologica*. 2013 in press.

2). Eichler H, Schrezenmeier H, Schallmoser K, Strunk D, Nystedt J, Kaartinen T, Korhonen M, Fleury-Cappellesso S, Sensebé L, Bönig H, Rebullà P, Giordano R, Lecchi L, Takanashi M, Watt SM, Austin EB, Guttridge M, McLaughlin LS, Panzer S, Reesink HW. Donor selection and release criteria of cellular therapy products. *Vox Sang*. 2013;104(1):67-91.

3). Takanashi M, Odajima T, Aota S, Sudoh M, Yamaga Y, Ono Y, Yoshinaga K, Motoji T, Matsuzaki K, Satake M, Sugimori H, Nakajima K. Risk factor analysis of vasovagal reaction from blood donation. *Transfus Apher Sci*. 2012 Dec;47(3):319-25

4). Tsuji K, Wang YH, Takanashi M, Odajima T, Lee GA, Sugimori H, Motoji T.

Overexpression of lung resistance-related protein and P-glycoprotein and response to induction chemotherapy in acute myelogenous leukemia.

Hematol Rep. 2012;11:4(3):e18.

5). 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. 2013 ;19(2):247-54.

6). Hirayasu K, Ohashi J, Kashiwase K, Hananantachai H, Naka I, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Parham P, Arase H, Tokunaga K, Patarapotikul J, Yabe T. Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathog.* 2012;8(3):e1002565.

7). Matsumura T, Kami M, Yamaguchi T, Yuji K, Kusumi E, Taniguchi S, Takahashi S, Okada M, Sakamaki H, Azuma H, Takanashi M, Kodo H, Kai S, Inoue-Nagamura T, Kato K, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan. *Leukemia.*

2012;26(7):1482-6.

8). Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood.* 2012 ;119(9):2141-8.

9). Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S; Japan Marrow Donor Program and 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(5):780-7.

2. 学会発表

- 1)、福森泰雄、高陽淑、稲葉洋行、小島芳隆、石井博之、南明美、松本加代子、松倉晴道、河敬世 「さい帯血バンク出庫前検査としての交差適合試験と患者HLA抗体スクリーニング」 第11回日本組織適合性学会近畿地方会(2013年2月、大阪市)
- 2) 中村文明、畑中一生、松本加代子、広野めぐみ、魚嶋伸彦、井上雅美、石川淳、谷

慶彦、河敬世 「成人の臍帯血移植において有核細胞数とHLA一致度の組み合わせ効果と予後の関係は明らかではない」 第35回日本造血細胞移植学会総会(2013年3月、金沢市)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

急性白血病における HLA 適合非血縁者間骨髄移植の位置付けに関する研究

研究分担者 宮村耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長

研究要旨

急性白血病(AML,ALL)HLA 適合同胞からの造血幹細胞移植はそのようなドナーの有無による genetic randomization の研究から移植群がすぐれ、標準リスク群においては適応とされている。一方 HLA 適合非血縁者間移植は、欧米においては同胞間移植と比較して GVHD の頻度は高く生存率は不良であり、一段低い位置づけとなっている。一方森島らの HLA 適合同胞間移植の研究より本邦における急性 GVHD の頻度は欧米と比較して低いことが知られている。現在本邦における HLA 適合同胞がない患者における HLA 適合非血縁者間移植の位置づけは施設により異なっていると考えられる。本研究では本邦におけるドナー選択において HLA 適合非血縁者間移植の位置付けを明らかにする。

A.研究目的

急性白血病(AML,ALL)HLA 適合同胞からの造血幹細胞移植はそのようなドナーの有無による genetic randomization の研究から移植群がすぐれ、標準リスク群においては適応とされている。一方 HLA 適合非血縁者間移植は、欧米においては同胞間移植と比較して GVHD の頻度は高く生存率は不良であり、一段低い位置づけとなっている。一方森島らの HLA 適合同胞間移植の研究より本邦における急性 GVHD の頻度は欧米と比較して低いことが知られている。現在本邦における HLA 適合同胞がない患者における HLA 適合非血縁者間移植の位置づけは施設により異なっていると考えられる。本研究では本邦におけるドナー選択において HLA 適合非血縁者間移植の位置

付けを明らかにする。

B.研究方法

日本造血細胞移植学会のデータを用い HLA8/8 アリル適合非血縁者間骨髄移植と HLA 適合血縁者間造血幹細胞移植(PB,BM)の第一寛解期に移植を行った成績を後方視的に全生存率を比較した。AMLは標準リスク群 605 例、ALL(Ph 陰性)641 例を対象とした。これらは、「疫学研究に関する倫理指針」を順守して行った。

C.研究結果

AML における HLA 適合血縁者間移植と HLA 適合非血縁者間造血幹細胞移植の 4 年生存率は 65%と 68% (P=0.50)と有意差がなかった。同様に ALL における 4 年生存率

は 65%と 62% (P=0.19)と有意差がなかった。

D. 考察

HLA 適合同胞間移植と比較して 8/8HLA 適合非血縁者間移植は、非再発死亡が多いが、再発が少なく、生存においては同等であった。しかし後方視的解析であり、主治医が再発リスクが高いと考えた症例が非血縁者間移植に多いという選択バイアスや最初に移植をすると決めた症例においては移植までの期間が長い非血縁者間移植においてはその間に悪くなっている患者が除外されるという time censoring biasなどが考えられる。そのため無作為比較試験の結果がでるまでは血縁者では推奨となっても、非血縁者ではオプションとすることが適当であろう。

E. 結論

本邦における 8/8HLA 適合非血縁者間移植は、第一寛解期の ALL,AML とともに、HLA 適合同胞移植と差がなく、HLA 適合同胞移植がない場合 8/8HLA 適合非血縁者ドナーは有力な alternative source となりうるが、後方視的解析でありオプションの位置づけであると考えられる。

F. 研究発表

1.論文発表

1. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Recipient PTPN22 -1123 C/C Genotype Predicts Acute Graft-versus-Host Disease after HLA

Fully Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2012;

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 Transplant 2012;

3. Ihira M, Enomoto Y, Kawamura Y, Nakai H, Sugata K, Asano Y, Tsuzuki M, Emi N, Goto T, Miyamura K, Matsumoto K, Kato K, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Development of quantitative RT-PCR assays for detection of three classes of HHV-6B gene transcripts. J Med Virol 2012; 84: 1388-95.

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 2012;

5. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T,

- Kakahana 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* 2012;
6. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci* 2012; 103: 1688-94.
7. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, Miyamura K, Naoe T. T315I mutation in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia is associated with a highly aggressive disease phenotype: three case reports. *Anticancer Res* 2012; 32: 1779-83.
8. Yamada-Fujiwara M, Miyamura K, Fujiwara T, Tohmiya Y, Endo K, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Ito M, Harigae H. Diagnosis of intestinal graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 31-7.
9. Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol* 2012; 95: 409-19.
10. Imahashi N, Inamoto Y, Ito M, Koyama D, Goto T, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi M, Nishiwaki S, Tsukamoto S, Yasuda T, Ozawa Y, Miyamura K. Clinical significance of hemophagocytosis in BM clot sections during the peri-engraftment period following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 387-94.
11. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012; 119: 2409-16.
12. Minami Y, Abe A, Minami M, Kitamura K, Hiraga J, Mizuno S, Ymamoto K, Sawa M, Inagaki Y, Miyamura K, Naoe T. Retention of

- CD34(+) CML stem/progenitor cells during imatinib treatment and rapid decline after treatment with second-generation BCR-ABL inhibitors. *Leukemia* 2012;
13. Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 550-6.
14. Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, Nishida T, Sugimoto K, Saito S, Kato T, Mizuno H, Imahashi N, Seto A, Ozawa Y, Goto T, Koyama D, Yokohata E, Kubota N, Kamoshita S, Miyamura K, Matsumoto K, Ito M, Naoe T. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol* 2012; 95: 428-33.
15. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci* 2012;
16. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, Miyamura K, Naoe T. T315I Mutation in Ph-positive Acute Lymphoblastic Leukemia is Associated with a Highly Aggressive Disease Phenotype: Three Case Reports. *Anticancer Res* 2012; 32: 1779-83.
17. Tatsunori Goto, Katsuya Ikuta, Yoshihiro Inamoto, Sonoko Kamoshita, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Nobuhiko Imahashi, Shokichi Tsukamoto, Yukiyasu Ozawa, Katsunori Sasaki, Masafumi Ito, Yutaka Kohgo, Koichi Miyamura: Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol* 2012; 97(1): 125-34.
18. Imajo K, Ueda Y, Kawano F, Sao H, Kamimura T, Ito Y, Mugitani A, Suzuki K, Uike N, Miyamura K, Uski K, Morimatsu Y, Akiyama N, Nagai H, Ohara A, Tanimoto M, Takaki K, Chayama K, Urabe M, Nagatoshi Y, Tamura K. "[A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia]." *Jpn J Antibiot* 2012; 65(4): 271-87.
19. 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, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J; for the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. "Impact of a 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 Oncol. 2012

2.学会発表

1. 日本国内の非血縁者末梢血幹細胞移植の現状 宮村 耕一 シンポジウム5

第74回日本血液学会学術集会 京都

2012.10

2. Different effect of HLA allele mismatch on the outcome of unrelated BMT

between two time periods Yoshinobu Kanda, Junya Kanda, Yoshinobu Maeda, Tatsuo Ichinohe, Kazuhiko Kakihana, Takahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Keisei Kawa, Satoshi Morita, Yasuo Morishima

第74回日本血液学会学術集会 京都

2012.10

3. Impact of ABO incompatibility on the outcome of hematopoietic cell transplantation Fumihiko Kimura, Junya Kanda, Yoshinobu Kanda, Ken Ishiyama, Toshio Yabe, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Kazuki Ohashi, Masami Inoue, Keisei Kawa, Koji Kato, Hisashi Sakamaki, Hiromasa Yabe, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

第74回日本血液学会学術集会

京都 2012.10

京都 2012.10

4. Clinical impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation

outcome in CML Kazuteru Ohashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Arinobu Tojo, Koichi Miyamura, Jun Ishikawa, Yasuo Morishima, Hiromasa Yabe, Yoshiko

Atsuta, Fumitaka Nagamura, Hisashi Sakamaki

第74回日本血液学会学術集会 京都

2012.10

5. UCB transplantation vs. related transplantation with HLA 1-AG mismatch in the GVH direction Junya Kanda, Tatsuo Ichinohe, Shunichi Kato, Naoyuki Uchida, Seitaro Terakura, Shuichi Taniguchi, Satoshi Takahashi, Takahiro Fukuda, Michihiro Hidaka, Tokiko Nagamura-Inoue, Junji Tanaka, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura, Yoshinobu Kanda

第74回日本血液学会学術集会 京都

2012.10

6. Nilotinib in CML patients with suboptimal response to imatinib: Early results from the SENSOR study

Toshihiro Miyamoto, Kochi Miyamura, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hata, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junichi Tsukada, Midori Kondo, Taro Amagasaki, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada,

第74回日本血液学会学術集会 京都

2012.10

7. Intestinal macrophages of recipient origin participate in acute GVHD and

i-TAM after allo-HSCT Daisuke Koyama, Masafumi Ito, Sonoko

Kamoshita, Naomi Kubota, Emi
Yokohata, Kyoko Watanabe, Tatsunori
Goto, Naoko Kanemitsu, Aika Seto,
Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa,
Takeo Yamaguchi, Koichi Miyamura
第 74 回日本血液学会学術集会 京都
2012.10

8. A retrospective analysis for Predictive
factors for COP/BOOP following HSCT
based on TRUMP data

Hideki Nakasone, Onizuka, Nobuhiko
Suzuki, Atsushi Wake, Kazuhiko
Kakihana, Tetsuya Eto, Koichi Miyamura,
Hisashi, Sakamaki, Hiromasa Yabe,
Yasuo Morishima, Koji Kato, Ritsuro
Suzuki, Takahiro Fukuda
第 74 回日本血液学会学術集会 京都
2012.10

9. Clinical significance of day 0 marrow in
allogeneic hematopoietic stem cell
transplantation

Naomi Kubota, Sonoko Kamoshita, Emi
Yokohata, Daisuke Koyama, Tatsunori
Goto, Shingo Kurahashi, Yukiyasu
Ozawa, Masafumi Ito, Koichi Miyamura,
第 74 回日本血液学会学術集会 京都
2012.10

10. Attempting a timeline survival
disadvantage in the recipients who have
delayed engraftment

Yuichi Hasegawa, Naoki Kurita,
Yasuhisa Yokoyama, Hidekazu Nishikii,
Koichiro Maie, Mamiko
Sakata-Yanagimoto, Naoshi Obara,
Kazumi Suzukawa, Hideto
Takahashi, Takahiro Fukuda, Kazuki

Ohashi, Tetsuya Eto, Koichi Miyamura,
Keisei Kawa, Tokiko Nagamura-Inoue,
Hisashi Sakamaki, Hiromasa Yabe,
Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, Shigeru
Chiba

第 74 回日本血液学会学術集会 京都
2012.10

11. The effectiveness of
macrophage-targeted
therapy by dexamethasone palmitate
forrefractory GVHD

Satoshi Nishiwaki, Takayuki Nakayama,
Makoto Murata, Tetsuya Nishida, Seitaro
Terakura, Shigeki Saito, Tomonori Kato,
Hiroki Mizuno, Nobuhiko Imahahsi, Aika
Seto, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura,
Masafumi Ito, Shinya Toyokuni, Keisuke
Nagao, Tomoki Naoe

第 74 回日本血液学会学術集会 京都
2012.10

12. Prophylactic antifungal therapy in
patient undergoing allogeneic
hematopoietic cell transplantation.

Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota,
Kyoko Watanabe, Emi Yokohata, Daisuke
Koyama, Tatsunori Goto, Naoko
Kanemitsu, Shingo Kurahashshi,
Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura
第 74 回日本血液学会学術集会 京都
2012.10

13. Efficacy and safety of LEED regimen
followed by auto-PBSCT for malignant
lymphoma Naoko Kanemitsu, Shingo
Kurahashi, Sonoko Kamoshita, Naomi
Kubota, Kyoko Watakabe, Emi Yokohata,
Daisuke Koyama, Yukiyasu Ozawa,

Koichi Miyamura

第 74 回日本血液学会学術集会 京都

2012.10

14. Allogeneic hematopoietic stem cell
transplantation for acute leukemia not in
complete remission

Emi Yokohata, Naomi Kubota, Sonoko

Kamoshita, Kyoko Watakabe, Daisuke

Koyama, Tatsunori Goto, Naoko

Kanemitsu, Aika Seto, Shingo Kurahashi,

Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura

第 74 回日本血液学会学術集会 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

アジア地域の同種移植データベース構築とその解析

研究分担者 飯田美奈子 愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座 助教

研究要旨

近年、人種間で移植免疫反応の程度が大きく異なっていることが明らかになり、特に日本人間非血縁ドナーからの移植は白人間の移植に比べて急性 GVHD の頻度が低く、さらに白血病の再発が低いことが本研究班の解析で明らかになってきた。この理由を説明するために HLA も含めた組織適合性の人種による遺伝的背景を明らかにする必要がある。本研究の目的はアジアにおける人種間の違いも明らかにするために、アジア太平洋地域における造血細胞移植のデータベースを構築し、これを解析することであり、最終的には海外バンクからの移植と人種を異にした移植の位置付けを明らかにすることである。

A.研究目的

人種間での移植免疫反応の違いについては、日本人間と欧米人間の造血幹細胞移植において急性 GVHD の発症頻度が大きく異なることが知られており、この理由が HLA を含む組織適合性の人種による遺伝的差異によるものと考えられ、研究が進んでいる。しかし、現在のところ日本以外のアジア各国における人種間の違いについては基本的な移植データもそろっておらず、データベースの構築も含めた研究が急がれている。本研究ではアジア太平洋地域におけるデータベースを構築し、これを解析することによって、全世界的な国際間のドナー選択の基準を設定することを最終目的としている。

B.研究方法

アジア太平洋造血細胞移植学会 (Asia

Pacific Blood and Marrow

Transplantation Group: APBMT) に参加各国より提出された患者個別の移植データ (APBMT Outcome Registry) は、APBMT オリジナルの Least Minimum Dataset に規定された項目が各国データ提出責任者より紙または電子媒体で送付された。それらは一旦すべて Excel に手作業で入力され、データクリーニングが行われた。この中から同種移植症例 (複数ドナーを除く) のみを解析対象とし Stata を用いて統計処理を行った。

C.研究結果

2012 年 10 月末現在までに提出された症例は合計で 5,561 例であり、提出国および症例数の内訳は中国 991 例、日本 4,438 例、パキスタン 23 例、フィリピン 3 例、台湾 106 例であった。各国における HLA 適合度

および grade II-IV,III-IV の急性 GVHD の発症頻度は下記付表に示すとおりである。

D. 考察

現段階での APBMT における Outcome Registry へのデータ提出状況は、APBMT 参加 19 か国中（移植件数調査提出国は 15 か国）5 か国（33.3%）、また移植年も単年（2009 年（日本・台湾）2010 年（中国・パキスタン・フィリピン）と非常に限られたものとなっており、今回の結果は背景因子で補正されていない単変量での集計結果となった。このため結果はあくまで予備的な解析となっているが、それでも解析結果を見ると 5 か国間の相違が明らかとなっている。データベースの構築には参加各国の理解と協力が不可欠であるが、こうした結果を APBMT 各国に示すことは、それぞれの国にデータの蓄積の重要性を理解させデータ提出を促すこととなると考えられるため、今後一層のデータの蓄積が期待される。

E. 結論

アジア太平洋地域におけるデータ集積の重要性はますます増加すると予想される。

G. 研究発表

第 17 回 APBMT 2012.10.26～28 イン
ド ハイデラバード

Hematopoietic Stem Cell Transplantation
in Asia 2009-2010: The First Analysis of
the APBMT Outcome Registry

○Minako Iida, Yoshiko Atsuta, Ritsuro
Suzuki, Shinichiro Okamoto, Yanli Zhao,
Tong Wu, Dao-Pei Lu, Jian Ouyang,
Honorata G Baylon, Natasha Ali,
Meng-Yao Lu, Jih-Luh Tang, Kai-Hsin
Lin, Yoshihisa Kodera

H. 論文発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし