

201322009A

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 移植医療研究分野)

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上
のための包括的研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 善伸

平成 26 年 (2014) 3 月

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

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上
のための包括的研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 善伸

平成 26 年 (2014) 3 月

目 次

I. 総括研究報告

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 神田善伸 ----- 3

II. 分担研究報告

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

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 神田 善伸 ----- 19

2. 多剤併用 GVHD 予防による HLA 不適合移植の開発・不適合移植後の HLA 抗体の解析

兵庫医科大学 内科学講座血液内科 小川 啓恭 ----- 24

3. 造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する研究

筑波大学医学医療系 千葉 滋 ----- 28

4. 臍帯血移植におけるハプロタイプ一致の臨床的意義に関する研究

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 谷口 修一 ----- 30

5. HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

東京女子医科大学血液内科学講座 田中 淳司 ----- 33

6. CD34 陽性細胞選択 HLA 不適合移植の開発・HSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法の開発に関する研究

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 山下 卓也 ----- 37

7. HLA 不適合造血幹細胞移植後の免疫再構築に関する研究

広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科研究分野 一戸 辰夫 ----- 40

8. 造血幹細胞移植における間葉系幹細胞による新規治療法の安全性と有効性に関する臨床研究

名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 高橋 義行 ----- 43

9. マウスモデルを使った HLA 不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討

岡山大学病院 血液・腫瘍内科 前田 嘉信 ----- 47

10. 造血幹細胞移植領域の臨床研究における生物統計学的手法

京都大学大学院医学研究科 森田 智視 ----- 51

11. レジストリーデータの統計解析・活用のためのデータ整備

名古屋大学大学院医学系研究科 熱田 由子 ----- 54

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 59

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 65

V. 班会議記録 ----- 267

I. 総括研究報告

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 移植医療研究分野)
総括研究報告書

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

研究代表者 神田 善伸
自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授

研究要旨

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

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

平成 25 年度は、臨床研究については、研究分担者の小川、一戸、千葉や研究代表者の神田らそれぞれによって行われている様々な HLA 二抗原以上不適合移植法について、各施設の方法を踏襲しながらより洗練された前方視的臨床試験を継続した。さらに、日常診療として行われている HLA 一抗原不適合移植の治療成績についての後方視的解析の結果に基づいて、治療成績を改善するための臨床試験を計画し、日本造血細胞移植学会の主導研究として全国多施設共同研究を開始した。また、研究代表者が責任者を務める日本造血細胞移植学会「HLA と移植成績ワーキンググループ(WG)」と連携し、自らが開発した統計解析ソフトウェアを無料配布することによって造血幹細胞移植領域の統計解析の促進に努めている。

基礎的研究は、白血病細胞表面の HLA 不適合抗原発現低下の意義、不適合抗原に対する細胞傷害性 T 細胞の誘導と HLA 不適合抗原発現低下の影響などをマウスの GVHD モデルの系を用いて評価してきた。病原微生物や腫瘍抗原に対する特異的な免疫能の質的、量的評価を行う系を確立するとともに、腫瘍特異的免疫能を増強するための治療を開発している。また、マウスの慢性 GVHD の研究では、T 細胞を含む免疫担当細胞に抑制性のシグナルを伝える PD-L1 が欠損したマウスにおいて Th1 および Th17 細胞が増加して慢性 GVHD が悪化することを見だし、そこに Th1、Th17 を抑制するレチノイン酸を投与すると慢性 GVHD は改善した。p40 抗体とともに今後の治療応用が期待される。

研究分担者

小川 啓恭

兵庫医科大学内科学講座血液内科研究分野
教授

千葉 滋

筑波大学医学医療系血液内科学 教授

谷口 修一

国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科
部長

田中 淳司

東京女子医科大学血液内科 教授

山下 卓也

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞
移植科 医長

一戸 辰夫

広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍
内科研究分野 教授

高橋 義行

名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学
准教授

前田 嘉信

岡山大学病院血液・腫瘍内科 助教

森田 智視

京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学
教授 (平成25年6月2日 - 現在)

横浜市立大学附属市民医療センター臨床統計学
・疫学分野 教授 (平成25年4月1日 - 6月1日)

熱田 由子

名古屋大学大学院医学系研究科 招聘教員
(平成26年1月1日 - 現在)

名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植
情報管理・生物統計学 寄附講座講師

(平成25年4月1日 - 12月31日)

A. 研究目的

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

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

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

B. 方法

● 平成25年度に実施中の臨床試験

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

(a) 研究分担者の一戸らによる母子間免疫寛容を利用したHLA不適合移植

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

(b) 研究分担者の小川らによる強力免疫抑制剤を併用したHLA不適合移植

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

(c) 研究代表者の神田、研究分担者の千葉らによるアテムツズマブを用いたHLA不適合移植(アテムツズマブの減量を試みる自主臨床試験)

【移植方法】標準的前処置加えるアテムツズマブの投与総量を0.5 mg/kgに減量する。GVHD予防としてシクロスポリンとメトトレキサートをを用いる。

【目標症例数】18例【主要評価項目】移植後60日目までの生存、生着、グレードIII以上の急性GVHDの発症

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

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

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

【移植方法】標準的な移植前処置後にCD34陽性細胞選択造血幹細胞を輸注した後にHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法による免疫回復促進を図る。

【目標症例数】10例【主要評価項目】免疫系再構築並びにGVHD発症頻度および制御能

(f) HLA一抗原不適合移植の至適化

【移植方法】標準的前処置にサイモグロブリン 1.2 5 mg/kgをday -4、-3に加え、GVHD予防としてタクロリムスを用いる。【目標症例数】39例【主要評価項目】移植後1年の死亡、再発、グレード3以上の急性GVHDの発症、NIH 基準による重度の慢性GVHDの発症

■ 平成25年度に実施中の臨床研究(非介入)

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

1. HLA不適合が移植成績に与える影響の検討

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

(b) 母子間免疫寛容の影響に関する学会データベースを用いた後方視的解析

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

2. 抗HLA抗体と生着不全の関係

(a) HLA不適合移植後の抗HLA抗体力価の経時的変化

(b) 抗HLA抗体と生着不全、GVHD、再発率との関連

◎ 平成25年度に実施中のHLA不適合移植の成績向上のための基礎研究

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

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

(b) ELISPOTおよびFACSによる抗HLA抗体産生細胞の定量

(c) HLA不適合に伴うNK細胞の活性化と細胞傷害能の解析

(d) マウス慢性GVHDモデルの病態解析

C. 結果

研究分担者の一戸らによる母子間免疫寛容を利用したHLA不適合移植は佐賀大学における臨床試験として標準的前処置にサイモグロブリン 2.5 mg/kgをday -3、-2に加え、GVHD予防としてタクロリムスを用いるデザインで進行している。研究分担者の小川らによる強力免疫抑制剤を併用したHLA不適合移植は減弱移植前処置にゼットブリン 2 mg/kgをday -4～-1に加え、GVHD予防としてタクロリムスとメチルプレドニゾロンを用いた臨床試験は症例登録が完了した。現在は体内T細胞除去薬をサイモグロブリンに変更し、その投与量を減量するとともに移植前処置を至適化(FLU + AraC+MEL+ATG+少線量TBI)する臨床試験に移行している。研究代表者の神田らによるアテムツズマブを用いたHLA不適合移植(アテムツズマブの減量を試みる自主臨床試験)は、医師主導治験が2010年度に登録終了、2011年6月に観察期間も終了した。本研究においてアテムツズマブの投与量と免疫回復の有意な相関が認められたため、引き続きさらにアテムツズマブを総量で0.5mg/kgに減量した自主臨床試験を開始し、順調に登録が進行している。研究分担者の千葉らによる移植後シクロホスファミドによってGVHDを予防するHLA不適合移植は米国で主流になりつつある移植方法であり、国内での応用が期待される。これまでに登録された3

例では重篤なGVHDの発症はみられていない。研究分担者の山下らによる体外でCD34陽性細胞を選択したHLA不適合移植およびHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法の臨床試験は、国立がん研究センター中央病院で臨床試験が進行し、実際にHSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注が2症例に行われた。現在のところ、輸注に関連する有害事象はみられず、一例では安定した免疫回復が得られている。高橋らは皮膚および消化管のステロイド抵抗性急性GVHD症例に対して骨髄由来間葉系幹細胞の輸注を行い、GVHDの改善を観察した。明らかな副反応は認められていない。

後方視的研究については、谷口らは臍帯血移植実施164症例においてハプロタイプ一致症例を推定し、移植後の経過への影響を検討したところ、ハプロタイプ一致症例において有意に好中球生着率が高いということが示された。これは、HLA-C、-DP、-DQの適合度が生着に影響を与えている可能性を示唆し、今後のHLAタイピングの方針についての適正化が求められる。田中らは再生不良性貧血に対して同種移植を行った症例の解析を行った。全例に好中球生着が得られ、罹病期間が長い症例が大半を占めていたにもかかわらず、良好な成績が得られていた。また、造血細胞移植学会のHLA-WGのデータベース解析では、昨年度のHLA一抗原不適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植の比較に続き、HLA一抗原不適合血縁者間移植と非血縁者間臍帯血移植の比較を行い、現状のHLA一抗原不適合血縁者間移植の問題点としてGVHDの発症頻度が高いこと、そして抗ヒト胸腺細胞抗体を用いることで生存率が改善する傾向にあることを見いだした。この研究に基づいてHLA一抗原不適合血縁者間移植における至適なGVHD予防方法を模索する前方視的臨床試験を立案し、日本造血細胞移植学会主導研究として臨床試験を開始した。また、血清検査でHLA型が適合している血縁者間移植においても遺伝子レベルで不適合が存在すると重症GVHDの発症が増加することが判明し、今後は血縁者間移植(特に同胞以外の血縁者間移植)においても遺伝子レベルでの検査を推奨するという内容の論文を投稿中である。

熱田らは造血細胞移植登録一元化データベースの整備および統計解析変数作成用スクリプトを更新し、データベース解析の促進に貢献している。森田らは事前情報を積極的に活用するベイズ流統計手法の造血幹細胞移植領域の臨床試験への利用可能性について評価を行った。ベイズ流統計手法では事前情報のデータの質の高さが鍵となるため、既存のデータベースの詳細な解析の重要性が示唆された。統計ソフトウェア開発についてはマウス操作だけで一般的な

名義変数、連続変数、生存期間の解析に加えて、移植領域の統計解析で必須となる時間依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、さいたま医療センターのホームページで無料公開するとともに、造血細胞移植学会のHLA-WGで同ソフトを共有することによって統計解析の活性化を図っている。同ソフトウェアの開発を報告する論文がBone Marrow Transplantation誌に掲載され、当該論文のダウンロード数は同誌の論文の中で常に上位10位内を維持している。

特異的免疫能の評価系についてはサイトメガロウイルスおよびEBウイルスに特異的に働く細胞傷害性T細胞をテトラマーによって同定する系が確立された。さらに細胞傷害性T細胞を単一細胞に分離した上でT細胞受容体レパトアの解析を行ったところ、ドナー由来の細胞傷害性T細胞がサイトメガロウイルス再活性化の抑制に貢献していることや、細胞傷害性T細胞の形質によって抗ウイルス能が異なることが示唆された。また、研究分担者の前田らはこれまでの研究でTh17細胞の慢性GVHDへの関与を明らかにしてきたが、さらにT細胞を含む免疫担当細胞に抑制性のシグナルを伝えるPD-L1が欠損したマウスではTh1およびTh17細胞が増加して慢性GVHDが悪化することを発見した。そこにTh1、Th17を抑制するレチノイン酸を投与すると慢性GVHDは改善した。また、alternative Th17およびTh1細胞の両方を抑制する目的で、IL-12/IL-23 p40 抗体の有効性を検討したところ、p40 抗体を投与した群では、臨床的かつ病理組織学的に慢性GVHDが有意に軽減された。ヒトに対するp40 抗体は、Ustekinumabとしてクローン病や乾癬に対する臨床試験の結果が報告されており、慢性GVHDにも臨床応用できる可能性が示唆された。

D. 考察

様々な方法を用いた体外 T 細胞非除去 HLA 二抗原以上不適合移植法の臨床研究の進捗状況は良好である。日本造血細胞移植学会データベースを用いた解析についても日常診療にすぐに還元される成果が得られ、統計ソフトウェアの開発により、今後はさらに解析が促進されることが期待できる。

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 国内

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

<研究分担者 小川 啓恭>

1. 小川啓恭, 宮村耕一, 岡本真一郎. 本邦における同種造血幹細胞移植に用いる無菌室の実態調査 第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢
2. 池亀和博, 海田勝仁, 石井慎一, 吉原哲, 谷口享子, 加藤るり, 井上貴之, 岡田昌也, 相馬俊裕, 小川啓恭 血縁HLA半合致ミニ移植(haplo-mini)の施設前向き臨床試験(第I/II相試験) 第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢
3. 石井慎一, 池亀和博, 海田勝仁, 岡田昌也, 井上貴之, 加藤るり, 玉置広哉, 藤盛好啓, 甲斐俊朗,

相馬俊裕, 小川啓恭 high risk悪性血液疾患患者に対する, 低容量ATGとステロイドを用いたHLA半合致ミニ移植の治療成績 第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢

4. Ikegame K, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Taniguchi K, Kato R, Inoue T, Okada M, Tamaki H, Soma T, Ogawa H. Transition of conditioning regimen in haplo-mini in connection with survival results. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月 札幌

<研究分担者 高橋 義行>

1. 高橋義行, 川島希, 成田敦, 坂口大俊, 土居崎小夜子, 村松秀城, 中西康詞, 濱麻人, 小島勢二 HLA haploidentical SCT with the options of donor's virus specific CTLs and mesenchymal stem cells. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月 札幌
2. 高橋義行 小児重症再生不良性貧血に対する代替ドナーからの造血幹細胞移植:HLA不一致非血縁ドナー vs HLAハプロ一致血縁ドナー 第36回日本造血細胞移植学会総会 2014年3月 沖縄

<研究分担者 前田 嘉信>

1. Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Nishinohara M, Okamoto S, Matsuoka K, Kondo E, Fujii N, Shinagawa K, Tanimoto M. PD-1 pathway of donors and recipients modulate chronic graft-versus-host disease through Th1 and Th17 in mouse model. 第36回日本造血細胞移植学会 2014年3月 沖縄

<研究分担者 熱田 由子>

1. 熱田由子 造血幹細胞移植後の二次性固形腫瘍および晩期死亡. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月 札幌
2. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Effect of HLA disparity on outcomes after cord blood transplantation in patients with leukemia. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月 京都

2) 海外

1. 論文発表

<研究代表者 神田 善伸>

1. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S. Changes in the

- clinical impact of high-risk HLA allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 20:526-535,2014
2. Nakasone H, Terasako-Saito K, Yamazaki R, Sato M, Tanaka Y, Sakamoto K, Kurita M, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Yamada S, and Kanda Y. Impact of high-/middle-molecular-weight adiponectin on the synthesis and regulation of extracellular matrix in dermal fibroblasts. *Experimental Hematology* (in press)
 3. Sato M, Nakasone H, Terasako-Saito K, Sakamoto K, Yamazaki R, Tanaka Y, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, and Kanda Y. Prediction of infectious complications by the combination of plasma procalcitonin level and localized infection before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49:553-560,2014
 4. Sakamoto K, Nakasone H, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Machishima T, Kimura SI, Kikuchi M, Kako S, Kanda J, Yamazaki R, Tanihara A, Nishida J, and Kanda Y. Evaluation of the validity of preemptive therapy against Cytomegalovirus disease based on antigenemia assay with a cutoff of 20 positive cells per two slides. *PLoS One* (in press)
 5. Nakasone H, Tanaka Y, Yamazaki R, Sato M, Terasako K, Sakamoto K, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Single-cell analysis of T-cell receptor- β repertoire of HLA-A*2402-restricted cytomegalovirus pp65-specific cytotoxic Tcells in donor-patient pairs undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49:87-94,2014
 6. Sato M, Nakasone H, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Sakamoto K, Kawamura K, Ashizawa M, Machishima T, Terasako K, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Yamazaki R, Tanaka Y, Kanda J, Kako S, Nishida J, and Kanda Y. Prediction of infectious events by the high-sensitivity C-reactive protein level before autologous hematopoietic cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. *Transplant Infectious Disease* 15: E169-171,2013
 7. 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 Transplant*. 48:1077-1083,2013
 8. Yamazaki R, Nakasone H, Tanaka Y, Sato M, Terasako K, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Machishima T, Kimura SI, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Allotype analysis to distinguish the origin of varicella-zoster virus immunoglobulin G after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 19:1013-1020,2013
 9. 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 M. 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
 10. 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 Transplant*. 48:698-702,2013
 11. Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, Kondo Y, Nakao S, Nagafuji K, Miyamoto T, Kurokawa M, Okoshi Y, Chiba S,

- Ohashi Y, Takaue Y, Taniguchi S. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol.* 88: 294-300,2013
12. Kako S, Kanamori H, Kobayashi N, Shigematsu A, Nannya Y, Nakamae M, Shigeno K, Suzukawa K, Takeuchi M, Tsuzuki M, Usuki K, Hatanaka K, Ogawa K, Mitani K, Nawa Y, Hatta Y, Mizuno I, and Kanda Y. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 16:95-103,2013
 13. Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48:452-458,2013
 14. 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
 15. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19:247-254,2013
 16. Ashizawa M, Oshima K, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Sato M, Terasako K, Machishima T, Kimura SI, Kikuchi M, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Kanda J, Yamazaki R, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Hyperbilirubinemia in the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Prognostic significance of the alkaline phosphatase / total bilirubin ratio. *Bone Marrow Transplant.* 48:94-98,2013
- <研究分担者 小川 啓恭>
1. Murata, M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, MD, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood: An analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant* (in press)
 2. Kaida K, Ikegame K, Ikemoto J, Murata R, Irie R, Yoshihara S, Ishii S, Okada M, Inoue T, Tamaki H, Soma T, Fujimori Y, Kai S, Ogawa H. Soluble interleukin-2 receptor level on day 7 as a predictor of graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem cell transplantation using reduced intensity conditioning. *Int J Hematol* (in press)
 3. 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. *Int J Hematol* 97: 289-290, 2013
 4. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Yoshihara S, Taniguchi K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K. Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology* 22: 1159-1166, 2013
 5. Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Nakata J, Ishii S, Soma T, Okada M, Ogawa H. Frequency of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T-cells at early stages after HLA-mismatched allogeneic hematopoietic SCT predicts the incidence of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 48: 859-864, 2013
 6. Kurosawa S, 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. Recent decrease in non-relapse mortality due to

- graft-versus-host disease and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplantat* 48: 1198-1204, 2013
7. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Sota K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K. Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer* 21: 2161-2169, 2013
 8. Eguchi R, Kubo S, Ohta T, Kunimasa K, Okada M, Tamaki H, Kaji K, Wakabayashi I, Fujimori Y, Ogawa H. FK506 induces endothelial dysfunction through attenuation of Akt and ERK1/2 independently of calcineurin inhibition and the caspase pathway. *Cellular Signalling* 25: 1731-1738, 2013
 9. Kawakami M, Taniguchi K, Yoshihara S, Ishii S, Kaida K, Ikegame K, Okada M, Watanabe S, Nishina T, Hamada H, Nakagawa M, Ogawa H. Irreversible neurological defects in the lower extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine. *Am J Hematol*. 88: 853-857, 2013
 10. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, Taniguchi S, Kakihana K, Ogawa H, Miyamura K, Eto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantat* 48:1317-1323, 2013
- intra-venous busulfan regimen. *Int J Hematol* 98:135-138, 2013
3. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol* 98:319-322, 2013

<研究分担者 谷口 修一>

1. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Kamimura T, Taniguchi S, Okamura T, Ohtsuka E, Yoshida T, Higuchi M, Yoshimoto G, Fujisaki T, Abe Y, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K, Harada M. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol*. 6:14,2013
2. Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, Uchida N, Ota H, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Nakauchi H, Taniguchi S. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. *Br J Haematol*. 160:255-258,2013
3. Kai S, Wake A, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Nakamae H, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, Kato S. Double-unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning for Patients with Hematological Malignancies: a Multicenter Phase II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 19:812-819, 2013

<研究分担者 田中 淳司>

<研究分担者 千葉 滋>

1. 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. *Am J Hematol* 88:294-300, 2013
2. Fukuda K, Kurita N, Sakamoto T, Nishikii H, Okoshi Y, Sugano M, Chiba S. Post-transplant gastric antral vascular ectasia after

1. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 48:56-62, 2013
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. Unrelated cord blood transplantation vs. related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia* 27:286-294, 2013
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, Morishima Y, Tanaka J, 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. *Bone Marrow Transplant* 48:529-536, 2013
 4. 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. 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* 24:1594-1602, 2013
 5. Wakao H, Yoshikiyo K, Koshimizu U, Furukawa T, Enomoto K, Matsunaga T, Tanaka T, Yasutomi Y, Yamada T, Minakami H, Tanaka J, Oda A, Sasaki T, Wakao R, Lantz O, Udagawa T, Sekiya Y, Higuchi K, Harada N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Fujita H. Expansion of Functional Human Mucosal-Associated Invariant T Cells via Reprogramming to Pluripotency and Redifferentiation. *Cell Stem Cell*. 12:546-558, 2013
 6. 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. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 48:1198-1204, 2013
 7. Torimoto Y, Sato K, Ikuta K, Hayashi T, Hirayama Y, Inamura J, Kobayashi H, Kobayashi R, Koda K, Kurosawa M, Mori A, Ota S, Sakai H, Shigematsu A, Shindo M, Shinzaki H, Takahashi F, Takimoto R, Tanaka J, Yamamoto S, Kohgo Y, Fukuhara T. A retrospective clinical analysis of Japanese patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified: Hokkaido Hematology Study Group. *Int J Hematol*. 98:171-178, 2013
 8. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR-ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer Journal* (in press)
 9. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, 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 Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant*. 48:1389-1394, 2013
 10. Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H, Tanaka J. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 48:1513-1518, 2013
 11. Mori N, Ohwashi M, Yoshinaga K, Mitsuhashi K, Tanaka N, Teramura M, Okada M, Shiseki M, Tanaka J, Motoji T. L265P Mutation of the MYD88 Gene Is Frequent in Waldenström's Macroglobulinemia and Its Absence in Myeloma. *PLOS ONE* 8:e80088, 2013

12. Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, Ota S, Torimoto Y, Kakinoki Y, Yamamoto S, Kurosawa M, Hatakeyama N, Haseyama Y, Sakai H, Sato K, Fukuhara T. Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 49:254-257, 2014

<研究分担者 山下 卓也>

1. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H and Kodera Y for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult in association with chronic graft-versus-host disease. *Annals of Oncology* (in press)
2. Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y and Fukuda T. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Hematol* 92:137-146, 2014
3. Fuji S, Ueno N, Hiramoto N, Asakura Y, Yakushijin K, Kamiyama Y, Kurosawa S, Kim SW, Heike Y, Yamashita T and Fukuda T. Reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F for unrelated bone marrow transplant is associated with lower non-relapse mortality than a regimen with low-dose TBI: a single-center retrospective analysis of 103 cases. *Int J Hematol* 98:608-614, 2013
4. Tamura A, Iwasa M, Sato A, Hishita T, Higashi Y, Kaneko H, Ashihara E, Ichinohe T, Hirai H, Maekawa T. Parathyroid hormone enhances hematopoietic expansion via upregulation of cadherin-11 in bone marrow mesenchymal stromal cells. *Stem Cells.* (in press)
5. Yoshioka S, Miura Y, Yao H, Satake S, Hayashi Y, Tamura A, Hishita T, Ichinohe T, Hirai H, Takaori-Kondo A, Maekawa T. C/EBP β expressed by bone marrow mesenchymal stromal cells regulates early B-cell lymphopoiesis. *Stem Cells.* 32:730-740, 2014.
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
7. Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, Iwato K, Kanamori H, Murata M, Sakura T, Imamura M, Adachi S, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H; PRCA Collaborative Study Group. Efficacy and long-term outcome of treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:1026-32, 2013
8. Miura Y, Yoshioka S, Yao H, Takaori-Kondo A, Maekawa T, Ichinohe T. Chimerism of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells in allogeneic hematopoietic cell transplantation: is it clinically relevant? *Chimerism.* 4:78-83, 2013

<研究分担者 高橋 義行>

<研究分担者 一戸 辰夫>

1. Yoshihara M, Itamura H, Fukushima N, Itoh M, Furukawa K, Nagatomo D, Kamachi K, Kitamura H, Shindo T, Kubota Y, Sueoka E, Morita S, Ichinohe T, Kimura S. Therapeutic management in cardiac lymphoma. *Leuk Lymphoma.* (in press)
2. Yao H, Miura Yoshioka S, Miura M, Hayashi Y, Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H and Kojima S. Long-Term Parvovirus B19 Infections With Genetic Drift After Cord Blood Transplantation Complicated by Persistent CD4+ Lymphocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 36(1):e65-8, 2014
3. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa

- K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19:1690-1694, 2013
3. Lundqvist A, Smith AL, Takahashi Y, Wong S, Bahceci E, Cook L, Ramos C, Tawab A, McCoy JP Jr, Read EJ, Khuu HM, Bolan CD, Joo J, Geller N, Leitman SF, Calandra G, Dunbar C, Kurlander R, Childs RW. Differences in the Phenotype, Cytokine Gene Expression Profiles, and In Vivo Alloreactivity of T Cells Mobilized with Plerixafor Compared with G-CSF. *J Immunol.* 191:6241-6249, 2013
 4. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 45:937-941, 2013
 5. Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K and Kojima S. Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole plasma concentration in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 35:e219-223, 2013
 6. Hirabayashi Y, Takahashi Y, Xu Y, Akane K, Villalobos IB, Okuno Y, Hasegawa S, Muramatsu H, Hama A, Kato T and Kojima S. Lack of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells is associated with resistance to intravenous immunoglobulin therapy in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 172:833-837, 2013
 7. Daikoku T, Saito K, Aihara T, Ikeda M, Takahashi Y, Hosoi H, Nishida T, Takemoto M, Shiraki K. Rapid detection of human cytomegalovirus UL97 and UL54 mutations for antiviral resistance in clinical specimens. *Microbiol Immunol* 57:396-399, 2013
 8. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, and Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer.* 60:1513-1519, 2013
 9. Kato K, Otake H, Tagaya M, Takahashi Y, Ito Y, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Naganawa S and Nakashima T. Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child. *Am J Otolaryngol* 34:89-92, 2013
 10. Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S and Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood* 121:862-863, 2013
- <研究分担者 前田 嘉信>
1. Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, and Tanimoto M. mTOR inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* (in press)
 2. Maeda Y, Pathogenesis of graft- versus-host disease: innate immunity amplifying acute alloimmune responses. *Int J Hematol* 98:293-299, 2013
 3. Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M. Chronic graft-versus-host disease: disease biology and novel therapeutic strategies. *Acta Med Okayama.* 67:1-8, 2013
- <研究分担者 森田 智視>
1. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina H, Tsuda M, Tsumura T, Sugimoto T, Shimodaira H, Tokunaga S, Moriwaki T, Esaki T, Nagase M, Fujitani K, Yamaguchi K, Ura T, Hamamoto Y, Morita S, Okamoto I, Boku N, Hyodo I. A Randomized, Open-label, Phase III Study Comparing Irinotecan with Paclitaxel in Advanced Gastric Cancer Patients without Severe Peritoneal Metastasis after Failure of

- Prior Combination Chemotherapy using Fluoropyrimidine plus Platinum: WJOG4007 Trial. *J Clin Oncol* (in press)
2. Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshimura K, Takabe K, Endo I. High expressions of ATP-binding cassette transporter ABCC11 in the breast tumors are associated with aggressive subtypes and worse disease-free survival. *Breast Cancer Res Treat* 137:773-782, 2013.
- <研究分担者 熱田 由子>
1. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H, and Kodera Y.: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol*. 25:435-441,2014
 2. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant*.49:228-235,2014
 3. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer J*. (in press)
 4. 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. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 48:1198-1204, 2013
 5. Nakasone H, Kanda J, Yano S, Atsuta Y, Ago H, Fukuda T, Kakihana K, Adachi T, Yujiri T, Taniguchi S, Taguchi J, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Mori T, Murata M: GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int*. 26:631-639, 2013
 6. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato SI, Adachi S. PBSCT Is Associated With Poorer Survival and Increased Chronic GvHD Than BMT in Japanese Paediatric Patients With Acute Leukaemia and an HLA-Matched Sibling Donor. *Pediatr Blood Cancer*. 60:1513-1519, 2013
 7. 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 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. *Br J Haematol*. 161:566-577, 2013
2. 学会発表
- <研究分担者 小川 啓恭>
1. Yamahista T, Taniguchi S, Fukuda T, Ogawa H, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Atsuta Y, Takami A. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with intravenous busulfan-based reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukemia: A nationwide retrospective study from the adult AML working group of JSHCT. *The 39th EBMT annual meeting in 2013* 2013年4月 London, UK.
 2. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Transplantation for primary myelofibrosis using bone marrow, peripheral blood and umbilical cord blood: a

retrospective analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **The 39th EBMT annual meeting in 2013** 2013年4月 London, UK.

3. Tanaka J, Takahashi Y, Yabe T, Morishima Y, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Ohnishi Y, Miyamura K, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction did not affect outcomes of single umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission: A Study From the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). **The 18th congress of European Hematology Association** 2013年6月 Stockholm, Sweden.
4. Kondo E, Mizuta S, Ito T, Ogawa H, Sakamaki H, Kato K, Morishima Y, Suzuki R, Suzumiya J. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for Primary Mediastinal large B-cell Lymphoma: a retrospective analysis from the Adult Malignant Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). **The 12th International Conference on Malignant Lymphoma** 2013年6月 Lugano, Switzerland.

<研究分担者 田中 淳司>

1. Tanaka J, Takahashi Y, Yabe T, Morishima Y, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Ohnishi Y, Miyamura K, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction did not affect outcomes of single umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. **18th Congress of European Hematology Association (EHA)** 2013年6月 StockholmsMassan, Sweden

<研究分担者 山下 卓也>

1. Yamashita T, Kuwabara H, Ohashi K, Uchida N, Fukuda T, Miyamura K, Mori S, Kato K, Tanaka J, Adachi S and Atsuta Y. Late relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological

malignancies: a nationwide retrospective study from the late complications and quality-of-life working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell transplantation. **55th annual meeting of the ASH** 2013年12月 New Orleans

2. Yamashita T, Ohashi K, Taniguchi S, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Atsuta Y and Takami A. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with intravenous busulfan-based myeloablative conditioning for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective study from the adult acute myeloid leukemia working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **39th annual meeting of the EBMT** 2013年4月 London
3. Yamashita T, Taniguchi S, Fukuda T, Ogawa H, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Atsuta Y, and Takami A. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with intravenous busulfan-based reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective study from the adult acute myeloid leukemia working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **39th annual meeting of the EBMT** 2013年4月 London

<研究分担者 一戸 辰夫>

1. Ichinohe T. The expanding role of long-term fetal/maternal microchimerism in allogeneic hematopoietic cellular therapy. **Symposium on chimerism** 2013年5月 Graz, Austria

<研究分担者 高橋 義行>

1. Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Nakanishi K, Hama A, Kojima S. HLA haploidentical stem cell transplantation for children with aplastic anaemia in urgent need of stem cell transplantation. **39th Annual Meeting of the EBMT** 2013年4月 London
2. Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A,

Kojima S. Unmanipulated HLA Haploidentical Bone Marrow Transplantation Combined With PBSC With The Options Of Donor Virus Specific CTLs and Mesenchymal Stem Cells Infusion. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition 2013 年 12 月 New Orleans

<研究分担者 前田 嘉信>

1. Fujiwara H, Kobayashi K, Nishimori H, Nishinohara M, Okamoto S, Matsuoka K, Kondo E, Fujii N, Shinagawa K, Tanimoto M and Maeda Y. Contribution of the PD-1-PD-L pathway to chronic graft-versus-host disease. BMT Tandem Meetings 2013 2014 年 2 月 Salt Lake
2. Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Matusoka K, Azuma M, Y Hideo Y, Chen L, and Tanimoto M. Host tissue PD-1 pathway contribute to murine chronic graft-versus-host disease via Th1+Th17+ cells. ASH 2013 2013 年 12 月 New Orleans

<研究分担者 熱田 由子>

1. Atsuta Y, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Kato K, and Kanda Y, on behalf of the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation; Different effect of HLA disparity on transplant outcomes after single unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. EBMT 2012:Oral session "Stem cell source and donor"; 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2012 年 4 月 Geneva, Switzerland

F. 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

II. 分担研究報告

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

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

研究代表者 神田 善伸

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授

東京大学医学部附属病院でパイロット試験として行ったアレムツズマブを用いた HLA 二座以上不適合血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の臨床試験の結果を受けて、平成 16 年 11 月から改正 GCP 基準に則った多施設共同医師主導治験を開始した。平成 17 年度に第 1 コホート 3 症例を、平成 18 年度中に第 2 コホート 3 症例を完了した。平成 19 年度より連続再評価法(CRM)によってアレムツズマブの至適投与量を検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に実施することが可能であることを検討する段階に進んだ。平成 22 年 6 月に登録を完了し、平成 23 年度は治療後の観察期間を終了した。平成 24 年度には治療成績の解析を行い、安全な移植が実施可能であることを確認した。現在はアレムツズマブの投与量をさらに減量した臨床試験を遂行している。7 症例の移植が行われ、今のところ Grade II 以上の急性 GVHD の発症はない。また、HLA 不適合移植で問題となる免疫抑制状態の遷延に対して様々な病原微生物に対する特異的な細胞傷害性 T 細胞を定量する系を開発している。造血幹細胞移植領域のエビデンス構築の促進のための統計ソフトウェアも完成し、ホームページで無料公開している。

A. 研究目的

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

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

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

B. 方法

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