

201322010A

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)

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  
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森島 泰雄

平成 26 年 (2014) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 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選択アルゴリズムの確立に関する研究  
研究代表者 森島泰雄 ----- 1

### II. 分担研究報告

1. 非血縁者間移植における HLA-DPB1 アリル不適合な組み合わせの移植免疫反応への影響  
森島泰雄 ----- 8
2. 非血縁移植のドナー・移植細胞源の選択に有用な HLA と非 HLA 遺伝子の選択アルゴリズムの確立  
村田誠 ----- 16
3. ゲノムワイド関連解析による GVHD の遺伝学的背景の解析  
-網羅的解析により検出された急性 GVHD 関連 SNP の新規コホートでの検証-  
小川誠司 ----- 19
4. 移植免疫反応に関与する NK 細胞関連遺伝子とその多型の同定  
屋部登志雄 ----- 21
5. 組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究  
鬼塚真仁 ----- 24
6. 移植免疫反応と遺伝子多型の解析：抗酸化ポリフェノールによる同種免疫効果増強の試み  
高見昭良 ----- 26
7. 非血縁者間骨髄移植におけ HLA ハプロタイプの意義  
森島聡子 笹月健彦 ----- 29
8. HLA 適合度に基づく非血縁ドナー移植と臍帯血移植の比較  
熱田由子 ----- 31
9. KIR リガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討  
田中淳司 ----- 35
10. 移植後免疫抑制剤としての calcineurin 阻害剤の選択と移植成績  
南谷泰仁 ----- 38

11. 非血縁者間骨髄移植における新たなドナー選択アルゴリズムについての 研究海外ドナーからの造血幹細胞移植の成績 一戸辰夫	-----	41
12. 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 高梨美乃子 松本加代子	-----	43
13. 血縁者間ドナー・レシピエントの DNA バンク 設立のための調査に関する研究 宮村耕一	-----	47
14. アジア地域の同種移植データベース構築とその解析 飯田美奈子	-----	54
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	57
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	58

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)

(H23-免疫-一般-010)

総括研究報告書

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  
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究

研究代表者 森島泰雄 愛知県がんセンター研究所 研究員

非血縁者間造血細胞移植症例とさい帯血移植症例の良く整備されたデータと試料を蓄積し、精緻な遺伝学的な手法を用いHLAと非HLA遺伝子を解析することにより、組織適合性にもとづく移植法選択のアルゴリズムを構築することが可能になってきた。

研究分担者

森島泰雄	愛知県がんセンター研究所 疫学・ 予防部 研究員	熱田由子	名古屋大学医学部大学院 講師
		田中淳司	東京女子医大血液内科 主任教授
村田誠	名古屋大学血液内科 講師	南谷泰仁	東京大学附属病院 講師
小川誠司	京都大学腫瘍生物学講座 教授	一戸辰夫	広島大学原医研血液腫瘍内科 教授
屋部登志雄	日本赤十字社関東甲信越ブロック 血液センター 係長	松本加代子	日本赤十字社近畿ブロック血液 センター 課長
鬼塚真仁	東海大学医学部血液内科 講師	高梨美乃子	日本赤十字社血液事業本部 主幹
笹月健彦	九州大学高等研究院特別 主幹教授	宮村耕一	名古屋第一赤十字病院血液内科 部長
高見昭良	金沢大学附属病院輸血部 准教授	飯田美奈子	愛知医科大学医学部 助教
森島聡子	藤田保健衛生大学血液内科 講師		

A. 研究目的

日本骨髄バンク (JMDP) からの非血縁者間骨髄移植が 14000 例以上、日本さい帯血ネットワークからの移植が 10000 例以上実施されているが、長期生存例は約半数に留まり満足すべきものではない。成績を悪化させる主な要因は重症移植片対宿主病 (GVHD) の発症、移植片の拒絶と移植後の再発であり、ドナー・臍帯血と患者との組織適合性抗原の違いがこれら移植免疫反応と生存に大きく関与す

ることが、これまでの厚生労働科学研究班により次第に明らかになってきた。

本研究は、これら研究成果をさらに発展させ移植の現場に導入すべく、現在我が国の同種造血幹細胞移植が直面している研究課題につき組織適合性を基盤にして取り組んでいる。

第 1 の課題は、ドナー・移植細胞源選択に有用な HLA と非 HLA 遺伝子の同定である。JMDP やさい帯血移植の検体を用いて、より精緻な細胞遺伝学的な手法 (HLA とその分子解析、

HLA ハプロタイプ解析、HLA 遺伝子以外の多型解析 (Whole genome SNPs、マイクロサテライト、サイトカイン受容体、NK 細胞受容体) により移植免疫反応に影響を与える HLA と HLA 以外の組織適合性抗原とその多型を同定するとともに、これらの多型の中でどれが臨床成績に影響があるかの重み付け解析 (統合解析) を共通の基盤で実施し、適切なドナー選択の個別化アルゴリズムを構築することである。

第 2 は、組織適合性に基づく骨髄移植、末梢血幹細胞移植ならびにさい帯血移植成績の解析による最適移植法の選択である。非血縁骨髄移植をコントロールとして、さい帯血移植と H22 年度から JMDP で開始された末梢血幹細胞移植の臨床成績を共通の HLA データに基づき比較検討し、どのような HLA 適合度のどの移植法を選択することが患者にとり最適かを示す選択アルゴリズムを確立することである。このためにはさい帯血移植・末梢血幹細胞移植・さい帯血移植のアリルレベルの HLA が同定されたデータベース作りが不可欠である。

第 3 は、非血縁者間移植の人種別比較成績に基づく国際間移植ドナーの効率的運用である。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ってきた。白人やアジアにおける人種間の違いを共通データベースにより解析することにより、海外バンクからの移植の位置付けと国際間移植の促進に資する。

## B. 方法 C. 結果

### 1. HLA-DPB1 適合の重要性

JMDP を介した非血縁移植患者とドナーのペア一検体を後方視的に HLA-A, B, C, DRB1, DQB1,

DPB1 アリルを検査し、臨床情報を加えて多変量解析することにより HLA アリル適合性に効果を検証している。2010 年までの 7951 ペアの解析が可能となり、今年度は HLA-DPB1 適合につき中心的に解析した。HLA-DPB1 はドナー選択時の検査 HLA 座には含まれていないため、選択バイアスの影響を受けることなく、移植免疫反応への生物学的な影響につき明らかにすることが可能であった。HLA-DPB1 不適合は急性 GVHD を生じさせるが、慢性 GVHD の発症には関与しなかった。さらに HLA-DPB1 不適合による GVL 効果は慢性 GVHD による GVL 効果とは独立したものであった。HLA-DPB1 適合度は他の HLA 座の適合度と異なった形で移植成績に関与し、HLA-DPB1 タイピングは非血縁移植の臨床に有用と考えられた。

### 2. HLA のアリルと HLA ハプロタイプそのものの重要性

HLA 領域の multi-SNP の解析により、HLA-A ~DQB1 のハプロタイプ (HP) 520 種類を同定し、その SNPs コンセンサスシーケンス (CS) を決定することができた。この CS を用いて個人の所有する HLA アリルまたは HLA-HP と UR-BMT の急性 GVHD の関連性を解析すると、急性 GVHD 2-4 度のリスクと関連する HLA アリルは複数認められたが、その中でも特に HLA-DPB1\*04:02 に強い関連が認められた (HR 1.63; P=0.001)。HLA-DPB1\*04:02 を有する主な HP の中で、DRB1\*01:01-DQB1\*01:01-DPB1\*04:02 には弱い関連が認められたが (HR 1.39; P=0.043)、DRB1\*04:05-DQB1\*04:01-DPB1\*04:02 には強い関連が認められたことより (HR 2.13; P<0.001)、急性 GVHD と関連する責任遺伝子は後者の HP 上に存在することが示唆された。複数の異なる HP グループで同一の HLA アリルを所有する場合でも、アリル周囲の共有する範囲はグループ間で異なり、特定の HLA アリルと連鎖する領域を検討する際には、HLA ハプロタイプの構造を考

慮する必要がある。

### 3. 非血縁骨髄移植の移植免疫反応に関する非HLA遺伝子の解析

1) 現在までに JMDP 等の解析結果や文献により GVHD・生存に関与する可能性のある HLA アリル以外の 72SNPs を選択し、その多型解析を TagMan 法にて実施している。第1次解析として HLA-A から DPB1 まで完全適合し T 細胞非除去 GVHD 予防法を用いた白血病 400 ペアという均一なコホートを対象に解析した。患者、ドナー、患者とドナー不適合のいずれかで有意な SNPs 多型有する 26 抗原を見出し、現在 HLA-DPB1 不適合 800 ペアを用いた validation 検査が終了し、データを解析中である。

2) HLA 12/12 アリル一致非血縁者間骨髄移植を受けた前移植歴のない血液がん患者とドナー393 組を解析し、移植後生存率と有意な関連を示した患者側 SNP は、CCL2\_2、CCL\_3、CD53、IL23RIL12RB2\_1、IL23RIL12RB2\_2、NLRP3\_1、PTPN22 の 7 種類であった。スコア化し、good risk (142 例)、intermediate risk (122 例)、high risk (127 例) へ層別化したところ、5 年生存率はそれぞれ 56%、48%、34% (p=0.003) であった。複数の患者側 SNP が独立して移植後転帰に影響する可能性が示唆された。またドナー側 PTPN22 は有意な予後因子であり、ドナーPTPN22 遺伝子多型解析は、最適なドナーを選ぶのに役立つ可能性がある。

### 4. さい帯血移植におけるHLA適合の関与

世界的に見てもさい帯血移植をHLAアリルレベルで解析した報告はほとんどない。現在までに全国7つのさい帯血バンクの協力により約2000症例ペアのDNA検体を収集し、HLA-A -B -C -DR座のアリル再タイピング作業を終了した。

さい帯血移植はHLA 8/8一致非血縁ドナーが

いない場合の良好な第二代替ドナー・幹細胞であり、本邦でのさい帯血移植とHLAの関連研究において、小児患者においては欧米からの報告と同様にHLA一致度を上げることの重要性が示唆された。一方成人患者においてはHLA一致度を上げることによる生存へのpositiveな影響は認められなかった。

### 5. さい帯血移植におけるNK細胞受容体適合度の臨床成績に及ぼす影響の解析

臍帯血移植では HLA 不一致が多くその移植成績と KIR 適合度の関連が注目されており、ヨーロッパのグループは 80%の症例に ATG を併用する完全寛解期 AML, ALL における KIR の GVH 方向ミスマッチ移植が特に AML の生存率を有意に改善することを報告している。しかし、本邦において臍帯血移植に ATG することはほとんどないため KIR GVH 方向ミスマッチ移植の有効性は認められず、一方で HVG 方向ミスでは臍帯血移植の生着に関わる不安定性とあいまって、生着を悪化させたものと推測された。

### 6. さい帯血移植における拒絶のメカニズムを解明

臍帯血移植片拒絶症例において、液性免疫と細胞性免疫の両者が協働し移植片拒絶に関与していた。HLA-B\*54:01 特異的抗体および細胞傷害性 T 細胞は、移植前に HLA-B\*54:01 抗原に感作された際にヘルパー T 細胞を介して、同時期に産生された可能性があると考えられた。

### 7. 国際的移植データベースによる人種の遺伝的背景が移植免疫反応と移植成績に及ぼす影響

国際組織適合性ワークショップ (IHWG) で収集された非血縁者間造血細胞移植症例の解析で日本人間移植は白人間移植に比べ急性

GVHDの発症リスクは有意に低く、予想外に移植後の白血病の発症率も有意に低く、その結果として移植後の生存率は良好であった

(BBMT 19(8)1197-203, 2013)。

#### D. 考察

造血移植免疫反応に関与するHLA以外の遺伝子多型の結果を統合し、臨床に応用すべき遺伝子多型を明らかにすることが重要であろう。今後、臍帯血移植におけるHLAアリルや非HLA遺伝子多型、NK細胞レセプターとHLAハブ

ロタイプを解析することにより、より精緻に組織適合性に基づく非血縁者間移植との比較が可能になろう。

#### E. 結論

非血縁者間造血細胞移植症例とさい帯血移植症例の良く整備されたデータと試料を蓄積し、精緻な遺伝学的な手法を用いHLAと非HLA遺伝子を解析することにより、組織適合性にもとづく移植法選択のアルゴリズムを構築することが可能になってきた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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, Kodera Y: Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 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.* 2014 Feb;25(2):435-41.

2: 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.* 2013 Nov 29;3:e164.

3: 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, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Nov 25. doi: 10.1038/bmt.2013.180. [Epub ahead of print]

4: Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide

- retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Dec;19(12):1731-9.
- 5: 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.* 2014 Feb;49(2):228-35.
- 6: 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.* 2013 Nov;48(12):1513-8.
- 7: Nakao M, Chihara D, Niimi A, Ueda R, Tanaka H, Morishima Y, Matsuo K. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jan;49(1):66-72.
- 8: 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 Transplant.* 2013 Oct;48(10):1317-23.
- 9: Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1197-203.
- 10: Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1183-9.
- 11: 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 vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant.* 2013 Nov;48(11):1389-94.
- 12: 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 for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Jul;19(7):1026-32.
- 13: 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.* 2013 Sep;48(9):1198-204.
- 14: 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.* 2013 Jun;26(6):631-9.
- 15: Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2013 Jun;88(6):477-84.
- 16: Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JMDP). Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics.* 2013 Jun;65(6):417-27.
- 17: 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. 2013 May;161(4):566-77.
- 18: 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 Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. Bone Marrow Transplant. 2013 Aug;48(8):1077-83.
- 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; 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. 2013 Jun;24(6):1594-602.
- 20: 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; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. Haematologica. 2013 May;98(5):814-22.
- H. 知的財産権の取得状況  
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 移植医療研究分野)  
分担研究報告書

非血縁者間移植における HLA-DPB1 アリル不適合な組み合わせの移植免疫反応への影響

研究分担者 森島泰雄 愛知県がんセンター研究所  
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  
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：**ドナーと患者の HLA 遺伝子型の判明した 2010 年までの非血縁者間骨髄移植ペアを多変量解析にて再解析することにより、HLA-DPB1 不適合は急性 GVHD の発症率を増加させるだけでなく、移植後の白血病再発率の低下、すなわち GVL 効果を得ることが確認された。また、HLA-DPB1 アリル不適合な組み合わせの移植免疫反応への影響を HLA-A~DQB1 適合ペアで解析すると、GVL 効果が強い組み合わせ、GVHD が生じやすい組み合わせなど 7 組み合わせが有意となった。これらの知見は、非血縁者間造血幹細胞移植において、HLA-DPB1 の適合性を考慮に入れたドナー選択が治療成績向上のためには重要であることを示唆している。

#### A. 研究目的

HLA-DPB1 抗原座はクラス II 抗原である HLA-DRB1 や HLA-DQB1 抗原座よりもセントロメア側に位置しており、古くは primed lymphocyte test (PLT) により同定されていた。ドナー・患者間の HLA-DPB1 アリルのミスマッチは非血縁者間造血細胞移植症例の約 3 分の 2 に認められ、移植免疫反応や移植成績への影響が解析されてきた。JMDP の解析では HLA-DPB1 ミスマッチで急性 GVHD の発症頻度が有意に高くなり (NEJM 339:1177, 1998)、その後 HLA-DPB1 ミスマッチ症例では移植後の白血病再発のリスクが低くなること (graft-versus-leukemia effect (GVL)) を明らかにした (Blood 113:2851, 2009)。海

外でも、HLA-DPB1 ミスマッチの GVHD や生存への影響が解析され、関与する HLA-DPB1 エピトープも報告されている

本研究の目的は、研究班において後方視的に解析された HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 のアリルデータに基づき、非血縁者間骨髄移植における HLA-DPB1 適合度の慢性 GVHD・GVL 反応への影響をより詳細に検討し、HLA-DPB1 をドナー選択のアルゴリズムに導入するための基盤データを構築することである。

#### B. 研究方法

症例：日本骨髄バンクを介したドナーから 1993 年～2010 年に移植された非血縁者間骨髄移植症例の中で、本研究班において後

方視的に HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 遺伝子型が **retyping** されたドナー・患者ペアの中から以下の基準を満たす症例を選択した。

1. 上記 HLA アリル型が判明している HLA-A~DQB1 アリル適合症例。

2. GVHD 予防法として T 細胞非除去法、ATG 未使用例。

3. 移植後 7 日以上生存例

年代別では 1993 年-2000 年 2331 症例、2001 年-2005 年 3113 症例、2006 年-2010 年 2507 症例であった。

白血病再発解析は AML, ALL, CML 症例を用いた。

統計 : **Competing risk regression/Cox regression model** を用い臨床因子と他の HLA 座の適合度を **cofounder** として調整した。

### C. 研究結果

#### 1) HLA-DPB1 不適合 (GVH 方向) の急性 GVHD の発症に与える影響

表 1 に急性 GVHD (II-IV 度) の HLA 座別の **hazard risk (HR)** を示したが、DPB1 不適合のリスクは適合に比べ **1.36** と有意 ( $P<0.001$ ) に高かった。急性 GVHD (III-IV 度) の DPB1 不適合の HR リスクは **1.23** と有意 ( $P=0.001$ ) に高かった。

#### 2) HLA-DPB1 不適合 (GVH 方向) の慢性 GVHD の発症に与える影響

表 1 に慢性 GVHD の HLA 座別の **hazard risk (HR)** を示した。

HLA-C 不適合のリスクは適合に比べ **1.24** と有意 ( $P<0.001$ ) に高かった。

HLA-DQB1 不適合のリスクは **1.15** ( $p=0.018$ ) と有意であることが明らかになった。HLA-DPB1 の不適合のリスクは **1.04**

( $P=0.367$ ) と有意でなく、DPB1 の不適合は慢性 GVHD の発症に影響を与えないことが確認された。

#### 3) HLA-DPB1 不適合 (GVH 方向) の白血病再発の発症に与える影響

移植後 100 日以上生存例を解析した。表 2 に白血病再発の HLA 座別の **hazard risk (HR)** を示したが、HLA-C 不適合のリスクは適合に比べ **0.70** と有意 ( $P<0.001$ ) に低かった。さらに、HLA-DPB1 不適合のリスクは適合に比べ **0.69** と有意 ( $P<0.001$ ) に低いことが再確認できた。

4) HLA-DPB1 アリル不適合な組み合わせの移植免疫反応への影響を HLA-A~DQB1 適合ペアで解析すると、GVL 効果が強い組み合わせ、GVHD が生じやすい組み合わせなど 7 組み合わせが有意となった (表 4)。

### D. 考察

非血縁移植においては HLA-A, B, C, DRB1 の遺伝子型の適合度に基づきドナーの選択が行われるため、HLA-DPB1 適合度の移植免疫反応に対する影響の解析においては、移植前の主治医への **information** バイアスがなと考えられ、**biological** な効果を客観的に **natural cohort study** として解析することが可能であった。今回の再解析の結果、2008 年までの日本骨髄バンクを介した症例解析で得られた結果である HLA-DPB1 不適合により急性 GVHD の発症率が高くなることが確認できた。また、HLA-C の不適合と HLA-DPB1 の不適合で白血病の再発は低くなる移植片対白血病効果 (**GVL effect**) も確認できた。新知見として、HLA-DPB1 アリル不適合な組み合わせの移植免疫反応への影響を明らかにすることができた。これらの組み合わせの中には GVL 効

果を高め、急性 GVHD を増悪させない組み合わせも含まれており、ドナー選択に有用な知見と考えられた。

#### E. 結論

HLA 遺伝子型の判明した多数例の非血縁者間骨髄移植ペアを多変量解析にて解析することにより、HLA-DPB1 不適合は急性 GVHD の発症率を増加させるだけでなく、移植後の白血病再発率の低下、すなわち GVL 効果を得ることが明確となった。また、HLA-DPB1 アリル不適合な組み合わせの移植免疫反応への影響を明らかにすることができた。これらの知見は、非血縁者間造血幹細胞移植において、HLA-DPB1 の適合性を考慮に入れたドナー選択が治療成績向上のためには重要であることを示唆している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

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, Kodera Y; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 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*. 2014 Feb;25(2):435-41.

2: 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*. 2013 Nov 29;3:e164.

3: 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, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Nov 25. doi: 10.1038/bmt.2013.180. [Epub ahead of print]

4: Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Dec;19(12):1731-9.

5: 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.* 2014 Feb;49(2):228-35.
- 6: 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.* 2013 Nov;48(12):1513-8.
- 7: Nakao M, Chihara D, Niimi A, Ueda R, Tanaka H, Morishima Y, Matsuo K. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jan;49(1):66-72.
- 8: 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 Transplant.* 2013 Oct;48(10):1317-23.
- 9: Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1197-203.
- 10: Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1183-9.
- 11: 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 vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the

- Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Bone Marrow Transplant. 2013 Nov;48(11):1389-94.
- 12: 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 for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jul;19(7):1026-32.
- 13: 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. 2013 Sep;48(9):1198-204.
- 14: 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. 2013 Jun;26(6):631-9.
- 15: Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Hematol. 2013 Jun;88(6):477-84.
- 16: Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JMDP). Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. Immunogenetics. 2013 Jun;65(6):417-27.
- 17: 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. 2013 May;161(4):566-77.
- 18: 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 Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. Bone Marrow Transplant. 2013 Aug;48(8):1077-83.
- 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; 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. 2013 Jun;24(6):1594-602.
- 20: 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; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. Haematologica. 2013 May;98(5):814-22.
- H. 知的財産権の取得状況**  
なし



表 1

## Effect of HLA locus matching on GVHD

HLA		Acute GVHD (3-4)**				Acute GVHD (2-4)**				Chronic GVHD***			
		N	SHR	[95% CI]	P	SHR	[95% CI]	P	N	SHR	[95% CI]	P	
A	M	7,096	1.00			1.00			5,929	1.00			
	MM*	855	1.29	1.10 1.51	0.001	1.18	1.06 1.32	0.002	640	1.06	0.94 1.21	0.328	
B	M	7,525	1.00			1.00			6,256	1.00			
	MM	426	1.42	1.16 1.73	0.001	1.28	1.11 1.48	0.001	313	1.10	0.94 1.30	0.235	
C	M	5,605	1.00			1.00			4,746	1.00			
	MM	2,346	1.63	1.45 1.83	<0.001	1.27	1.17 1.37	<0.001	1,823	1.24	1.13 1.35	<0.001	
DRB1	M	5,919	1.00			1.00			4,969	1.00			
	MM	2,032	1.21	1.03 1.43	0.022	1.24	1.11 1.39	<0.001	1,600	0.93	0.82 1.05	0.262	
DQB1	M	5,724	1.00			1.00			4,794	1.00			
	MM	2,227	1.08	0.92 1.27	0.336	1.09	0.98 1.22	0.126	1,775	1.15	1.03 1.30	0.018	
DPB1	M	2,619	1.00			1.00			2,234	1.00			
	MM	5,332	1.23	1.09 1.38	0.001	1.36	1.26 1.47	<0.001	4,335	1.04	0.96 1.12	0.367	

\*\* survived &gt;6 days

\*\*\* survived &gt;99 days

表 2

Effect of HLA locus matching  
on leukemia relapse  
AML ALL CML

HLA		Leukemia relapse (5 year)				
		N	SHR	[95% CI]	P	
A	M	4,877				
	MM*	611	0.92	0.76 1.11	0.376	
B	M	5,195				
	MM	293	0.91	0.69 1.20	0.493	
C	M	3,890				
	MM	1,598	0.70	0.61 0.81	<0.001	
DRB1	M	4,071				
	MM	1,417	0.93	0.76 1.14	0.464	
DQB1	M	3,952				
	MM	1,536	1.00	0.83 1.22	0.983	
DPB1	M	1,802				
	MM	3,686	0.69	0.61 0.77	<0.001	

\* GVH direction

表 3

## Effect of HLA locus matching on Survival

		Survived >6 days								
HLA		All pairs				HLA-A, B, DR sero match pairs				
		N	SHR	[95% CI].	P	N	SHR	[95% CI].	P	
A	M	7,096				6,313				
	MM*	855	1.29	1.17	1.42	<0.001	772	1.30	1.17	1.43
B	M	7,525				6,726				
	MM	426	1.27	1.11	1.45	<0.001	359	1.31	1.13	1.51
C	M	5,605				5,081				
	MM	2,346	1.21	1.13	1.30	<0.001	2,004	1.22	1.13	1.32
DRB1	M	5,919				5,778				
	MM	2,032	1.09	0.98	1.21	0.125	1,307	1.06	0.95	1.19
DQB1	M	5,724				5,525				
	MM	2,227	1.08	0.97	1.19	0.145	1,560	1.07	0.96	1.19
DPB1	M	2,619				2,357				
	MM	5,332	1.03	0.96	1.11	0.349	4,728	1.03	0.96	1.11

\* Mismatch in GVH direction

表 4. High Risk HLA-DPB1 Mismatch Combination for A-GVHD, Relapse and Survival

HLA-DPB1 allele		AML ALL CML HLA-A ~ DQB1 match Compared with DPB1 match in GVH direction									
		Relapse		A-GVHD(2-4)		A-GVHD(3-4)		Mortality			
Donor	Patient	N	HR	P	HR	P	HR	P	HR	P	
02:01	05:01	793	0.75	0.016	1.24	0.006	1.04	0.853	0.95	0.472	
03:01	05:01	150	0.69	0.101	1.44	0.006	2.14	0.021	0.90	0.454	
05:01	02:01	776	0.68	0.003	1.19	0.035	1.07	0.756	0.95	0.466	
05:01	04:02	244	0.85	0.387	1.32	0.023	0.88	0.714	0.91	0.390	
05:01	09:01	150	0.89	0.585	1.61	0.001	2.44	0.001	1.28	0.051	
09:01	05:01	147	0.82	0.390	1.43	0.013	1.13	0.733	0.88	0.389	
04:02	05:01	241	0.45	0.002	1.07	0.599	0.75	0.458	1.01	0.946	

## 非血縁移植のドナー・移植細胞源の選択に有用な HLA と非 HLA 遺伝子の 選択アルゴリズムの確立

研究分担者 村田 誠 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師

### 研究要旨

臍帯血移植では拒絶の克服が重要な課題である。最近、患者血液中のドナーHLA 特異的抗体の存在と移植片拒絶との相関が統計学的に証明された。我々はドナーHLA 抗体が実際に細胞傷害活性を発揮して幹細胞の生着を阻害するのか、またその HLA を特異的に認識し細胞傷害活性を発揮する T 細胞は同時に存在するのかを明らかにするため、実際に臍帯血移植を受けて拒絶に至った患者から検体を採取し、解析を行った。この患者ではドナーのみが有する HLA-B\*54:01 を抗体と T 細胞が共通認識し、臍帯血拒絶に関与したことが明らかになった。また HLA-B\*54:01 特異的抗体および特異的 T リンパ球クローンは、いずれも移植前から患者血液中に存在していたことを確認した。現在、症例数を増やして確認実験を進めている。

### A. 研究目的

非血縁臍帯血移植では約 20%の頻度で拒絶が発生する。その機序として、臍帯血幹細胞に対する患者の細胞性免疫応答が最も重要な役割を果たしていると考えられてきた。ところが最近、移植前患者血液中のドナーHLA 特異的抗体の存在と移植片拒絶との相関が統計学的に証明された。

そこで我々は、ドナーHLA 抗体が実際に細胞傷害活性を発揮して拒絶を誘導するのか否か、またその HLA を認識し細胞傷害活性を発揮する T 細胞は同時に存在するのか否かを明らかにするため、実際に臍帯血移植を受け拒絶に至った患者から検体を採取し、解析を行った。

### B. 研究方法

臍帯血移植後拒絶を来した患者から同意を得て移植前後の血液を採取した(名古屋大学医学部生命倫理審査委員会承認済み)。血清を分離し、HLA 抗体の有無を、抗体ビーズを用いた FCM で検出した。また単核球を分離し、限界希釈法により T 細胞クローンを分離した。

### C. 研究結果

拒絶時患者血清中からドナーのみが有する HLA-B\*54:01 に対する抗体を検出した。その血清と保存患者 NK 細胞を用いた ADCC 活性により、HLA-B\*54:01 を有する骨髄単核球のコロニー形成能が抑制され

ることを確認した。CDC 活性は認めなかった。

一方、拒絶時患者末梢血単核球から 2 つの独立した T 細胞クローンを分離した。いずれのクローンもドナー LCL (EBV 感作 B 細胞株) に対しては細胞傷害活性を示したが、患者 LCL に対しては示さなかった。うち 1 つのクローンは HLA-B\*54:01 を認識し、かつ HLA-B\*54:01 を有する骨髓単核球のコロニー形成能を抑制した。以上より、ドナーのみが有する HLA-B\*54:01 を、抗体と T 細胞が共通認識し、臍帯血拒絶に関与したことが示された。

さらに移植前の患者保存血清中にも HLA-B\*54:01 に対する抗体が存在していたこと、また今回分離した T 細胞クローンの T 細胞受容体 Vbeta CDR3 特異的 PCR を行うことで移植前患者血球中にも HLA-B\*54:01 特異的 T リンパ球クローンが存在していたことを確認した。

#### D. 考察

臍帯血移植片拒絶症例において、液性免疫と細胞性免疫の両者が協働し移植片拒絶に関与していた。HLA-B\*54:01 特異的抗体および細胞傷害性 T 細胞は、移植前に HLA-B\*54:01 抗原に感作された際にヘルパー T 細胞を介して、同時期に産生された可能性があると考えている。

現在、HLA 抗体を有する他の症例の検体を用いて、HLA 抗体が存在する場合にはその HLA に対する特異的 T リンパ球も同時に存在するのか、その確認実験を進めている。

#### E. 結論

非血縁臍帯血移植における拒絶のメカニズムを解明することは、移植細胞源の選択アルゴリズムの確立に寄与すると考えている。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

論文発表

1. Murata M, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1183-9.
2. Murata M, et al. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Nov 25. doi: 10.1038/bmt.2013.180. [Epub ahead of print]
3. Yasuda T, Murata M, et al. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):426-8.

学会発表

1. Murata M, et al. 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 Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, in London, UK. April 7-10, 2013.
2. Watanabe K, Murata M, et al. Anti-CD20 chimeric antigen receptor transduced T cells can recognize very