

low antigen expression: determination of the lower threshold required to activate the CAR-T cells. The 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, in New Orleans, Louisiana. December 7-10, 2013.

3. Hanajiri R, Murata M, et al. Cord blood allograft rejection mediated by coordinated donor-specific cellular and humoral immune process. The 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, in New Orleans, Louisiana. December 7-10, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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—

研究分担者 小川 誠司 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 教授

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD) は同種造血幹細胞移植における最大の合併症であるが、その遺伝的要因は不明な部分が多い。これまでに本研究では、1993 年-2005 年に日本骨髄バンク (JMDP) を通じて移植が実施された症例についてゲノムワイドな関連解析を行い、急性 GVHD と強い関連をもつ 3 座位を検出した。当該座位の SNP について新たに 2005 年以降の JMDP の移植コホートを用いて関連解析をしたが、いずれの座位も急性 GVHD 発症との有意な関連が認められなかった。この結果は、網羅的解析を行ったコホートと新規コホートにおける、移植・GVHD 治療法の時代的相違に基づく集団特性の差に起因する可能性があり、引き続き特定の条件の移植での関連や、他の遺伝的要因についても検討を行う。

A. 研究目的

同種幹細胞移植最大の合併症である GVHD の低減は、移植成績向上を目指す上で不可欠であるが、その成因は不明な点が多い。本研究の目的は、ゲノムワイドな関連解析から GVHD 発症に寄与する遺伝子多型を同定することである。GVHD は、ドナーと患者それぞれの遺伝的背景(多型)や、その相違が原因となることが判っているが、HLA 以外の多型の相違については、現段階では見に乏しい。

B. 研究方法

1993-2005 年に JMDP を通じて造血幹細胞移植が実施された計 1589 移植のドナー・患者については、既に高密度 SNP アレイによる SNP タイピングが実施されている。ゲノムワイドな関連解析の結果、急性 GVHD と関連が示唆される 3 座位が同定された。これらの結果を 2005 年以降のコホート、計 1800 検体を用いて新たに検証を実施した。ジェノタイプングには、TaqMan PCR 法を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究で用いた試料は、JMDP を通じて研究への許諾が得られており、JMDP の試料検査委員会および京都大学医学部の設置する倫理委員会の承認を経て研究が実施された。

C. 研究結果

2005 年以降のコホート (N=1840) のドナー・レシピエントのタイピング結果に基づき関連解析を行ったところ、いずれの座位も急性 GVHD 発症との有意な関連が認められなかった。

D. 考察

網羅的解析を行ったコホートと新規コホート間には、移植・GVHD 治療法の時代的相違による、集団特性の大きな差があると考えられる。新規コホートでは当該 SNP が及ぼす急性 GVHD 発症へ影響が緩和された可能性がある。引き続き特定の条件に絞った関連解析や、他の遺伝的要因についても検討を行う。

E. 結論

網羅的解析で急性 GVHD との関連が認められた3座位について、新規コホートでは関連が認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表 投稿準備中 / 2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし / 2. 実用新案登録 なし /
3. その他 なし

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

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

研究分担者 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検査部
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検査部
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検査部
研究協力者 平安恒幸 大阪大学免疫学フロンティア研究センター

研究要旨 他分担研究者とともに臍帯血移植における組織適合性遺伝子の移植成績への影響のレトロスペクティブ解析のため、全国の臍帯血バンクと協力して DNA 検体収集、DNA 増幅、HLA タイピング、検体保存およびデータベース作成を行った。それらの検体について KIR 遺伝子解析を行い移植成績への影響について検討した。

A. 研究目的

造血幹細胞移植成績への NK 細胞関連遺伝子型の影響が報告されているが、その効果ははっきりとは定まっていない。研究分担者らは以前の研究班において JMDP の骨髄移植症例の *KIR* 遺伝子解析を担当してきたが、本研究班においても解析を継続している。今年度はさらに臍帯血移植症例検体の *KIR* 遺伝子型およびリガンド HLA タイピングを行い、移植成績への影響解析を行う。

研究代表者森島および松尾による組織適合性遺伝子統合解析プロジェクトに協力して、検体準備と解析の一部を分担する。また臍帯血移植における組織適合性遺伝子の移植成績への影響のレトロスペクティブ解析のため、当班分担研究者である松本、高梨らとともに全国の臍帯血バンクと協力して DNA 検体収集、調製および遺伝子多型解析を行う。

B. 研究方法

(1) さい帯血バンクより収集した移植ペア DNA 検体を全ゲノム増幅(WGA)したのち、*KIR* 遺伝子型を蛍光ビーズ法による PCR-SSO 法にてタイピングを行う。HLA タイピングデータより *KIR* リガンド型を判定する。移植成績と得られた *KIR* 遺伝子型、リガンド型との関連について統計解析を行う。

(2) 統合解析プロジェクト用 DNA 検体の抽出、WGA、バーコード付記容器での試料管理、解析用プレートの作成を行う。

(3) 他分担研究者高梨、松本らの全国臍帯血移植症例検体の収集、全ゲノム増幅(WGA)および *HLA* 遺伝子型タイピング作業に協力する。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づき、骨髄移植推進財団データ・試料管理委員会および日本赤十字

社、愛知県がんセンターの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

(1) 臍帯血移植約 650 症例ペア 1300 検体の *KIR* 遺伝子型を判定した。これらのうち移植成績および HLA タイピングデータの得られている 350 症例について成績との関連統計解析を行った。*KIR* 遺伝子型は 16 個の各 *KIR* 遺伝子型、ハプロタイプ型 (A, B) および Centromere 側、Telomere 側に分けたモチーフ (Cen, Tel モチーフ A, B) について、*KIR* リガンド型としては *HLA-C* 座の C1, C2、*HLA-A, B* 座の Bw4、*HLA-A* 座の A3, A11 の 4 型を考慮した患者、ドナー間 *KIR* リガンド不適合性について、生存率、白血病再発率、重症 GVHD 発症率との関連を解析した。*KIR* 遺伝子型モチーフ Tel-B 陽性ドナーからの移植では急性重症 GVHD (2-4 度) の発症率が高かった。生着症例のみ解析では *KIR* リガンド不適合移植での白血病再発率の抑制効果が認められた。

(2) 統合解析用 *HLA-A*~*DQB1* 一致 *HLA-DPB1* 不一致約 1000 症例ペア検体の SNP 解析用プレートを作成した。(3) 全国さい帯血バンク移植症例の DNA 検体収集、DNA 増幅、HLA タイピング、検体保存およびデータベース作成作業に協力した。本年度は 1476 症例ペア検体を収集した。

D. 考察

骨髄移植、末梢血幹細胞移植症例において *KIR* 遺伝子型の移植成績への影響が報告されているが臍帯血移植成績との関連はまだ報告されていない。今回の解析から *KIR*

モチーフ Tel-B 陽性ドナー移植での急性 GVHD 発症との関連が見出された。海外の骨髄、末梢血幹細胞移植症例で示されているような Tel-B の AML 症例での有意な再発抑制効果は見いだせなかった。AML の症例数 (141 例) が少ないことによる可能性もあり、今後さらに解析数を増やして検討する必要がある。やはり AML の再発率に強く影響することが骨髄、末梢血幹細胞移植症例で示されているドナー Cen-B/Cen-B 陽性者、ドナー *KIR2DS1* 陽性-C2/C2 陽性者については日本人集団における頻度が低い (Cen-B/Cen-B, C2/C2 それぞれ 1%未満) ために評価ができなかった。欧州で報告された臍帯血移植症例での *KIR* リガンド不適合の白血病再発抑制効果は生着症例のみの解析で同様な傾向がみられたが全症例解析では有意な差は認められなかった。

E. 結論

臍帯血移植症例の *KIR* 遺伝子解析を行い移植成績への影響について検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Hirayasu K, Kashiwase K, Yabe T, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Program. Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated mismatched hematopoietic stem cell

transplantation: an exploration study.

Blood. 2012 ;119(26):6365-72.

2) 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.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

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

研究分担者 鬼塚 真仁 東海大学医学部 講師

研究要旨

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

A. 研究目的

我々は HLA 以外に移植成績に影響を与える因子の存在として、マイナー組織適合抗原およびサイトカイン・ケモカインなどの移植後免疫応答に深く関わるタンパクの遺伝子多型性を解析し、HLA 以外の新たな造血幹細胞移植関連因子の探求を目的として研究をおこなっている。

特に、今年度は薬剤代謝関連遺伝子多型と白血病治療成績の解析を重点的に解析した。

B. 研究方法

1. 急性骨髄性白血病治療に必須治療薬であるシタラビンの代謝に関係するタンパクに注目し、タンパクをコードする遺伝子の遺伝子多型解析を行った。シタラビン代謝経路における代表的な7つの遺伝子 (*SLC29A1*, *CDA*, *NT5C2*, *DCTD*, *DCK*, *RRM1*, *CTPS*) を対象とし、日本人に minor allele frequency が 0.3 以上存在する SNP を抽出し、TaqMan プローブ法により Genotype を確定した。

2. *SLC29A1* 遺伝子型を確定した健常人を対象として、末梢血有核細胞膜上の *SLC29A1* の発現量をフローサイトメトリーにて評価した。

3. シタラビンと同様の代謝経路を有する骨髄異形成症候群に使用する薬剤のアザシチジ

ンについて、治療効果を検討した。アザシチジンが投与された骨髄異形成症候群 26 症例を対象に、全生存率、再発率について評価した。

4. 被験者からは遺伝子多型解析を行うことを文章で説明し、同意書を得ている。

C. 研究結果

SLC29A1 の発現解析；治療成績と統計学的に有意な関係を認めたSNPsでフローサイトメトリーにより細胞表面上の *SLC29A1* 発現量に有意な差を認めた。大量シタラビン療法で再発率が有意に上昇したSNPsでは発現量が低値であった。逆にこのSNPsは中等量シタラビン療法群においては再発率が有意に低値であった。すなわち、24時間持続投与の中等量シタラビン療法では、細胞表面上の *SLC29A1* の発現量が高い方が再発のリスクが高いことが判明した。

また、寛解導入不良については、*RRM1* に存在するSNPが関係した。

骨髄異形成症候群に対するアザシチジン治療成績；骨髄異形成症候群では治療成績に影響する薬剤代謝関連遺伝子は *CTPS* であった。治療成功期間、全生存率ともに *CTPS* に存在する遺伝子多型が統計学的な有意差を認めた。

D. 考察

今回の結果から、SLC29A1の発現量に影響するSNPsでシタラビン治療による予後が左右される可能性が示唆された。アザシチジンにおいてはCTPSの遺伝子多型が有意差をもって骨髓異形成症候群の治療に影響し、CTPSにおけるこのSNPの機能解析を今後進めることとする。

E. 結論

薬剤代謝遺伝子多型が化学療法の治療成績に影響することが判明した。造血細胞移植においても、前処置に使用する薬剤代謝に関する遺伝子多型は、移植成績に何らかの影響を与えることが示唆され、さらに研究を深めることとする。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitsuki Miyamoto, Makoto Onizuka, Shinichiro Machida, Masako Toyosaki, Jun Amaki, Yasuyuki Aoyama, Hidetsugu Kawai, Ai Sato, Naoki Hayama, Yoshiaki Ogawa, Hiroshi Kawada, Kiyoshi Ando. ACE deletion polymorphism is associated with a high risk of non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2013 99(2), 175-83.

2. 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* 48, 1317-1323, 2013.

3. Christian Harkensee, Akira Oka, Makoto Onizuka, Peter G. Middleton, Hidetoshi Inoko, Hirofumi Nakaoka, Andrew R. Gennery, Kiyoshi Ando, Yasuo Morishima. Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics* 65, 417-427, 2013.

2. 学会発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

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

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

研究分担者 高見昭良 金沢大学附属病院 血液内科・輸血部 准教授

研究要旨

レスベラトロールは、抗動脈硬化、抗がん、抗ウイルス、寿命延長効果など多彩な機能を有する抗酸化ポリフェノールである。レスベラトロールが抗酸化作用や NK 活性増強効果誘導能を有することは、実験的に証明されている。レスベラトロールによる同種免疫効果増強を視野に、安全性と抗酸化作用、NK 活性増強効果を検証した。第 I 相臨床試験では、レスベラトロール内服中グレード 1 の下痢を 2 名で認めたが、レスベラトロール内服継続したまま症状は改善した。レスベラトロール内服中抗酸化能は経時的に増加した。また、血漿中 MCP-1、FLT3-L、CXCL10、TNF- α は一過性に増加した。これらの効果は、白血病などに対する同種免疫効果や抗ウイルス効果増強に役立つ可能性が示唆された。

A. 研究目的

レスベラトロールは、赤ワインなど食品や植物に含まれる抗酸化ポリフェノールで、以前より動脈硬化予防効果が知られている。高脂肪食を好むフランス人に、冠動脈硬化性疾患が少ない「フレンチパラドックス」は、赤ワインを通じレスベラトロールを十分摂取しているためとの有名な説がある。また、インドネシアの伝承民間薬として関節炎、気管支炎、喘息などの治療に用いられる裸子植物メリンジョ胚乳の主成分もレスベラトロールである。さらに、レスベラトロールには、認知症やがんの予防効果など、多彩な有効性が報告されている。レスベラトロールには抗ウイルス活性もあり、ヘルペスウイルスやインフルエンザウイルス感染に対する有効性が報告されている。私はこれまで、免疫不全リンパ腫の原因となる EB ウイルスにレスベラトロールが抗ウイルス活性を發揮すること、レスベラトロールが抗白血病効果を持つことを報告してきた。レスベラトロールによる抗ウイルス効果・抗白血病効果は、NK 細胞機能増強（活性化レセプター NKG2D 発現増加、細胞傷害活性増強）を通じてみられる。以上から、

レスベラトロールが、がん患者や免疫不全患者の NK 細胞機能を高め、日和見ウイルス感染予防や抗腫瘍活性増強に役立つ可能性が示唆された。レスベラトロールが試験管内だけでなく、生体でも同様の効果を持つかは不明であった。そこでレスベラトロールによる同種免疫効果増強を視野に、レスベラトロールの安全性および NK 細胞機能増強効果、抗酸化作用を検証した。

B. 研究方法

臨床試験と試料：

20 歳から 60 歳で自覚症状がない、飲酒習慣が週 3 回以下、最近 1 年以内に検診を受け肝腎機能正常が確認されている、説明文書・同意文書による同意が得られている、以上 4 条件を全て満たした健常者 15 名 (29 歳から 50 歳、中央値 39 歳、男 7 名、女 3 名) を対象とした。学部学生・大学院生は対象から除外した。単量体レスベラトロール (RVT) のトランスマックス (TRM) 500 mg/日内服群、2 量体レスベラトロールのメリンジョ (MEL) 340 mg/日内服の 2 群へ無作為に割り付けた。RVT 4 週間内服後 8 週間観察

し、2週間毎に末梢血を採取し血漿分離後解析まで冷凍保存した。試験期間中被験者は健康状態など被験者日誌を記録し、定期的に担当医師の診察を受けた。

方法：

血漿中の活性RVT濃度、抗酸化能、免疫調整蛋白濃度を経時的に測定した。活性RVT (trans-RVT) 濃度測定には、超高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を用いた。抗酸化能測定には、ABTS法を用いた。さらに、免疫調整蛋白 (MCP-1、FLT3-L、CXCL10、TNF- α 、FLT3-L、IL-1RA) 測定には、蛍光マイクロビーズアレイ・マルチプレックス法を用いた。

倫理的事項

本研究は、金沢大学の倫理委員会にて審査・承認を受け、実施された。

C. 研究結果

RVT 毒性

RVT 内服中グレード1の下痢を2名認めたが、RVT を内服したまま症状は改善し、被験者全員が減量、中止することなく試験を完遂した。内服後も毒性はなかった。以上からレスベラトロールの安全性は高いことが示された。

RVT 血漿中濃度

TRM 群・MEL 群いずれも血漿中活性RVT濃度は経時的に増加し、試験管内で効果が期待できる血中trans-RVT濃度に達した。

抗酸化能への影響

MEL 群は内服開始後抗酸化能が経時的に増加する傾向が見られ、4週間の内服終了後も2週間持続した。TRM 群は内服開始後抗酸化能が有意に亢進した。以上から、単量体 (TRM)、2量体 (MEL) とともに、レスベラトロールは血清の抗酸化能を高めることが示された。

免疫調整蛋白濃度

レスベラトロール内服後、MCP-1、FLT3-L、CXCL10、TNF- α は一過性に増加した。FLT3-L、IL-1Raは有意な影響はみられなかった。

D. 考察

第I相臨床試験結果から、単量体・2量体いずれもレスベラトロール内服による生体の抗酸化能亢進作用が示された。レスベラトロール内服開始直後15例中2例にグレード1の下痢がみられたが、レスベラトロールを減量・中断を要せず、短期間で自然軽快した。したがって、4週間のレスベラトロール内服は安全に抗酸化能を高める効果が期待できると考えられた。これまでの血管障害、炎症モデル実験から、レスベラトロールは免疫調整蛋白発現に対し、抑制的に作用すると考えられていたが、今回は全く逆の結果であった。定常状態の場合、レスベラトロールは組織傷害を起こさない程度に免疫調整蛋白発現を亢進させ、免疫監視能亢進に寄与するのかもしれない。レスベラトロールによるMCP-1、FLT3-L、CXCL10、TNF- α の誘導効果は、白血病などに対する同種免疫効果や抗ウイルス効果増強に役立つ可能性が示唆された。

E. 結論

今後レスベラトロールを安全かつ有効に臨床応用するには、レスベラトロールが生体内で抗酸化能や免疫調整能を高める機序をより詳細に明らかにする必要がある。レスベラトロールは極めて安全性が高く、臨床応用は十分可能と考える。がんや血液難病、免疫不全、感染症の治療、あるいは予防薬としての有用性の確立を強く望む。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zaimoku Y, Takami A, et al. Igm anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2013 Jul;98(1):96-101.
 2. Takami A. The role of non-HLA gene polymorphisms in graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2013 Sep;98(3):309-18.
 3. Takami A. Guest editorial: new basic and clinical aspects of graft-versus-host disease: what can we do without ''Doc'' Brown's help? *Int J Hematol.* 2013 Sep;98(3):273-4.
 4. Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, Saito C, Sugimori N, Yamazaki H, Takami A, Nakao S. Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica.* 2013 Jun;98(6):901-7.
 5. Quoc Trung L, Espinoza JL, Takami A, Nakao S. Resveratrol induces cell cycle arrest and apoptosis in malignant NK cells via JAK2/STAT3 pathway inhibition. *PLoS One.* 2013;8(1):e55183.
 6. Nakata K, Takami A, et al, Japan Marrow Donor P. The recipient CXCL10 + 1642C>G variation predicts survival outcomes after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation. *Clin Immunol.* 2013 Feb;146(2):104-11.
 7. Luis Espinoza J, Takami A, et al. Ataxia-telangiectasia mutated kinase-mediated upregulation of NKG2D ligands on leukemia cells by resveratrol results in enhanced natural killer cell susceptibility. *Cancer Sci.* 2013 Jun;104(6):657-62.
 8. Espinoza JL, Takami A, et al, Japan Marrow Donor P. 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.* 2013 Feb;19(2):240-6.
2. 学会発表
1. Yokoyama H, Takami A, et al. Influence Of Donor Source On Relapse and Survival In Patients With Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Analysis From The Japan Society For Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) AML Working Group. *Blood.* 2013 November 15, 2013;122(21):3361.
 2. Takami A, et al. The cellular mechanism underlying the anti-leukemia effects of resveratrol. *Resveratrol 2013 Regional Meeting.* 2013 October 7, 2013.
 3. Nakamae H, Takami A, et al. Gvhd Prophylaxis With Mycophenolate Mofetil and Calcineurin Inhibitor In Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation From HLA-Matched Siblings Or 7- 8/8 HLA-Matched Unrelated Volunteer Donors: A Japanese, Multicenter, Phase II Trial. *Blood.* 2013 November 15, 2013;122(21):4586.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

非血縁者間骨髄移植における HLA ハプロタイプの意義

研究分担者 森島 聡子 藤田保健衛生大学医学部血液内科 講師
笹月 健彦 九州大学高等研究院 特別主幹教授

研究要旨：

非血縁者間骨髄移植が行われた患者とドナーの多数例の HLA 領域の multi-SNP データを用いて、日本人の主要な HLA ハプロタイプのブロック構造を解析し、同一の HLA アリルを所有する複数の HLA ハプロタイプ間で共通の領域は異なっていることが明らかとなった。さらに、HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 が完全一致したドナーから移植を受けた患者で、HLA アリル型及び HLA ハプロタイプと急性 GVHD との関連を解析し、特定の HLA ハプロタイプが急性 GVHD のリスクと関連していることが判明し、HLA アリルやハプロタイプの情報が急性 GVHD の予測因子になる可能性が示された。

A. 研究目的

HLA 領域には免疫と関連した遺伝子が集中して存在し、自己免疫疾患、感染症、悪性腫瘍などの疾患感受性との関連が数多く報告されている。

同種造血幹細胞移植においては急性 GVHD とドナーと患者の HLA 適合度の関連は重要であるが、患者やドナーの HLA 型や HLA ハプロタイプそのものに由来する遺伝学的背景因子との関連は明らかではない。本研究は、日本人の HLA ハプロタイプとそのブロック構造を multi-SNP データを用いて明らかにするとともに、非血縁者間骨髄移植 (UR-BMT) における HLA ハプロタイプ (HLA-HP) や HLA アリル自体と移植免疫反応との関連を解析した。

B. 方法

JMDP を介して移植が行われた患者とドナーの Affymetrix GeneChip Mapping 500K array でタイピングした multi-SNP データを用いて明らかにされた日本人で頻度の高い 3 つの HLA-HP (P1, P2, P3) (Blood. 2010; 115: 4664) のホモ接合体の SNP シークエンスを基に、HLA-A から DQB1 にわたる約 3.0 Mb の領域で、患者とドナーの HLA ハプロタイプの

相の推定し、同じ HLA アリルを持つ HLA-HP をグループ化して、主要な HLA-HP グループのコンセンサス配列を同定した。次に HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 のアリルが完全一致した非血縁ドナーより移植を受けた患者 731 例を対象とし、HLA アリルの genotype から EM アルゴリズムを用いて、様々な HLA アリルの組み合わせによるハプロタイプを推定し、所有率が 3%以上のアリル及び HLA-HP と急性 GVHD との関連を competing risk regression model で解析した。

C. 結果

HLA ハプロタイプ構造 : HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 一致の患者・ドナー 1593 ペア (3186 人) の中で、2808 人 (88.1%) で相の推定ができた。その中から、同じ HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 のアリルの組み合わせを有する HP をグループとして保存性を検討すると、保存の度合いは HP グループごとに様々であった。その中で、SNP 配列が均一でコンセンサス配列の決定が容易であった 25 の HP グループについて、グループ間のコンセンサス配列を比較することで、異なる HP が共有するブロック構造を捉えることが可能となった。

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:急性GVHD2-4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。

D. 考察

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同志で異なり、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ことが必要と考えられた。さらに、移植免疫反応と関連する責任遺伝子の解明には、HLAハプロタイプの構成を考慮する必要がある。

E. 結論

HLAハプロタイプ自体が急性GVHDに関与しており、HLAハプロタイプとそのブロックの重要性を示すことができた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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 T. 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;19(8):1197-1203.

2. Moran D, Morishima S, Malkki M, Petersdorf EW. Identification of the MICA*070 allele by sequencing and phasing. Hum Immunol. 2013;74(5):557-561.

学会発表

1. Morishima S, Kashiwase K, Azuma F, Yabe T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Shiina T, Satake M, Hiroo S, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y. Impact of HLA allele and haplotype on acute graft-versus-host disease and survival in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor. 55th Annual Meeting of American Society of Hematology (口演, New Orleans, USA, 2013).
2. 森島聡子. 同種造血幹細胞移植におけるHLAハプロタイプの意義. 第22回日本組織適合性学会大会. (シンポジウム, 福島, 2013)
3. 森島聡子, 松尾恵太郎, 小林武, 森毅彦, 鬼塚真仁, 日高道弘, 福田隆浩, 井上雅美, 田中淳司, 熱田由子, 神田善伸, 森島泰雄. HLA一致同朋間移植におけるHLA型およびHLAハプロタイプが急性GVHDに及ぼす影響. 第36回日本造血細胞移植学会総会. (口演, 沖縄, 2014)

H. 知的財産権の取得状況

なし

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

研究分担者 熱田 由子 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

造血幹細胞移植が必要な患者での第二代替ドナー・幹細胞として位置づけられる HLA 不適合非血縁ドナーからの骨髄移植 (UBMT) と非血縁ドナーからの臍帯血移植 (UCBT) の比較研究を行い、論文発表を行った (Atsuta et al. BBMT 2012)。背景因子で補正を行った補正比較解析で、UCBT は DRB1 1 座不一致 UBMT と同等の生存成績を示した。本研究では、UCBT が DRB1 1 座あるいはその他の 1 座不一致 (7/8) UBMT と類似の生存成績を示し、良好な第二代替ドナー・幹細胞であることを示した。さらに、UCBT における HLA 一致度が移植成績に与える影響に関する検討を行った。16 歳未満の小児患者においては、HLA 一致度を上げることにより重度の GVHD の発症および移植関連死亡を減らし生存成績を向上させることを示し、成人患者においては HLA 一致度と生存成績との関連を認めなかったことを示した。

A. 研究目的

造血幹細胞移植が必要な患者での第一選択ドナーである HLA 一致同胞が見つかる可能性は 30%未満である。そのため、70%以上の患者において代替ドナーを探す必要がある。代替ドナー選択のアルゴリズムに重要な知見を登録データ (日本造血細胞移植学会全国調査データ) を用いて検討することを本研究の目的とする。

現在の第一代替ドナー・幹細胞は HLA-A, -B, -C および-DRB1 一致の非血縁ドナーであり、本邦ではこれまでは骨髄に限られていた。第二代替ドナー・幹細胞としては、HLA 不適合非血縁ドナー、非血縁ドナーよりの臍帯血、HLA 不適合血縁ドナーが挙げられる。近年本邦では、年間約 3000 件の同種造血幹細胞移植が実施されており、そのうちの約 65-70%は非血縁者ドナーからの移植 (非血縁者間骨髄移植: 非血縁者間臍帯血移植=1100: 1000 程度) である。第二代替ドナー・幹細胞に位置づけられる HLA 不適合非血縁ドナーからの骨髄移植

(UBMT) と非血縁ドナーからの臍帯血移植 (UCBT) の比較を行った。さらに、UCBT における HLA 一致度が移植成績に与える影響に関する検討を行った。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、骨髄移植推進財団 (骨髄バンク)、日本さい帯血バンクネットワークが協力して造血細胞移植登録の一元化・電子化を 2006 年より行っている造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データベースを用いて研究を実施した。主評価項目は、いずれの研究も全生存とした。UBMT と UCBT との比較研究では HLA-DRB1 1 座ミスマッチ UBMT と HLA-A, -B low resolution, -DRB1 high resolution で 2 座までのミスマッチの UCBT の比較を主比較とし、HLA Class I (HLA-A, -B, もしくは-C) 1 座ミスマッチのあるいは II 座ミスマッチの UBMT は参考数値として表示した。UCBT の HLA 研究に関しては、単一ユニット UCBT を対象とし、16 歳未満の小児

と 16 歳以上の成人に分けて HLA-A, -B low resolution, -DRB1 high resolution で一致度が 6/6, 5/6, 4/6 および 3/6 のものを 6/6 を指標として検討した。

統計解析に関しては、競合リスクイベントを含んだアウトカムの解析に関しては Cumulative incidence 法を用いて時間における頻度を求める単変量解析およびその曲線を描出し、多変量解析は Fine and Gray's model を用いた。その他のアウトカムに関しては、Kaplan-Meier 法で時間における生存率の算出および生存曲線を描出、また多変量解析では Cox proportional hazard model を用いた。補正生存曲線を描出は Cox proportional hazard model を用いて描出した。

C. 研究結果

●UBMT と UCBT の比較研究

補正比較解析で、UCBT は DRB1 1 座不一致 UBMT と同等の生存成績を示した (relative risk [RR] = 0.85, 95% confidence interval [CI], 0.68-1.06, P = 0.149)。DRB1 1 座不一致 UBMT に比べ、UCBT では、好中球回復が劣ったが (RR = 0.50, 95% CI, 0.42-0.60, P < 0.001)、II から IV 度の急性 GVHD のリスクが有意に低く (RR = 0.55, 95% CI, 0.42-0.72, P < 0.001)、移植関連死亡が低かった (RR = 0.68, 95% CI, 0.50-0.92, P = 0.011)。再発リスクでは有意な違いは認めなかった (RR = 1.28, 95% CI, 0.93-1.76, P = 0.125)。本研究の解析結果に関しては、2012 年に論文発表を行った。

●UCBT HLA 研究

補正比較解析で、小児患者においては 4/6 一致 (2 座ミスマッチ) において 6/6 に比べ有意に全死亡リスク (relative risk [RR]=1.61, P=0.042) および移植関連死亡リスク (RR=3.55, P=0.005) の増加が認められた。6/6 一致に比べ II から IV 度の急性 GVHD のリスクが 5/6 一致 (RR=2.18,

P=0.003) および 4/6 一致 (RR=2.51, P=0.001) において有意に高かった。小児患者においては、HLA 不一致度による再発の影響は認めなかった。一方成人患者においては HLA 不一致の死亡リスクへの影響は認めなかった (RR=0.98, P=0.924 for 5/6, RR=0.88, P=0.423 for 4/6, and RR=0.95, P=0.746 for 3/6)。成人においては 4/6 一致 UCBT 患者において有意に再発リスクの低下を認めた (RR=0.67 P=0.029)。本研究の解析結果に関しては、国内外で 2 回の学会発表を行い、文献 1 で報告した。

D. 考察

UCBT は、HLA 8/8 一致 UBMT ドナーがない場合の良好な第二代替ドナー・幹細胞であると考えられる。HLA 7/8 一致 UBMT との比較では、UCBT を優先して選択するという結果にはならなかったが、本邦で第二代替ドナー・幹細胞の第一選択として検討されることの多い DRB1 1 座不一致 UBMT に比べ、急性 GVHD および移植関連死亡が低いという結果が得られた。申込から幹細胞受け取りまでの時間の短さからよりよい疾患病期に移植できるメリットを生かし、状況に応じて積極的に UCBT を第二代替ドナー・幹細胞として選択することを支持する結果であったと考える。成人における UCBT は、欧米では複数臍帯血移植の実施件数が増加している。一方、本邦においては、単一ユニットを用いた UCBT が年間 1,000 件以上行われており、その 8 割以上が成人患者対象である。ことに単一ユニットの UCBT として多くの輸注細胞数が期待できる小児患者においては、HLA 一致度を上げることにより、HLA 8/8 一致 UBMT と同等の、あるいはそれ以上の移植成績が得られる可能性が欧米の研究結果より示唆されている。本邦での UCBT HLA 研究においても、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。成人患者では myeloid malignancy が多いこと、あるいは輸注細胞数が小児患者、成人患者間で大きく違うことなどが影響していると考えられる。

E. 結論

本研究では、UCBT が DRB1 1 座あるいはその他の 1 座不一致 (7/8) UBMT と類似の生存成績を示し、良好な第二代替ドナー・幹細胞であることを示した。さらに、UCBT においては、16 歳未満の小児患者においては、HLA 一致度を上げることにより重度の GVHD の発症および移植関連死亡を減らし生存成績を向上させることを示し、成人患者においては HLA 一致度と生存成績との関連を認めなかったことを示した。

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. 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*. 2014 ;25(2):435-41.
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 agannd or involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant*.

2014 ;49(2):228-35

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. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013 ;98(5):814-22.
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. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):247-54.
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. 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. 2013;48(4):529-36.

2. 学会発表

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13日,札幌
2. 熱田由子 非血縁者間臍帯血とHLA不一致非血縁者間骨髄移植における移植成績の比較, 第35回日本造血細胞移植学会総会, 2013年3月9日、金沢
3. Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Shuichi Taniguchi, Hiroatsu Iida, Toshiki Uchida, Kazuhiro Ikegame, Satoshi Takahashi, Koji Kato, Keisei Kawa, Tokiko Nagamura-Inoue, Yasuo

Morishima, Hisashi Sakamaki, and Yoshihisa Kodera, for the 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.18th Congress of the Asia-Pacific Blood Marrow Transplant Group,November 2nd, 2013, Vietnam

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

KIR リガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討

研究分担者 田中淳司 東京女子医科大学血液内科学講座 主任教授

研究要旨 本邦におけるATGを使用しない、Single cordによる臍帯血移植においてKIRリガンドのGVHD方向ミスは生存率や再発などの移植成績に大きな影響を与えていなかったが、HVG方向ミスは生着に悪影響を与えていた。

A. 研究目的

近年、NK細胞の抑制性受容体でありHLA class I分子をリガンドとするKIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor) と患者HLAの不適合が移植成績に及ぼす影響について注目されている。しかし、その影響については移植細胞源、移植前処置、対象疾患などによって有効性が認められるという報告と反対に効果が認められないという報告が混在しているのが現状である。

本研究においては、我が国におけるKIRリガンド不適合移植成績の現状を正確に把握し、どのような条件下であればKIRリガンド不適合移植が移植成績を向上させるかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2001～2010年に臍帯血移植を施行した全年齢の患者で、HLA-A, B, C遺伝子型の判明している症例でかつ完全寛解期に移植されたALL(286例)、AML(357例)を対象とした。

KIRリガンドとしてHLA-A, B, CのGVH方向、HVG方向ミスの有無とOS, DFS, Relapse, NRM, aGVHD, 生着などとの相関を患者年齢、性別、性不適合、PS、前処置(RIC/MA C)などとともに解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は北大病院IRBの承認のもとに行なった。

C. 研究結果

臍帯血移植においてKIRリガンドとしてHLA-A, B, CのGVH方向ミスの有無とOS, DFS, Relapse, NRM, aGVHD, 生着などには有意な相関は認められなかった。しかし、ALLにおいては、HLA-A, B, CのHVG方向ミス

は生着を悪化させていた(HR 0.66, 95%CI 0.47-0.91, p=0.013)。またAMLにおいては有意ではなかったが悪化する傾向にあった(HR 0.78, 95%CI 0.59-1.08, p=0.15)。

D. 考察

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(Willemze et al. Leukemia 23: 492, 2009)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。

E. 結論

本邦におけるATGを使用しない、Single cordによる臍帯血移植においてKIRリガンドのGVHD方向ミスは移植成績に影響を与えないが、HVG方向ミスは生着に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegami 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(1):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(2):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(4):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(5):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. Recipient 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*. 2013 Aug;98(2):171-178.
 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* 3, e164; 2013. doi:10.1038/bcj.2013.62
 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. Nishiwaki S, Atsuta Y, Tanaka J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative sources for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: What should we choose when no HLA-matched related donor is available? *Bone Marrow Transplant* 48:1369-1376, 2013.
13. 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 reg-

imen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep 16. doi: 10.1038/bmt.2013.145. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

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) 2013.6.13-16, Stockholm/Massan, Sweden.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし