

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

ウイルス抗原特異的細胞傷害性T細胞による造血幹細胞移植後の
難治性感染症の治療

研究分担者 高橋義行 (名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 准教授)

研究要旨：

ウイルス抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による臨床第 1 相試験を行った。造血細胞移植の HLA-A2 または A24 陽性ドナー末梢血よりサイトメガロウイルス (CMV)、EB ウイルス (EBV) に対する特異的 CTL を誘導した。CMV 特異的 CTL の投与を 5 名で行った。投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、1 例で Grade III の肝障害を認めしたが無治療で速やかに改善した。他に重篤な合併症も認めなかった。4 名の患者で投与後末梢血から CMV-DNA の低下、消失を認めた。リツキシマブ無効の移植後 CD20 陰性 EBV-LPD に対して EBV 特異的 CTL 療法を行い、ウイルス血症、PET/CT での腫瘍取り込みは消失した。

A. 研究目的

造血幹細胞移植後の患者における難治性ウイルス特異的 CTL の体外増幅法を開発し、移植後の難治性ウイルス感染症に対して臨床第 1、2 相試験を行う。

B. 研究方法

造血細胞移植 HLA-A2 または A24 陽性ドナーの末梢血 30ml から単核球を分離し、ウイルス特異的ペプチドで刺激後、IL-2 添加培地で 1 週間培養し、その後我々の開発した方法に基づき CD3 で刺激した T 細胞に抗原ペプチドをパルスしたものを抗原提示細胞とし T 細胞に加え閉鎖的培養無菌バッグにより培養した。初回投与細胞数、 $1 \times 10^5/\text{kg}$ より漸増し、計 3 回の投与を行い、投与前後の末梢血ウイルス DNA の評価を行う。

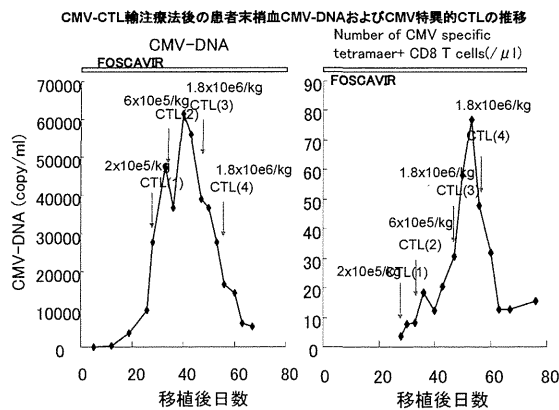
(倫理的側面に対する配慮)

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

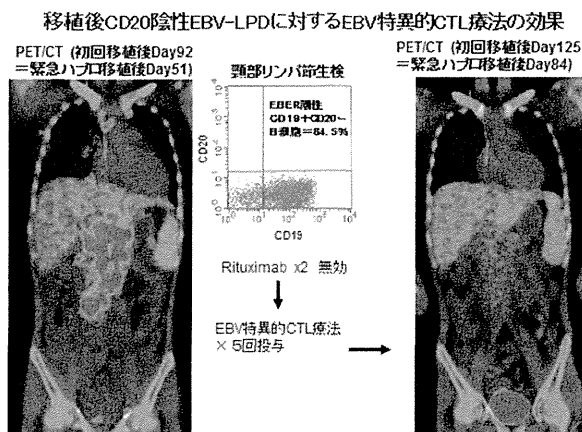
C. 研究結果

造血細胞移植の HLA-A2 または A24 陽性ドナー末梢血よりサイトメガロウイルス (CMV)、EB ウイルス (EBV) に対する CTL を誘導した。培養はこれまでに CMV が 12 名、EBV が 17 名で行い、それぞれ 7 名、7 名で初回投与基準を満たす細胞数の増殖が得られた。うち培養上清中に含まれるウイルス検査の基準も満たしたのは、6 名、3 名であった。

GCV 耐性 CMV 感染を起こした患者 5 名 (うち本年度は 2 例) に対し CMV-CTL の投与を行った。いずれも投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、他に重篤な合併症も認めなかった。1 例で Grade III の肝障害を認めしたが無治療で速やかに改善した。5 例中 4 例の患者で投与後末梢血からの CMV-DNA の低下、消失を認めた。CTL 投与後の CMV-DNA の消失および患者体内での CMV-CTL の増加を示す (下図)



また、リツキシマブ無効の移植後 CD20 陰性 EBV-LPD に対して EBV 特異的 CTL 療法を行い、ウイルス血症、PET/CT での腫瘍取り込みは消失した。(下図)



D. 考察

骨髄移植ドナーから 3-4 週間の培養期間で CMV または EBV 特異的 CTL を臨床応用可能なレベルまで培養増幅することができた。

当院倫理委員会での承認後、臨床第1,2相試験が開始された。5名の投与はいずれも安全に投与でき、うち4名で効果が見られた。培養に 3-4週間かかること、投与基準をみたくCTLが得られるのはCMV特異的CTLで約50%、EBV特異的CTLでは約30%であることから、EBV特異的CTLの誘導ペプチドの追加など培養法の改善が必要と考えられ、またリスクの高い移植患者ではあらかじめドナーより培養し凍結しておくか、第3者からウイルス特異的

CTLを培養し保存しておくCTLバンクの作成、運用が望ましいと考えられた。

E. 結論

臨床第1相試験が開始された。まだ投与例が少なく、今後さらにCTL培養条件を改善し、症例数を増やす必要があるものの、いずれも安全に投与可能であり、明らかな効果の見られた症例も認められた。厚労省へ本治療法に関する先進医療への方向性についてご相談し、臨床第2相試験については第3者からのCTL療法を行うよう指導をうけ、現在準備中である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato K, Otake H, Tagaya M, **Takahashi Y**, Ito Y, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Naganawa S, Nakashima T. Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child. *Am J Otolaryngol.* **34** : 89-92, 2013 .
2. **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. Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood.* **121** : 862-3, 2013.

2. 学会発表

1. 高橋義行：骨髄由来間葉系幹細胞、ウイルス特異的CTLを用いた造血幹細胞移植療法の改善. 第21回信州先端血液研究会、松本、2013年2月
2. 高橋義行：移植後難治性サイトメガロウイルス感染に対するウイルス抗原特

異的細胞障害性T細胞（CTL）療法、ワークショップ、第35回日本造血細胞移植学会、金沢、2013年3月

3. 高橋義行、川島希、成田敦他：ドナー由来ウイルス特異的CTLおよび間葉系幹細胞を準備したHLAハプロ一致移植. 第75回日本血液学会 札幌、2013年10月
4. **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.

55th American Society Hematology annual meeting, New Orleans, USA. Dec 2013.

H. 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

ウイルス特異的 T 細胞療法における標的部位の同定と HLA 拘束性に関する研究

研究分担者 立川 愛 (東京大学医科学研究所 准教授)

研究要旨：

多ウイルス特異的 T 細胞療法の臨床応用に向けて、オーバーラップペプチドで刺激培養されたウイルス特異的 T 細胞の評価系を構築するため、エピトープマッピング法について検討を行った。3 ウイルス 7 抗原でのエピトープマッピングは実現可能であることが示唆された。

A. 研究目的

移植医療は、適切な移植源選択や免疫抑制剤の使用等により、奏功率は向上している。しかしながら、移植後に不可避である免疫抑制状態でのウイルス感染症は、未だ患者の生命予後を脅かす大きな問題となっている。健常人では重篤な症状を呈することが稀なサイトメガロウイルス(CMV)、Epstein-Barr ウイルス(EBV)、アデノウイルス(AdV)等の感染症が、移植後患者においては致命的な感染症となる。このようなウイルス感染症の多くは有効な治療法が存在しないか、あるいは副作用、費用対効果等の問題点があり、抗ウイルス薬以外の治療法に頼らざるを得ないのが現状である。

抗原特異的細胞傷害性T細胞 (CTL) は、我々の持つ免疫応答の中でも、特にウイルス感染細胞の排除を行うことでウイルス感染コントロールに寄与している重要な免疫監視機構である。近年、移植後CMV, EBV, AdV感染症に対して試験管内で増幅したドナーあるいはアロ由来のウイルス特異的CTLを用いた免疫療法が行われる様になり、劇的な成果を挙げている。従来の方法では、特定のエピトープに対するCTLを試験管内で増幅しているが、この方法ではHLA型やエピトープ情報が明らかとなっている抗原についてしか施行することができず、一部の患者に対してのみしか適応がない。本研究班ではこの問題点を克服する

べく、多ウイルス特異的T細胞を網羅的に増幅し、いかなるHLA型にも対応可能な免疫療法の開発を行っている。この方法では、複数のウイルスタンパク質全体をカバーするオーバーラップペプチド(OLP)プールを抗原としてT細胞を増幅培養するため、HLA型によらず多種多様なウイルス特異的T細胞を網羅的に誘導することが可能である。

新規治療法開発の臨床研究においては、治療効果の評価が重要であり、多ウイルス特異的T細胞療法を実臨床へ導入するためには、増幅した抗原特異的T細胞の質の評価系を構築する必要がある。具体的には増幅された抗原特異的T細胞の標的部位と、そのHLA拘束性を明らかにし (エピトープマッピング)、それぞれのエピトープ特異的T細胞を定量することであり、細胞療法で全般的に問題となるコンタミネーション等のチェックに加え、品質管理として重要であると考えます。

エピトープマッピングの際、まず反応性のあるOLPを決定していくことが必要であるが、細胞数に制約があるため、全てのOLPについて個々の反応性を調べることは不可能である。私は、これまでにHIVのGagタンパク質について、OLPマトリックスを構築し、HIV感染者の末梢血単核球を用いて、少数の細胞でのエピトープマッピングに成功している。本研究では、これまでの手技、知見を応用し、多ウイ

ルス特異的T細胞療法における増幅されたウイルス抗原特異的T細胞の評価系の確立を目指し、効率の良いエピトープマッピング法を検討する。

B. 研究方法

本研究班で第二世代と位置づけている、3ウイルス特異的T細胞療法の対象とする7種類のウイルスタンパク質 (CMV:pp65, IE1, EBV:EBNA1, LMP2, BZLF1, AdV:Penton, Hexon) について検討した。OLPは、T細胞培養時に抗原として使用しているのと同じ11アミノ酸オーバーラップ、15アミノ酸長のOLPを用いることとした。

C. 研究結果

＜OLPマトリックスを用いたエピトープマッピングの原理＞

100種類のOLPを用いたマトリックスを例に挙げる(図)。10x10の方陣を用いて、縦のプール(A-J)と横のプール(1-10)、計20プールを作成する。それぞれのプールを抗原とし、T細胞応答をIFN- γ ELISpot assayにて解析する。プールAとプール1に反応が見られた場合、OLP1が反応を示すOLPであることを特定できる。一方、図の様にプールA,F、プール1,7に反応が見られた場合、OLP1,6,61,66の4種類が候補となり、そのうち2つが真の反応性OLPである。候補となった4種類のOLPに対して個々に反応性を確認し、真の反応性OLPを決定する。

マトリックスの構築では、方陣の一辺の数を大きくすればするほど、少ないプールでのマッピングが可能である。しかしながら、1つのプールに複数の反応性OLPを混在した場合、個々のOLPを用いての反応性OLPの同定に多くの細胞が必要となる。本研究では15x15の方陣を用いてマトリックスを構築する事とした。

＜3ウイルス7タンパク質をカバーするOLPでのマトリックスの構築＞

CMV-pp65, CMV-IE1, EBV-EBNA1, EBV-LMP2, EBV-BZLF1, AdV-Penton,

AdV-Hexonはそれぞれ561, 491, 641, 497, 245, 571, 944アミノ酸からなる。これらのタンパク質をカバーする11アミノ酸オーバーラップ、15アミノ酸長のOLPの数は合計で973種類になる。しかしながら、EBV-EBNA1には、グリシンとアラニンからなる繰り返し配列が約420アミノ酸にわたって存在するため、同一配列となるOLPを除いた結果、954種類のOLPにより網羅されることがわかった。15x15方陣を用いた場合、136のプールで全てをカバーすることができ、96wellプレート1.5枚で判定できる。細胞数としては、末梢血単核球が 1.5×10^7 個あれば十分に判定可能であると考えられた。

D. 考察

OLPマトリックスを構築することで、少数の細胞で3ウイルス7抗原におけるエピトープマッピングが可能であることがわかった。次年度以降、健常人ボランティアの協力を得て本法の有用性を明らかにし、抗原特異的T細胞療法の臨床応用に向けて評価系を確立する。

欧米ではこれらのウイルスのエピトープは数多く報告されておりデータが蓄積しているが、日本人とはHLA型が大きく異なっているため、日本人集団におけるエピトープ情報としては不十分である。本研究では反応性OLPを決定すると同時に、HLAタイピングも行い、反応性OLP内に存在するエピトープとそのHLA拘束性を明らかにする予定である。本研究では移植後ウイルス感染症として問題となるウイルスについて、日本人集団におけるエピトープデータベースの構築も目指したい。

E. 結論

多ウイルス特異的T細胞療法の臨床応用に向けて、試験管内で樹立されたウイルス特異的T細胞の評価系の構築を目指し、エピトープマッピング法を検討した。10mL程度の採血で、7抗原について解析可能であることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu A, **Kawana-Tachikawa A**, Yamagata A, Han C, Zhu D, Sato Y, Nakamura H, Koibuchi T, Carlson J, Martin E, Brumme CJ, Shi Y, Gao GF, Brumme ZL, Fukai S, Iwamoto A. Structure of TCR and antigen complexes at an immunodominant CTL epitope in HIV-1 infection. *Sci Rep.* **3** : 3097, 2013
2. Teeranaipong P, Hosoya N, **Kawana-Tachikawa A**, Fujii T, Koibuchi T, Nakamura H, Koga M, Kondo N, Gao GF, Hoshino H, Matsuda Z, Iwamoto A. Development of a rapid cell-fusion-based phenotypic HIV-1 tropism assay. *J Int AIDS Soc.* **16** : 18723, 2013.

2. 学会発表

1. Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Hosoya N, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, **Kawana-Tachikawa A**. Low IL-2 expression by epigenetic modification is associated with immunosenescence in HIV non-controllers. **Keystone symposia, HIV Pathogenesis – Virus vs Host**. Banff, Alberta, Canada. Mar 2014.
2. Meribe S, Hasan Z, Gatanaga H, Miura T, **Kawana-Tachikawa A**, Iwamoto A, Oka S, Ueno T. Linkage between disease status and a naturally-arising mutation in functional region of HIV-1 Nef. **21th conference on retroviruses and opportunistic infections**. Boston, USA. Mar 2014.
3. **Kawana-Tachikawa A**. Pathogenesis, Gene regulation, and signal transduction. “Interaction between virus and host immune response during chronic HIV-1 infection”.

The 9th China-Japan Laboratory

Workshop. Beijing, China. Nov 2013.

4. Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Hosoya N, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, **Kawana-Tachikawa A**. The essential role of epigenetic regulation for CD4+ T cell dysfunction during chronic HIV-1 infection. **AIDS Vaccine 2013 Conference**. Barcelona, Spain. Oct 2013.
5. Meribe S, **Kawana-Tachikawa A**, Ueno T. Naturally arising amino-acid polymorphisms within functional region of HIV-1 Nef influence viral persistence in vivo. **第42回日本免疫学会学術集会**、千葉、2013年12月
6. 石坂彩、立川(川名)愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉淵智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷荘利：HIV-1陽性者末梢血からのHIV-1短鎖RNAの検出および定量法の確立。 **第27回日本エイズ学会学術集会**、熊本、2013年11月
7. 立川(川名)愛、韓忠勇、清水晃尚、細谷紀彰、中村仁美、古賀道子、鯉淵智彦、いわ本愛吉：重複するCTLエピトープ部位に生じた1アミノ酸変異によるエピトープの消滅と出現。 **第61回日本ウイルス学会学術集会**、神戸、2013年11月
8. 立川(川名)愛：HIV感染症に対する免疫細胞療法の可能性。 **第5回造血器腫瘍免疫療法研究会**、名古屋、2013年7月

H. 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

		プールA					プールF				
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
プール1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	2	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	3	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	4	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
	5	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
	6	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
プール7	7	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
	8	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
	9	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
	10	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

図: OLPマトリックスの構築

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

小児腎移植患者の腎移植後日和見ウイルス感染症の実態に関する検討

研究分担者 服部元史 (東京女子医科大学腎臓小児科 教授)

研究要旨:

腎移植後日和見ウイルス感染症は、患者の生命予後のみならず移植腎機能予後を左右する重大な合併症である。小児腎移植患者の腎移植後日和見ウイルス感染症の実態を把握する目的で、2010年1月から2013年12月までの期間中に自施設で腎移植を実施した56例を後方視的に検討した。その結果、サイトメガロウイルス(CMV)感染症1例、ポリオーマウイルスBK(BKV)腎症2例、水痘2例、単純ヘルペスウイルス(HSV)I型2例、そしてアデノウイルス(ADV)による出血性膀胱炎1例と、約14%の小児腎移植患者において腎移植後日和見感染症が発症した。また、CMVとEpstein-Barrウイルス(EBV)に関して、ドナー(D)+レシピエント(R)-の組み合わせの腎移植の割合は、CMVは30.4%、EBVは26.1%であった。このように、小児腎移植患者は移植後日和見ウイルス感染症を起こすリスクが高いため、移植後日和見ウイルス感染症に対する効果的なモニタリング方法の確立とウイルス特異的T細胞療法などの新たな治療法の開発・臨床応用が必要である。キーワード:小児/腎移植/移植後日和見ウイルス感染症

A. 研究目的

腎移植後日和見ウイルス感染症は、患者の生命予後のみならず移植腎機能予後を左右する重大な合併症である。

移植後日和見ウイルス感染症は、1) レシピエント(R)に潜伏感染していたウイルスの再活性化、2) 既感染ドナー(D)から移植臓器を介したウイルスの持ち込みによる初感染や再感染が多い。特に小児の場合は、D+/R-の組み合わせが多いため、移植後日和見ウイルス感染症を起こすリスクが高い。

本研究では、小児腎移植患者の腎移植後日和見ウイルス感染症の実態を把握する目的で、自施設で腎移植を行った小児例を後方視的に検討した。

B. 研究方法

2010年1月から2013年12月までの期間中に自施設で腎移植を実施した56例を対象とした。

56例のうち42例は生体腎移植、14例は献腎移植で、腎移植時の平均年齢は 12.9 ± 4.3 歳であった。症例の原因疾患は、先天性腎尿路奇形が48.2%と最多で、次いで巣状分節性糸球体硬化症が16.1%であった。また、7例はABO血液型不適合腎移植、3例は生体肝移植後の生体腎移植(肝腎複合移植)であった。

基本的な免疫抑制プロトコールは、シクロスポリン(CYA)またはタクロリムス(FK)+ミコフェノール酸モフェチル(MMF)+ステロイド+バシリキシマブの4剤併用療法で、術後4~6か月の時点におけるCYAとFKの目標トラフ濃度は、それぞれ100~120 ng/ml、6~8 ng/mlとした。なお、ABO血液型不適合腎移植では、術前3週前にリツキシマブを単回投与し、血液型抗体の除去を目的として血漿交換療法を術前に2~4回実施した。

(倫理的側面に対する配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

1. レシピエントの術前抗体陽性率

水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)と麻疹ウイルスは術前の予防接種を必須としているが、それぞれの抗体陽性率は、90.7%と98.1%であった。

サイトメガロウイルス(CMV)と Epstein-Barr ウイルス(EBV)の抗体陽性率は、それぞれ 51.8%と 69.6%であった。

2. CMV と EBV の D+/R- の組み合わせ

ドナーの CMV と EBV の抗体陽性率は、それぞれ 76.1%と 95.1%であった。

そして、D+/R- の組み合わせの腎移植の割合は、CMV は 30.4%、EBV は 26.1%であった。

3. CMV モニタリングと治療

CMV 感染のモニタリングは CMV 抗原血症法を用い、術後 2 週目より定期的に週 1 回測定した。また発熱を認めた際にも適宜測定して CMV 感染をモニタリングした。

D+/R- のハイリスクの場合は、CMV 抗原血症法が陽性となった時点でガンシクロビル(GCV)の preemptive 治療を開始すると同時に CYA/FK と MMF の減量を行った。D+/R+ や D-/R+ の場合には、まずは CYA/FK と MMF の減量を行い、減量でも制御できない場合には GCV の治療を行った。

以上の CMV モニタリングと preemptive 治療の結果、1 例で CMV 感染症(発熱と肝機能異常)が発症した。

4. EBV モニタリングと治療

EBV 感染のモニタリングは末梢血の EBVDNA の real-time PCR 法を用い、術後 1 か月目より定期的に月 1 回測定した。また発熱を認めた際にも適宜測定して EBV 感染をモニタリングした。そして基準値以上となった場合には、CYA/FK と MMF の減量を行った。

以上の EBV モニタリングと免疫抑制薬減量の結果、post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)を発症した症例はなかった。

5. ポリオーマウイルス BK(BKV)モニタリングと BKV 腎症

BKV 感染のモニタリングは、尿沈渣で封入体細胞の出現や尿細胞診でデコイ細胞が同定された場合に血漿の BKV-PCR 法を実施した。そして BKV 血症が確認された場合には移植腎生検を行い、SV40 large T 抗原免疫組織染色を含む病理組織診断を行った。その結果、2 例で BKV 腎症を認めた。これら 2 例に対する治療として、FK から CYA への変更、CYA と MMF の減量、そして定期的な免疫グロブリン投与を行った。

6. その他の日和見ウイルス感染症の発症

術前の VZV 抗体陽性にもかかわらず腎移植後に水痘罹患した症例が 2 例、単純ヘルペスウイルス(HSV)1 型に罹患した症例が 2 例、そしてアデノウイルス(ADV)による出血性膀胱炎に罹患した症例が 1 例みられた。

D. 考察

小児腎移植患者の腎移植後日和見ウイルス感染症の実態を把握する目的で、2010 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間中に自施設で腎移植を実施した 56 例を後方視的に検討した。その結果、CMV 感染症 1 例、BKV 腎症 2 例、水痘 2 例、HSV1 型 2 例、そして ADV による出血性膀胱炎 1 例と、約 14%の小児腎移植患者において腎移植後日和見感染症が発症した。

今回の検討では、CMV 感染症の発症は 1 例、そして EBV 関連 PTLD 発症例はなかったが、この理由の一つとして、今までの経験・知見を基にした CMV、EBV モニタリングの進歩と preemptive な GCV 投与や CYA/FK と MMF の減量の成果ではないかと思われる。しかしながら、免疫抑制薬減量に伴う拒絶反応発症の懸念がある。また、CMV 感染制御に数ヶ月を要した症例も少なからず存在し、これら症例では GCV の静注投与のために長期入院を与儀なくされた。これら症例では、長期間の GCV 投与に伴う GCV 耐性 CMV の出現も危惧される。また EBV の場合には、ウイルス量のモニタリングのみでは限界があることが知られており、また有効な抗ウイルス薬がないことも問題である。

今回の検討で特に問題となったのはBKV腎症であった。BKVの感染経路は不明であるが、幼少期に初感染し、一過性の上気道炎様症状とウイルス血症を呈した後、尿路系上皮細胞(尿管移行上皮、尿細管上皮細胞)やリンパ球に潜伏感染する。成人のBKV抗体陽性率は、50~90%とされている。腎移植の場合、下部尿路に潜伏感染している成人ドナー由来のBKVが局所で再活性化し、BKV尿症→BKV血症→BKV腎症というステップでBKV腎症が発症する。当施設では、尿沈渣での封入体細胞の出現や尿細胞診でデコイ細胞が同定された場合に血漿のBKV-PCR法を実施し、そしてBKV血症が確認された場合には移植腎生検を行い、SV40 large T抗原免疫組織染色を含む病理組織診断を行うなど注意深いBKV感染モニタリングを実施している。それにも関わらず、2例でBKV腎症を合併した。BKV腎症の予後は明らかに不良であり、約50%の症例が5年以内に移植腎を喪失すると報告されている。これら2例に対する治療として、FKからCYAへの変更、CYAとMMFの減量、そして定期的な免疫グロブリン投与を行ったが、その有効性は明らかではなかった。国際的にも、BKV腎症に対する有効な治療法が開発されていないのが現状である。

最後に、CMVとEBVに関して、D+/R-の組み合わせの腎移植の割合は、CMVは30.4%、EBVは26.1%であった。BKVも含め各種ウイルスのD+/R-の組み合わせは年少児ほど多くなる。このように、小児腎移植患者は移植後日和見ウイルス感染症を起こすリスクが高いため、移植後日和見ウイルス感染症に対する効果的なモニタリング方法の確立とウイルス特異的T細胞療法などの新たな治療法の開発・臨床応用が必要である。

E. 結論

小児腎移植患者の腎移植後日和見ウイルス感染症は、患者の生命予後のみならず移植腎機能予後を左右する重大な合併症であり、効果的なモニタリング方法の確立とウイルス特異

的T細胞療法などの新たな治療法の開発・臨床応用が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Hattori M**, Uemura O, Hataya H, Ito S, Ohta T, Fujinaga S, Gotoh Y, Kise T, Hisano M, Matsunaga A, Ito N, Akizawa T. Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology*. [Epub ahead of print] 2013.
2. Hamatani R, Otsu M, Chikamoto H, Akioka Y, **Hattori M**. Plasma homocysteine and folate levels and dietary folate intake in adolescents and young adults who underwent kidney transplantation during childhood. *Clinical and Experimental Nephrology*. [Epub ahead of print] 2013.
3. Fujii H, Chikamoto H, Akioka Y, **Hattori M**. Final adult height in kidney recipients who underwent highly successful transplantation as children: a single-center experience. *Clinical and Experimental Nephrology*. [Epub ahead of print] 2013.
4. Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, **Hattori M**, Kitanaka S. LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 29:81-8, 2013.
5. **Hattori M**, Matsunaga A, Akioka Y, Fujinaga S, Nagai T, Uemura O,

- Nakakura H, Ashida A, Kamei K, Ito S, Yamada T, Goto Y, Ota T, Hisano M, Komatsu Y, Itami N. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* **17**:582-8, 2013.
6. Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto H, **Hattori M**, Harita Y, Tsurumi H, Kajihō Y, Sawada Y, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, Sekine T. Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* **28**:2993-3003, 2013.
 7. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, **Hattori M**, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrology Dialysis Transplantation* **28**:2345-55, 2013.
 8. Imamura H, Akioka Y, Asano T, Sugawara N, Ishizuka K, Chikamoto H, Taki M, Terasawa F, Okumura N, **Hattori M**. Successful living-related kidney transplantation on a boy with inherited dysfibrinogenemia. *Pediatric transplantation* **17**:E161-4, 2013.
 9. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama J, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, **Hattori M**, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. **17**:247-88, 2013.
 10. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito Takao, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, **Hattori M**, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clinical and Experimental Nephrology*. **17**:155-73, 2013.
 11. Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, **Hattori M**, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, ASHIDA A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular Immunology*. **54**:238-46, 2013.
 12. 大津美紀、濱谷亮子、**服部元史**: 小児及び思春期・若年成人腎移植レシピエントの栄養摂取状況と食習慣の特徴に関する検討 *日本腎臓学会誌* **55**:1320-6, 2013.
 13. 西山慶、浅野達雄、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、本田一穂、**服部元史**: 幼児期に腎移植を行い思春期の成長スパートとともに蛋白尿の出現・増悪を認めた2例 *日本臨床腎移植学会雑誌* **1**:97-100, 2013.
 14. 秋岡祐子、浅野達雄、菅原典子、石塚喜世伸、久野正貴、近本裕子、藍原康雄、世川修、舟塚真、大澤眞木子、**服部**

- 元史**: 6年間の在宅腹膜透析治療を継続している超重症心身障害児の一例. **東京女子医科大学雑誌** **83** (臨時): E670-4, 2013.
15. **Hattori M**: Apheresis in Children. *The Concise Manual of Apheresis Therapy* (Noiri E, Hanafusa N Ed.). p403-11, Springer 2013.
 16. Fujieda M, **Hattori M**: Cancer-infection interface in children after transplantation: posttransplant lymphoproliferative disorder and Epstein-Barr virus infection. *Current Opinion in Organ Transplantation* **18**:549-54, 2013.
 17. **服部元史**, 佐古まゆみ, 金子徹治, 松永明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 上田善彦, 大田敏之, 後藤芳充, 里村憲一, 平松美佐子, 伊藤秀一, 上村治, 佐々木聡, 波多江健, 幡谷浩史, 藤枝幹也, 吉村仁志, 秋岡祐子, 石倉健司, 濱崎祐子, 大橋靖雄, 本田雅敬: 2006年～2011年までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告. **日本小児腎臓病学会雑誌** **26**:154-64, 2013.
 18. **服部元史**, 佐古まゆみ, 金子徹治, 松永明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 上田善彦, 大田敏之, 後藤芳充, 里村憲一, 平松美佐子, 伊藤秀一, 上村治, 佐々木聡, 波多江健, 幡谷浩史, 藤枝幹也, 吉村仁志, 秋岡祐子, 石倉健司, 濱崎祐子, 大橋靖雄, 本田雅敬: 本邦小児末期腎不全患者の疫学調査報告: とくに腎移植に関して. **日本臨床腎移植学会雑誌** **1**:273-81, 2013.
 19. 香美祥二, 岡田浩一, 要伸也, 佐藤和一, 南学正臣, 安田隆, **服部元史**, 芦田明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 藤丸李可, 藤村吉博, 吉田瑤子: 非典型型溶血性尿毒症症候群診断基準. **日本腎臓学会誌** **55**:91-3, 2013.
 20. 松尾清一, 川村哲也, 鈴木祐介, 城謙輔, 富野康日己, 堀越哲, 西野友哉, 吉川徳茂, **服部元史**, 木村健二郎, 安田隆, 白井小百合, 柴田孝則, 吉村光弘, 宇都宮保典, 遠藤正之, 坂本なほ子, 松島雅人, 宮崎陽一, 安田宣成, 横尾隆, 香美祥二, 幡谷浩史, 鈴木仁, 松崎慶一, 内田俊也, 伊藤孝史, 清水章, 片淵律子, 久野敏, 橋口明典: IgA腎症の寛解基準の提唱. **日本腎臓学会誌** **55**:1249-54, 2013.
 21. 水口潤, 友雅司, 政金生人, 渡邊有三, 川西秀樹, 秋葉隆, 伊丹儀友, 小松康宏, 鈴木一之, 武本佳昭, 田部井薫, 土田健司, 中井滋, **服部元史**, 峰島三千男, 山本泰明, 斉藤明, 内藤秀宗, 平方秀樹: 維持血液透析ガイドライン: 血液透析処方. **日本透析医学会雑誌** **46**:587-632, 2013.
 22. **服部元史**: 小児の成長障害にどう対処するか? **CKD-MBD** ハンドブック(深川雅史編著). 日本メディカルセンター p188-90, 2013.
 23. **服部元史**: 小児に対する急性血液浄化法. **日本急性血液浄化学会標準マニュアル**(日本急性血液浄化学会編). 医学図書出版 p230-7, 2013.
 24. **服部元史**, 芦田明: 小児におけるCKD-MBD. **ガイドラインサポートハンドブック慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)改訂版**(深川雅史監修, 横山啓太郎編). 医薬ジャーナル社 p179-87, 2013.
 25. **服部元史**: Fabry病. **臨床腎臓内科学**(安田隆, 平和伸仁, 小山雄太編). 南江堂 p722-6, 2013.
 26. **服部元史**: 小児の慢性糸球体腎炎. **今日の治療と看護**(永井良三, 大田健総編集). 南江堂 p1285-6, 2013.
 27. **服部元史**: 特発性ネフローゼ症候群とIgA腎症. **診断と治療** **101**:1839-43, 2013.
 28. **服部元史**: 小児腎性貧血に対するESA治療. **腎と透析** **75**:391-5, 2013.

29. **服部元史**: 浮腫性疾患に対するループ利尿薬—基本的な考え方と使い方—. **小児科** 54:1409-15, 2013.
 30. **服部元史**: 小児腎移植の現況. **臨牀透析** 29:77-83, 2013.
 31. **服部元史**: 非典型 HUS と腎移植. **腎と透析** 74:1146-9, 2013.
 32. **服部元史**: 成長障害. **腎と透析** 74(増刊):424-30, 2013.
 33. **服部元史**: 慢性腎炎症候群. **小児科** 154(臨時増刊):627-32, 2013.
 34. **服部元史**: 学校検尿システムの概要. **小児科臨床** 66:567-73, 2013.
 35. **服部元史**, 芦田明: 小児 CKD 患者における CKD-MBD. **臨牀透析** 29:83-8, 2013.
2. 学会発表
1. **Hattori M**, Uemura O, Hataya H, Ito S, Hisano M, Ohta T, Fujinaga S, Kise T, Goto Y, Matsunaga A, Hashimoto T, Tsutsumi Y, Ito N, Akizawa T: Efficacy And Safety Of Darbepoetin Alfa (DA) For Anemia In Children With CKD: A Multicenter Prospective Study In Japan. **50th ERA-EDTA Congress. Turkey, Istanbul. May 2013.**
 2. **服部元史**: 小児腎疾患のキャリアオーバー、**第 16 回福島腎フォーラム**、特別講演、郡山市、2013 年 12 月
 3. **服部元史**: 小児腎疾患～検尿から腎移植まで～**一般検査セミナー2013EIKEN** 特別講演、千代田区、2013 年 11 月
 4. **服部元史**: 小児腎泌尿器疾患: 日常診療に直結した最近のトピックス. **第 106 回富山県小児科医学会学術講演会**、特別講演、富山市、2013 年 11 月
 5. **服部元史**: 小児腎疾患におけるアフェレシス. **第 34 回日本アフェレシス学会学術大会ワークショップ腎臓病におけるアフェレシスの新たな挑戦**、軽井沢、2013 年 11 月
 6. **服部元史**: 小児腎移植の歩みと現況、そしてこれから. **第 4 回福岡県透析医学会学術集会**、特別講演、福岡市、2013 年 10 月
 7. **服部元史**: 小児腎移植の歩みと現況. **第 12 回鹿児島小児腎疾患研究会** 特別講演、鹿児島市、2013 年 10 月
 8. **服部元史**: 小児末期腎不全の全国疫学調査. **第 58 回日本透析医学会学術集会・総会** 学会委員会企画 8、福岡市、2013 年 6 月
 9. **服部元史**: 小児患者の腎性貧血治療ガイドラインの改訂に向けて. **第 58 回日本透析医学会学術集会・総会** 学会委員会企画 1、福岡市、2013 年 6 月
 10. **服部元史**: 小児腎移植の現況と課題. **第 179 回宮崎県泌尿器科医会**、特別講演、宮崎、2013 年 6 月
 11. **服部元史**: TTP/HUS. **第 56 回日本腎臓学会学術総会** 特別企画 2、東京、2013 年 5 月
 12. **服部元史**: FSGS の病態と治療に関する最新の知見. **第 20 回小児腎疾患カンファレンス** 特別講演、大阪、2013 年 3 月
 13. **服部元史**: 小児腎移植の歩みと現況. **第 14 回四国小児腎疾患研究会** 特別講演、2013 年 10 月
 14. **服部元史**: 腎移植後 FSGS 再発: 臨床病理像・病態と治療. **第 46 回日本臨床腎移植学会シンポジウム** 4、千葉、2013 年 1 月
- 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

小児肝移植患者の移植後日和見感染症の実態に関する検討

研究分担者 水田耕一 (自治医科大学 移植外科 准教授)

研究要旨：

小児肝移植患者におけるサイトメガロウイルス(CMV)やEBウイルス(EBV)などの日和見感染症は依然として頻度は高くその対応は重要である。小児肝移植後日和見感染症の現状を把握する目的で、2001年5月から2013年12月までに当施設で生体肝移植を施行した238例におけるCMV、EBV感染症の発症状況を後方視的に検討した。その結果、CMV感染33%、CMV感染症6%、EBV感染48%、EBV感染症(PTLD)1.3%の日和見感染症が発症した。CMV感染の危険因子は、原疾患がOTC欠損症、ドナーCMV抗体陽性、ステロイドパルス治療後であった。PTLDを発症した3例は、いずれも術前のEBV抗体はdonor+/recipient-で、タクロリムス、メチルプレドニゾロン、ミコフェノレートモフェチルの3剤で免疫抑制を行っていた。治療は、rituximab単剤療法、及び、rituximab併用のB-ALL型治療で寛解した。これら日和見感染症が原因のグラフト喪失や患者死亡は認めなかった。小児肝移植後の日和見感染症は、重症例では致死性であるため、治療困難例におけるウイルス特異的T細胞療法などの新たな治療法の開発が必要である。
キーワード:小児/生体肝移植/移植後日和見感染症

A. 研究目的

臓器移植後のサイトメガロウイルス(CMV)やEBウイルス(EBV)感染症は、致死的な合併症へと進展する重篤な感染症であり、特に小児例においてはその対策は重要である。

本研究では、小児肝移植後日和見感染症の現状を把握する目的で、当施設で肝移植を施行した小児肝移植患者における感染症の発症状況を後方視的に検討した。

B. 研究方法

2001年5月から2013年12月までの期間中に自施設で生体肝移植を施行した238例を対象とした。肝移植時の平均年齢は 3.3 ± 4.7 歳であった。疾患は胆道閉鎖症で175例と最多で全体の75%を占めた。次いでOTC欠損症17例(7%)、Alagille症候群10例(4%)などであった。移植後の免疫抑制薬は、タクロリムス(FK) + メチルプレドニゾロン(MP)の2剤を基本とした。FKの目標トラフ濃度は、術後2週間は15

~20ng/ml、術後1か月時は10ng/ml、術後6か月時は6ng/ml、術後1年時は3~5ng/mlとした。

(倫理的側面に対する配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

1. CMV感染症

当施設における小児生体肝移植後CMV感染症の検討では、移植後CMV感染率(CMV抗原陽性率)は33%であり、感染症は6%であった。その危険因子は、原疾患がOTC欠損症、ドナーCMV抗体陽性、ステロイドパルス治療後であった。CMVが原因のグラフト喪失や患者死亡は認めなかった。

2. CMVモニタリングと治療

CMV感染症に対する治療戦略としては、移植後2週間目より3か月までは、1~2週間に1回、6か月までは2~4週に1回の頻度で、定期的に

アンチゲネミア法を測定し、陽性細胞が1個でも認められたらバルガンシクロビル(VGCV)の先制治療を行った。発熱、下血などCMV感染症と判断した場合は直ちにガンシクロビル(GCV)の点滴治療を行い、VGCVの先制治療後に有症状のCMV感染症が疑われた場合もGCVの点滴治療に切り替えた。また、GCV治療後は、VGCVによる維持療法を行い、アンチゲネミア法で2回続けて陰性になるのを確認して中止した。VGCVの予防投与は、遅発性CMV感染の出現と薬剤耐性獲得の問題から行っていない。また、CMV治療中の免疫抑制療法は、重篤なCMV感染症や難治性CMV感染を除き、積極的な減量は行わず、基本的には現状維持とした。

3. EBV感染症

対象において、EBV再活性化(EBV-DNA \geq 5000)は48%に認めた。また3例(1.3%)のEBV関連移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)を経験した。症例1は10歳女児。polymorphic PTLT(Latency III、病期II)で免疫抑制剤の減量後も腫瘍が残存したがrituximab 8コースで寛解した。症例2は1歳11か月男児。monomorphic PTLT(Latency III、病期II)で免疫抑制剤減量に反応せず、rituximab 5コースでも部分寛解であったがR-CHOP療法4コースで寛解した。症例3は4歳女児。Burkitt型白血病(Latency I)でrituximab併用のB-ALL型治療で寛解した。PTLD診断後25~28か月の現在、全例が無病生存している。

4. EBVモニタリングと治療

EBV感染のモニタリングは末梢血によるEBVDNAのreal-time PCR法を用い、術後2か月目より定期的に月1回測定した。また、発熱、下痢などの有症状時も適宜、追加で測定し、EBV感染をモニタリングした。EBV-DNA 5000コピー以上を異常値とし、5000コピー以上の場合は、以下の表のように25-50%免疫抑制剤を減量した。

測定日(術後)	EBV-DNA <5,000	EBV-DNA \geq 5,000	EBV-DNA \geq 10,000
2ヶ月	通常量	50%減量	
5ヶ月	通常量	25%減量	50%減量
10ヶ月	通常量		25%減量

D. 考察

本研究では、小児肝移植後日和見感染症の現状を把握する目的で、当施設で肝移植を施行した小児肝移植患者における感染症の発症状況を後方視的に検討した。

その結果、CMV感染33%、CMV感染症6%、EBV感染48%、EBV感染症(PTLD)1.3%の日和見感染症が発症した。

CMV感染症では、腸炎を3例に認めた。CMV腸炎は、腹痛、下痢、吐下血などの症状が現れ、病変は、多発する打ち抜き様潰瘍が特徴的所見で、食道から直腸までの全消化管において粘膜下潰瘍を伴う出血や穿孔を来し得る。潰瘍病変では、CMVアンチゲネミア法の陽性細胞数と病勢が一致しない場合があるため、症状にてCMV腸炎が疑われた場合は、積極的な内視鏡検査が重要で、可能であれば生検を行い、免疫組織化学染色にて核内封入体細胞を確認する。

EBV感染症では、PTLDを3例に経験した。いずれも術前のEBV抗体はdonor+/recipient-で、FK+MP+ミコフェノレートモフェチル(MMF)の3剤で免疫抑制を行っていた。また、症例1と症例2の発症時EBV-DNAは170コピーと1800コピーで比較的低値だった。

治療は、EBV関連PTLDのほとんどはEBVの潜伏様式がlatency IIIであるため、EBVに対する細胞傷害性T細胞がその排除に有効と考えられ、まず、免疫抑制剤の減量が推奨されている。polymorphic PTLTではこれにより治癒すること

もあるが、monomorphic PTLDでは多剤併用化学療法を行っても寛解率は70%に達せず、移植臓器を喪失することもある。PTLD症例に対しては、rituximab単剤1週毎4回投与を行い、非寛解例にはG-CSF併用R-CHOPを3週毎4サイクル使用するrituximabの層別化治療が報告されている。症例1、2はこの方法に則りrituximab単剤への反応性で層別化した治療を行い、重大な有害事象なく寛解した。症例3のBurkitt型のPTLDは非常に稀である。ほとんどがEBV関連であるが、潜伏様式は他のEBV関連PTLDとは異なりlatency Iである細胞傷害性T細胞の作用は期待できない。他のmonomorphic PTLDよりも増殖速度が速く、免疫抑制剤の中止には反応しないが、高リスク悪性リンパ腫に対する化学療法の速やかな導入により予後改善が期待できる。症例3は白血病化しlatency Iであったため、rituximabを併用したB細胞型急性リンパ性白血病に準じた化学療法を選択し奏功したが、PTLDの場合、Burkitt型であっても、R-CHOPで治療可能かもしれない。PTLDは致死率の高い病態だが、組織型や病期、EBVのlatency、治療反応性により層別化した治療を行うことで治療成績を改善できる可能性がある。

E. 結論

小児肝移植患者のCMV、EBVなどの日和見感染症は依然として頻度は高く、その対応は重要である。重症例においては、患者の生命予後に直結する合併症であるため、治療困難例におけるウイルス特異的T細胞療法などの新たな治療法の開発が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wakiya T, Sanada Y, **Mizuta K**, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Okada N, Egami S, Nakata M, Hakamada K, Yasuda Y. A comparison of open surgery and endovascular intervention for hepatic artery

complications after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* **45**: 323-329, 2013.

2. Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Yamada N, Okada N, **Mizuta K**. Effect of repeat kasai hepatic portoenterostomy on pediatric live-donor liver graft for biliary atresia. *Exp Clin Transplant.* **11**: 259-263, 2013.
3. Wakiya T, Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Yamada N, Okada N, Hakamada K, **Mizuta K**. Decreased portal vein flow during Kawasaki disease in a liver transplant patient. *Pediatr Int.* **55**: e119-122, 2013.
4. Sanada Y, **Mizuta K**, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, Ushijima K, Otomo S, Sakamoto K, Yasuda Y, Kawarasaki H. Impact of endotoxin measured by an endotoxin activity assay during liver transplantation. *J Surg Res.* **180**: 349-355, 2013.
5. Sanada Y, Wakiya T, Hishikawa S, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Ihara Y, Urahashi T, **Mizuta K**, Kobayashi E. Risk factors and treatments for hepatic arterial complications in pediatric living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* [Epub ahead of print] 2013.
6. Urahashi T, **Mizuta K**, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Yamada N, Okada N: Impact of Post-transplant Flow Cytometric Panel Reactive Antibodies on Late Onset Hepatic Venous Outflow Obstruction following Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Transpl Int.* [Epub ahead of print] 2013.
7. Sanada Y, Kawano Y, Miki A, Aida J, Nakamura KI, Shimomura N, Ishikawa N, Arai T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Wakiya T, Ihara Y, Urahashi T, Yasuda Y, Takubo K, **Mizuta K**. Maternal grafts

protect daughter recipients from acute cellular rejection after pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia. *Transpl Int*. [Epub ahead of print] 2013.

2. 学会発表

1. 水田耕一、他: 初回肝移植後長期に再移植となった2例. **第12回肝移植医療フォーラム** 東京 2013年2月
2. 水田耕一、浦橋泰然、井原欣幸、眞田幸弘、岡田憲樹、山田直也、江上聡、菱川修司、佐久間康成、清水敦、笹沼英紀、兼田 裕司、藤原岳人、俵藤正信、安田 是和:
肝移植手術における技術的困難例に対する戦略 新生児劇症肝不全に対するS2単区域グラフトを用いた生体肝移植.
第113回日本外科学会定期学術集会、福岡、2013年4月
3. 水田耕一、他: シンポジウム5「肝移植後のよりよい長期生着への取り組み」 小児肝移植患者における長期管理の課題と工夫. **第31回日本肝移植研究会**、熊本、2013年7月

4. 水田耕一、浦橋泰然、井原欣幸、眞田幸弘、岡田憲樹、山田直也、平田雄大、佐久間康成、笹沼英紀、安田是和: 新生児期発症先天代謝異常症と新生児劇症肝不全に対する肝移植治療. **第49回日本移植学会総会**、大阪、2013年9月

5. Yamada N, Wakiya T, Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Okada N, Mizuta K. Disseminated varicella-zoster infection after pediatric living donor liver transplantation (LDLT); a case report. **13th Congress of the Asian Society of Transplantation**. Kyoto, Japan. Sep 2013.

H. 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

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Nagasawa M, Ohkawa T, Endo A, Mitsuiki N, Ono T, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Kajiwara M, Morio T , Mizutani S.	Early coagulation disorder after allogeneic stem cell transplantation is a strong prognostic factor for transplantation-related mortality, and intervention with recombinant human thrombomodulin improves the outcome: a single-center experience.	Int J Hematol.	98	533-42	2013
Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T , Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T.	B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID.	Int J Hematol.	98	355-60	2013
渡辺恵理、阿部素子、工藤寿子、浜田聡、糸洲倫江、中内啓光、 森尾友宏 、渡辺信和	重症複合免疫不全症に対する臍帯血ミニ移植後の混合キメラリズムの遷延	CYTOMETRY RESEARCH	23	41-9	2013
森尾友宏	インフルエンザに対する自然及び獲得免疫応答	小児内科	45	1947-51	2013
森尾友宏 、宮坂あかね、小野敏明、落合央、藤田由利子、高橋聡	移植後ウイルス感染に対する多ウイルス特異的 CTL 療法	日本小児血液がん学会雑誌	50	335-40	2013
森尾友宏	間葉系幹細胞による移植片対宿主病の治療	臨床免疫・アレルギー科	60	210-7	2013

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaru K, Tojo A, <u>Takahashi S.</u>	Effect of ABO Blood Group Incompatibility on the Outcome of Single-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning.	Biol Blood Marrow Transplant.		[Epub ahead of print]	2013
Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaru K, Asano S, Tojo A, <u>Takahashi S.</u>	Single-Unit Cord Blood Transplantation after Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Myeloablative Conditioning for Myeloid Malignancies Not in Remission.	Biol Blood Marrow Transplant.		[Epub ahead of print]	2013
Doki N, Miyawaki S, Tanaka M, Kudo D, Wake A, Oshima K, Fujita H, Uehara T, Hyo R, Mori T, <u>Takahashi S.</u> Okamoto S, Sakamaki H. Kanto Study Group for Cell Therapy	Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. Kanto Study Group for Cell Therapy.	Transpl Infect Dis.	15	314-8	2013
Kato K, Otake H, Tagaya M, <u>Takahashi Y.</u> Ito Y, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Naganawa S, Nakashima T.	Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child.	Am J Otolaryngol.	34	89-92	2013