

201433012A

厚生労働科学研究費委託費

創薬基盤推進研究事業

インターロイキン2の免疫抑制作用を活用する

新しい免疫制御療法の開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 松岡 賢市

平成27(2015)年 3月



本報告書は、厚生労働省の創薬基盤推進研究委託事業による委託業務として、松岡賢市が実施した平成26年度「インターロイキン2の免疫抑制作用を活用する新しい免疫制御療法の開発」の成果を取りまとめたものです。

## 目次

I. 委託業務成果報告（総括） インターロイキン2の免疫抑制作用を活用する 新しい免疫制御療法の開発に関する研究 【松岡賢市】	----- 1
II. 委託業務成果報告（業務項目） 該当なし	
III. 学会等発表実績	----- 7
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 9

インターロイキン2の免疫抑制作用を活用する新しい免疫制御療法の開発

題名 治療抵抗性慢性移植片対宿主病に対する  
低用量インターロイキン-2 (IL-2) 皮下投与の第 I / II a 相試験

研究代表者 松岡賢市 岡山大学 血液・腫瘍内科 助教

研究要旨：本研究では、本邦で承認済の抗悪性腫瘍薬である IL-2 製剤テセロイキンについて、造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）を対象とした医師主導による新規免疫抑制療法の開発を目指し、安全性の評価と推奨用量の決定を目的とする第 I / II a 相試験を実施する。

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）は、重症化すると致死率が 80%に達する重大な合併症で、治療法の確立は緊喫の課題である。一方、当該疾患の年間発生患者数は 1000 人未満であり、有効な治療薬の開発が困難な状況にある。申請者らは、移植後の低 IL-2 環境による制御性 T 細胞(Treg)の回復遅延が GVHD 発症基盤となることを発見し (Matsuoka et al, JCI 2010)、さらに IL-2 を GVHD 患者に少量投与することで Treg を体内増幅させるという第 I 相試験を米国において実施した。その結果、半数を超える患者に臨床効果が認められ、新しい免疫制御法として注目されるに至った (Koreth, Matsuoka et al, N Eng J Med 2011)。

今回、われわれは、より効果の期待できる長期投与が可能となる、米国の当該試験よりさらに少量の IL-2 を投与する低用量 IL-2 療法第 I / II a 相試験を計画した。平成 26 年度は、希少な対象疾患から着実に患者を組み入れ、さらに安全性の評価のみならず次相におけるエンドポイント検索の目的で臨床効果を評価する本治験を完遂するため、治験実施体制の構築に重点を置いた。治験実施施設は全国の移植拠点 10 施設とし、多施設から組み入れられる患者の治療効果を多面的に評価できるように臨床評価基準を新たに策定した。平成 27 年度は、この体制に基づき、治験の患者組み入れを開始し、平成 28 年度までに予定数の登録を完了する予定である。

本研究で得られる成果は、将来的に広く固形臓器移植や自己免疫疾患に対する画期的な免疫制御法の確立につながるものであり、これらのエビデンスを日本から発信するとともに、産業化に繋げる。

A. 研究目的

ステロイド抵抗性慢性 GVHD は、高い致死率を来す重大な移植合併症であり、治療法確立が緊喫の課題であることは論を待たない。初

期の報告で、マウス骨髄移植で移植後免疫寛容に Treg が不可欠であることが報告され、実際に慢性 GVHD 患者で Treg の減少が示された。移植後の Treg 減少要因を探る過程で、申請者



らは、移植後の相対的な IL-2 不足を基盤とする Treg 恒常性異常を発見し (Matsuoka et al, JCI 2010)、さらにこの異常は少量の IL-2 投与により可逆的に補正しうることを臨床研究により明らかにした (Koreth, Matsuoka et al, NEJM 2011; Matsuoka et al, Sci Trans Med 2013)。

先の米国での臨床試験では、IL-2 は 8 週間連日投与されたが、Treg の増加効果は開始後 4 週間でピークに達し、その後は緩やかに減少、8 週間の投与終了後に元のレベルまで低下した。慢性 GVHD の臨床改善には 3~4 ヶ月を要することから、8 週間の治療期間は不十分と考えられ、効果的な IL-2 投与方法には検討の余地がある。われわれは、IL-2 による Treg 増幅及び免疫制御効果を最適化する運用法を模索するため、本研究において、①導入期 (治療開始後~4 週) IL-2 週 5 回投与、及び②維持期 (5~12 週) IL-2 週 3 回投与、の合計 12 週間に及ぶ臨床試験を予定し、より高い臨床効果を期待できる投与方法の確立を目指す。

研究初年度である平成 26 年度に、症例の着実な組み入れを可能にするため全国 10 施設の移植拠点での試験実施体制を確立した。NIH 基準に基づく臓器別スコアのみで評価する予定であった臨床効果を、より多角的に評価するために、主治医による主観的評価スコアおよび治療維持生存率、を新たに治療効果判定基準に加えた。

平成 27 年度に患者登録を開始し、平成 28 年度までに予定数の登録を完了する。平成 29 年度に症例観察を終了し、データ固定、解析、監査を経て、総括報告書を作成する。平成 30 年度には論文を発表して次段階の臨床試験へと繋ぎ、テセロイキンの慢性 GVHD 治療薬への適応拡大を目指す。

## B. 研究方法

本研究は、IL-2 製剤テセロイキンについて、新規慢性 GVHD 治療薬として開発するため、

安全性の評価と推奨用量の決定、さらに臨床効果の評価を目的とする Phase I/IIa 試験である。対象患者は、18 歳以上のステロイド抵抗性 GVHD 患者とする。ただし、原病の寛解が確認できない、GVHD 以外に重篤な臓器障害がある、血栓症の既往がある、冠動脈 CT にて明らかな狭窄部位を認める、胸腺回復不全を認める患者は除外対象とする。研究実施期間は 3 年間、合計 12 名 (最大 18 名) の患者登録を予定する。

テセロイキンの予定用量設定は、以下の通りである。

Dose A: 3 x 10<sup>4</sup> 単位/m<sup>2</sup>

Dose B: 1 x 10<sup>5</sup> 単位/m<sup>2</sup>

Dose C: 3 x 10<sup>5</sup> 単位/m<sup>2</sup>

試験開始から 4 週間で「導入期」として、週 5 回のテセロイキン投与を施行する。その後、5 週から 12 週までを「維持期」として、週 3 回のテセロイキン投与を施行する。これによって、導入期に急速増幅した Treg が、安定的に長期に維持されるかどうかを評価する。

主要評価項目は、IL-2 療法による安全性の評価と推奨用量の決定である。副次評価項目は、GVHD 症状の改善、及び免疫修飾効果 (総 Treg 数、胸腺新生 Treg 割合、Treg 恒常性マーカー、血漿 IL-2 濃度) である。臨床的效果の評価は、(1)NIH 基準に基づく客観的治療効果判定、(2)2015 年に NIH より発表される予定の主観的効果判定基準、及び(3)治療奏功維持生存率 (Failure-free survival: FFS) の 3 点より評価し、効果判定委員会にて臨床的奏功の有無を判定する。

研究代表者の松岡は研究全体の統括を担当する。研究分担者の前田は研究デザインを担当するとともに、松岡の補佐を行う。平田は研究デザインを担当し、樋之津は統計学的解析を担当する。現行の NIH 重症度基準の策定に中心的な役割を果たした稲本が、治療効果判定委員会を統括する。試験実施施設からの血液検体は、採血後 24 時間以内に岡山大学に輸送され、岡山大学で中央検査を行う。この

免疫学的解析は、松岡の統括のもと、研究協力者である 4 名の医師と 6 名の研究支援技官が担当する。

#### (倫理面への配慮)

・本治験では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及び GCP 省令を遵守し、以下のように人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意への徹底した対応を行う。

・治験を実施する前に被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不利益とを比較考量し、期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り本治験を開始・継続する。

・被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上に対する配慮を最も大事とし、科学と社会のための利益よりもこれを優先する。

・また、本治験では、実施にあたり十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報を得て、試験内容も科学的に妥当であることを確認する。また、治験審査委員会にて、本試験の倫理性、科学性、社会性の審査を行い、承認された治験実施計画書を遵守して本治験を実施する。

・すべての被験者から治験に参加する前に、本治験の詳細（期待される効果と副作用等）、従来の治療法、同意撤回の自由などを十分説明し、自由意思によるインフォームド・コンセントを得る。被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は被験者のプライバシーと秘密保全に配慮して保護を行う。

・治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものがあるか否かを問わず、被験者の損失を適切に補償し、その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにする

#### C. 研究結果

平成 26 年度は、7 月に実施した PMDA 薬事戦略相談での助言をもとに、治験の完遂のための基盤整備を行った。希少疾患を対象とする本治験で着実な患者組み入れを担保するため、

日本有数の移植施設と共同で行う多施設共同試験として実施するよう、臨床研究中核拠点病院を中心に 10 施設を選定した。多施設治験の円滑な運行のため各施設に分担研究者を配置し、さらにこれらの施設から速やかに確実なデータ収集・解析を行えるように EDC システムを構築した。治験全般に対して、岡山大学病院新医療研究開発センターが支援する。治験実施施設には多くの臨床研究中各拠点病院が含まれており、各施設の ARO 機能とネットワークを形成することにより、迅速かつ適切に医師主導治験を実施する。治験薬について、塩野義製薬株式会社と岡山大学との間で、無償提供の契約を締結し、必要な治験薬が安定的に供給される体制を構築した。

当研究の重要なポイントなる免疫モニタリングについて詳細に検討を重ねた。この中で、IL-2 投与による免疫変容をより詳細に追跡するために、Treg 疲弊に関するマーカーを新たに設定し、これを従来の測定系に加えた（2014 年米国血液学会口演）。

平成 27 年度は、これまでに構築した治験実施体制をもとに、治験の患者組み入れを開始する。多施設での実施となるため、定期的に施設責任者を招集して会合を開催し、施設間の標準化に努める。また治験開始後 6 ヶ月後の 10 月に中間効果安全性委員会を開催し、患者組み入れ状況を評価し、必要であれば治験実施施設の追加を検討する。

#### D. 考察

本邦では、移植後の長期生存患者の増加や非血縁者間 PBSCT の開始を背景に、今後慢性 GVHD 患者の増大が予測されるが、とりわけ難治症例に対する二次治療の選択肢は非常に限られる状況にある。QOL の保持される質の高い治癒を目指していく上で、我が国における慢性 GVHD 治療選択肢の拡充、ひいては、新規治療法開発の基盤となる効率的な治験トラックの整備が求められる。

近年、免疫抑制活性を持つ制御性 T 細胞 (Treg) を IL-2 少量投与によって増加させ、積極的に免疫寛容導入をはかる治療法 (Low-dose IL-2) が試みられ、臨床的な有効性が示されている。今回われわれは、本邦で承認済の抗悪性腫瘍薬である IL-2 製剤テセロイキンについて、医師主導による免疫抑制療法剤としての再開発を目指し、安全性の評価と推奨用量の決定を目的とする第 I/IIa 相試験を実施する。

本研究では、本邦における移植後長期成績の改善を目指して、テセロイキンの GVHD への適応拡大を目標とする医師主導治験をじっしする。研究初年度である平成 26 年度は、医師主導治験の実施体制の整備に重点をおいた。この過程で、本邦での慢性 GVHD 治験における適正なベンチマークの検討を行っていきたいと考えている。これまで多数の二次治療の報告がなされているが治療法の優劣を判断するベンチマークの設定が困難なため現時点で確立された治療指針はなく、試行錯誤しながら有効な治療の選択がなされているのが現状である。この点は次年度以降の重要な課題となろう。

27 年 2 月に PMDA 対面助言が終了しており、今後は倫理委員会審査、治験届の提出を経て、4 月よりの治験開始となる予定である。

#### E. 結論

希少な対象疾患から着実に患者を組み入れ、さらに安全性の評価のみならず次相におけるエンドポイント検索の目的で臨床効果を評価する本治験を完遂するため、治験実施体制の構築を行った。平成 27 年度から治験の患者組み入れを開始し、平成 28 年度までに予定数の登録を完了する体制を整備することができたものとする。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文雑誌

1. Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, Tanimoto M. Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit experimental chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):183-191.
2. Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Chen L, Azuma M, Yagita H, Tanimoto M. PD-1 pathway in host tissues ameliorates Th17/Th1 mediated experimental chronic graft-versus-host disease. *J Immunol.* 2014;193(5):2565-73.
3. Fujii N, Nakase K, Asakura S, Matsuo K, Nawa Y, Sunami K, Nishimori H, Matsuoka K, Kondo E, Maeda Y, Shinagawa K, Hara M, Tanimoto M. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int J Hematol.* 2014 May;99(5):644-51

和文雑誌

1. 松岡賢市: びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植後のピジリズマブ投与による PD-1 阻害は抗腫瘍免疫を

増強する：国際第Ⅱ層試験の結果。  
がん分子標的治療。  
2014;12(1):111-113.

2. 松岡賢市:【急性リンパ性白血病をめぐる最近の進歩】急性リンパ性白血病に対する CAR 細胞療法の新たな展開。血液内科。2014;69(5):652-657
3. 松岡賢市:【免疫療法の逆襲を現実化した免疫 checkpoint の修飾】リンパ腫治療での PD-1 阻害。腫瘍内科。2014;14(5):455-462
4. 松岡賢市: 治療抵抗性 GVHD に対する制御性 T 細胞を用いた新規治療法の開発。臨床血液：2014;55(6):670-81.

#### 和文書籍

1. なし

#### 2. 学会発表

1. 佐伯恭昌, 石川立則, 谷 勝真, 山本宜和, 塩手康弘, 松岡賢市, 藤井伸治, 近藤英生, 前田嘉信, 品川克至, 谷本光音. 当科における悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植 79 例について、口頭発表. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会. 平成 26 年 3 月 7-9 日
2. 廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 谷本光音. Rapid Assessment of Low-dose IL-2 Administration on Foxp3+ Regulatory T cell Homeostasis、ポスター発表. 第 3 回日本血液学会国際シンポジウム. 平成 26 年 5 月 24 日
3. 吉岡尚徳, 松岡賢市, 廻 勇輔, 浅野 豪, 岸 佑里子, 黒井

大雅, 石川立則, 佐伯恭昌, 長谷川詠子, 山本宜和, 谷 勝真, 塩手康弘, 藤井伸治, 近藤英生, 前田嘉信, 増成太郎, 賀川久美子, 中瀬浩一, 谷本光音. Early homeostatic expansion of Tregs after HSCT is susceptible to environmental factors ~移植後急性期における制御性 T 細胞の動態とその臨床的意義~, 口頭発表. 第 76 回日本血液学会学術集会. 平成 26 年 11 月 2 日

4. 廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 谷本光音. 慢性 GVHD に対する低用量 IL-2 療法の効果標準化を目指した迅速評価法の開発、ポスター発表. 第 76 回日本血液学会学術集会. 平成 26 年 10 月 31 日
5. Takanori Yoshioka, Ken-ichi Matsuoka, Yusuke Meguri, Takeru Asano, Taro Masunari, Kumiko Kagawa, Koichi Nakase, Yoshinobu Maeda, Mitsune Tanimoto. Homeostatic Expansion of Regulatory T Cells with the Predominant Effector/Memory Phenotype May Stabilize Immune Recovery in the First Month after HSCT ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 8 日
6. 廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 岸佑里子, 前田嘉信, 谷本光音. Host immune status determines the effects of therapeutic



- Interleukin-2 administration: Enhancement of GVL or Induction of Tolerance? ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 8 日
7. Takeru Asano, Haesook T. Kim, John Koreth, Robert J Soiffer, Yusuke Meguri, Takanori Yoshioka, Hideo Yagita, Mitsune Tanimoto, Jerome Ritz and Ken-ichi Matsuoka. Enhanced expression of PD-1 modulates CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell homeostasis during low-dose IL-2 therapy in patients with chronic Graft-versus-Host disease、口頭発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 8 日
  8. 松岡賢市. 制御性 T 細胞をめぐるヒトとマウスの「あいだ」、口頭発表. 第 18 回 血液三都物語若手の会
  9. 松岡賢市. 低用量インターロイキン-2 療法は慢性移植片対宿主病患者において制御性 T 細胞のホメオスタシスを回復させる、口頭発表. 第 2 回 血液学アカデミー . 平成 26 年 9 月 20 日
  10. 松岡賢市. 造血幹細胞移植における制御性 T 細胞の役割、口頭発表. 第 20 回 血液科学セミナー . 平成 26 年 11 月 9 日
  11. Hideaki Fujiwara, Yoshinobu Maeda, Yasunaga Sando, Makoto Nakamura, Katsuma Tani, Takanori Ishikawa, Hisakazu Nishimori, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto. Use of Recombinant Thrombomodulin for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Ameliorate Disease Severity. ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 6 日
  12. Taiga Kuroi, Sachiyo Okamoto, Kyosuke Saeki, Yujin Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Hideaki Fujiwara, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, MD, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto and Yoshinobu Maeda. Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Chronic Graft Versus Host Disease Via Suppression of IFN- $\gamma$  /IL-17-Producing Cells、ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 6 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「インターロイキン2の免疫抑制作用を活用する新しい免疫制御療法の開発」

機関名 岡山大学病院 血液・腫瘍内科

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Rapid Assessment of Low-dose IL-2 Administration on Foxp3+ Regulatory T cell Homeostasis、ポスター発表	廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 谷本光音	日本血液学会国際シンポジウム	平成26年 5月24日	国内
Early homeostatic expansion of Tregs after HSCT is susceptible to environmental factors ~移植後急性期における制御性T細胞の動態とその臨床的意義~, 口頭発表	吉岡尚徳, 松岡賢市, 廻 勇輔, 浅野 豪, 岸 佑里子, 黒井大雅, 石川立則, 佐伯恭昌, 長谷川詠子, 山本宜和, 谷 勝真, 塩手康弘, 藤井伸治, 近藤英生, 前田嘉信, 増成太郎, 賀川久美子, 中瀬浩一, 谷本光音	第76回日本血液学会学術集会.	平成26年 11月2日	国内
慢性GVHDに対する低用量IL-2療法の効果標準化を目指した迅速評価法の開発、ポスター発表	廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 谷本光音	第76回日本血液学会学術集会.	平成26年 10月31日	国内
Homeostatic Expansion of Regulatory T Cells with the Predominant Effector/Memory Phenotype May Stabilize Immune Recovery in the First Month after HSCT ポスター発表	Takanori Yoshioka, Ken-ichi Matsuoka, Yusuke Meguri, Takeru Asano, Taro Masunari, Kumiko Kagawa, Koichi Nakase, Yoshinobu Maeda, Mitsune Tanimoto	第56回米国血液学会総会	平成26年 12月8日	国外
Host immune status determines the effects of therapeutic Interleukin-2 administration: Enhancement of GVL or Induction of Tolerance? ポスター発表	廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 岸佑里子, 前田嘉信, 谷本光音	第56回米国血液学会総会	平成26年 12月8日	国外
Enhanced expression of PD-1 modulates CD4+Foxp3+ regulatory T cell homeostasis during low-dose IL-2 therapy in patients with chronic Graft-versus-Host disease、口頭発表	Takeru Asano, Haesook T. Kim, John Koreth, Robert J Soiffer, Yusuke Meguri, Takanori Yoshioka, Hideo Yagita, Mitsune Tanimoto, Jerome Ritz and Ken-ichi Matsuoka.	第56回米国血液学会総会	平成26年 12月8日	国外
制御性T細胞をめぐるヒトとマウスの「あいだ」、口頭発表	松岡賢市	第18回 血液三都物語若手の会		国内
低用量インターロイキン-2療法は慢性移植片対宿主病患者において制御性T細胞のホメオスタシスを回復させる、口頭発表	松岡賢市	第2回 血液学アカデミー	2014.9.20	国内
造血幹細胞移植における制御性T細胞の役割、口頭発表	松岡賢市	第20回 血液科学セミナー	2014.11.9	国内
当科における悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植79例について、口頭発表	佐伯恭昌, 石川立則, 谷 勝真, 山本宜和, 塩手康弘, 松岡賢市, 藤井伸治, 近藤英生, 前田嘉信, 品川克至, 谷本光音.	第36回日本造血細胞移植学会総会.	2014.3.7-9	国内
Use of Recombinant Thrombomodulin for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Ameliorate Disease Severity. ポスター発表	Hideaki Fujiwara, Yoshinobu Maeda, Yasunaga Sando, Makoto Nakamura, Katsuma Tani, Takanori Ishikawa, Hisakazu Nishimori, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto	56th American Society of hematology	20141206	国外
Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Chronic Graft Versus Host Disease Via Suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17-Producing Cells、ポスター発表	Taiga Kuroi, Sachiyo Okamoto, Kyosuke Saeki, Yujin Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Hideaki Fujiwara, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, MD, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto and Yoshinobu Maeda	56th American Society of hematology	20141206 SanFrancisco	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit experimental chronic graft-versus-host disease.	Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, Tanimoto M.	Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(2):183-191.	2014	
PD-1 pathway in host tissues ameliorates Th17/Th1 mediated experimental chronic graft-versus-host disease	Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Chen L, Azuma M, Yagita H, Tanimoto M.	J Immunol. 2014;193(5):2565-73.	2014	
Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group.	Fujii N, Nakase K, Asakura S, Matsuo K, Nawa Y, Sunami K, Nishimori H, Matsuoka K, Kondo E, Maeda Y, Shinagawa K, Hara M, Tanimoto M.	Int J Hematol. 2014 May;99(5):644-51	2014. 5	
Complete resolution of steroid-resistant organizing pneumonia associated with myelodysplastic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation.	Asano T, Fujii N, Niiya D, Nishimori H, Fujii K, Matsuoka K, Ichimura K, Hamada T, Kondo E, Maeda Y, Tanimoto Y, Shinagawa K, Tanimoto M.	Springerplus. 2014 Jan 2;3:3	2014. 1	
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植後のピジリズマブ投与によるPD-1阻害は抗腫瘍免疫を増強する：国際第Ⅱ層試験の結果	松岡賢市.	がん分子標的治療. 2014;12(1):111-113.	2014	
【急性リンパ性白血病をめぐる最近の進歩】急性リンパ性白血病に対するCAR細胞療法の新たな展開	松岡賢市.	血液内科. 2014;69(5):652-657	2014	
【免疫療法の逆襲を現実化した免疫checkpointの修飾】リンパ腫治療でのPD-1阻害	松岡賢市.	腫瘍内科. 2014;14(5):455-462	2014	
治療抵抗性GVHDに対する制御性T細胞を用いた新規治療法の開発	松岡賢市.	臨床血液： 2014;55(6):670-81.	2014	



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
該当なし				

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	出版年	ページ
該当なし				

