

recipients modulate chronic graft
-versus-host disease through Th1
and Th17 in mouse model. 日本造
血幹細胞移植学会 2014 3/7-9 沖縄

3) H Fujiwara, K Kobayashi, H
Nishimori, M Nishinohara, S
Okamoto, K Matsuoka, E Kondo,
N Fujii, K Shinagawa, M
Tanimoto and Y Maeda.
Contribution of the PD-1-PD-L
pathway to chronic graft-versus-
-host disease. (BMT Tandem
Meetings) 2013 2/15-18 Salt Lake

4) H Fujiwara, Y Maeda, K
Kobayashi, H Nishimori, K

Matusoka, M Azuma, Y Hideo, L
Chen, and M Tanimoto. Host
tissue PD-1 pathway contribute
to murine chronic graft-versus-
host disease via Th1+Th17+ cells.
ASH 2013 12/6-10 New Orleans

H.知的財産権の出願・登録状況（予定
を含む。）

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし

生物統計的検討に関する研究

担当責任者 森田智視 京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学 教授

研究要旨

移植医療領域において臨床研究を計画・実施するにあたって重要な事項がデータベースの構築と集積したデータの有効活用である。また、データの有効活用には統計的な手法が果たす役割が大きい。最近適用事例が増えているベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行った。

A. 研究目的

造血幹細胞移植領域において臨床試験を計画・実施するにあたって重要な事項がデータベースの構築と集積したデータの有効活用である。集積データあるいはヒストリカルデータを試験デザインのみならず実際の当該試験のデータ解析にも取り込む研究が盛んに行われている。その主なものがベイズ流統計手法を用いたものである。実際の臨床試験におけるベイズ手法の利用可能性について検討・評価を行う。

B. 研究方法

ベイズ流統計手法の特徴の一つは、研究開始前に利用可能な事前情報を当該研究の試験デザインに反映することができるだけでなく、実際のデータ分析に取り込むことが出来る点である。事前情報の利用方法について、最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、実際の臨床試験での活用価値が高いと考えられたものをまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げている臨床統計に関するものに限定する。

（倫理面への配慮）

特に必要なし

C. 研究結果

Bayes 統計は、研究開始前の事前情報（ヒストリカルデータ）に基づいて設定した事前分布を当該試験で観察されたデータで更新して得られる事後分布に従って統計的推測を行う方法である。ヒストリカルデータを利用する Bayes 統計手法の利点の一つは、ヒストリカルデータの信頼性（バラツキ）を考慮しながら事前分布として柔軟に取り込むことができる点であろう (Spiegelhalter et al. 2004, Gsteiger et al. 2013)。例えば、ヒストリカルデータの信頼性に応じて情報を“割り引いて(重みを軽くして)”用いることができる (Hueber et al. 2012)。ヒストリカルデータと当該試験データの間“ずれ”があった場合、そのままデータ解析に反映させたのでは最終的なデータ解析に問題を生じさせるかもしれないためである。そこで、類似性の程度に応じてどの程度のヒストリカルデータを利用するか最適な重みを決定する方法論が研究された。最初の提案が power prior (Chen and Ibrahim, 2000) である。その後、様々な拡張がなされ現在では実際の臨床試験データの解析への適用が試みられている。統計学ではデータ情報を尤度としてあらわす。Power prior ではヒストリカルデータの尤度を 0 と 1 の間の値を取るべき乗パラメータ (power parameter) でべき乗することにより、ヒストリカルデータの情報量を割り引く。Ibrahim and Chen (2000) は、このべき乗パラメータを用いてヒストリカルデータの情報を割り引く

conditional power prior を提案した。べき乗パラメータが 0 の時はヒストリカルデータを全く用いず、1 の時は事前情報すべてをそのまま事前分布に用いる。また、prior effective sample size を用いて conditional power prior の情報量を人数に換算して評価する方法も提案されている (Morita et al., 2008)。

Hobbs et al. (2011) は、ヒストリカルデータと新規試験データの類似性を直接パラメータ化し、共通性 (commensurability) と定義した。この共通性パラメータをデータ分析から推定し、べき乗パラメータを適切に設定することを提案した。現在、実際の臨床試験における適用が試みられている。

ここまでは一つのヒストリカルデータを用いた power prior についてまとめたが、複数の既存試験からのデータを包括的に扱うことで、power prior の適用範囲を複数のヒストリカルデータに拡張する方法も提案されている Ibrahim and Chen (2000)。

D. 考察

研究実施前に利用可能な事前情報を積極的に活用するベイズ流統計手法を適切に用いるためには、事前情報のもとになるデータの質がある一定以上のものであることが重要である。また、臨床試験デザインを検討する上で、基礎研究および先に実施された臨床試験のデータを詳細に分析評価することは重要である。データ解析においては、取り込む事前情報の解析結果に与える影響の大きさを評価した上で最終結論を導き出すことが重要であろう。

E. 結論

今後の臨床試験デザインを検討するに際し事前情報を活用し、効率的に臨床開発を推進することに貢献できるベイズ流アプローチの適用を考慮することは重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshimura K, Takabe K, Endo I. High expression of ATP-binding cassette transporter ABCB1 in breast tumors is associated with

aggressive subtypes and low disease-free survival. *Breast Cancer Research and Treatment* 137:773-782, 2013.

2. Kawahara T, Morita S, Ito H, Terao H, Sakata R, Ishiguro H, Tanaka K, Miyamoto H, Matsuzaki J, Kubota Y, Uemura H. Ramelteon combined with an alpha1-blocker might decrease nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urology*. 13: 30, 2013.
3. Paoletti X, Oba K, Bang YJ, Bleiberg H, Boku N, Bouché O, Catalano P, Fuse N, Michiels S, Moehler M, Morita S, Ohashi Y, Ohtsu A, Roth A, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cutsem EV, Burzykowski T, Buyse M; on behalf of the GASTRIC group. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Advanced/Recurrent Gastric Cancer Trials: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*.105:1667-1670, 2013.
4. Kakizume T, Morita S. A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 48: 213-219, 2014.
5. Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. Exploring ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 48: 644-650, 2014.
6. Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi T, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 1278-1286, 2013.
7. Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018, 2014.
8. Takeda K, Morita S. Incorporating historical data in Bayesian phase I trial design: The Caucasian-to-Asian toxicity tolerability problem. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Epub ahead of print]

2. 学会発表

特記すべき発表なし

G. 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

HLA 不適合血縁者間移植の治療成績を向上し、
造血器疾患治療における位置づけを明らかにするための研究

レジストリーデータの統計解析・活用のためのデータ整備

担当責任者 熱田由子 日本造血細胞移植データセンター センター長

研究要旨： 本研究班では、非介入の臨床研究として造血細胞移植登録一元化データベース（TRUMPデータベース）を用いた後方視的解析が重要な役割を果たす。このデータベースは、データ収集を目的としたデータ構造であり、解析を目的としたデータ構造への変換には多くの手間を要する。本研究班で実施される後方視的解析の効率と質を向上することを目的とし、解析データ構造の確定および変数の作成（HLAを含み他変数の入力不備の修正を含む）を実施した。

A. 研究目的

本研究班では、非介入の臨床研究として造血細胞移植登録一元化データベース（TRUMP データベース）を用いた後方視的解析が重要な役割を果たす。本研究班で実施される後方視的解析の効率と質を向上することを目的とした。

B. 研究方法

解析を目的としたデータ構造への変換のために解析に用いる基本項目を定めそのデータ構造を作成した。これに基づいた変数作成を実施した。血縁者間造血幹細胞移植の HLA データは、入力不備データの確認および修正を昨年度に引き続き実施し、HLA 座の入力不備の修正、非血縁者間移植においては各臍帯血バンクなどから提供された HLA 情報の反映、および HLA 一致度判定プログラムを作成した。2015年1月に公開された第二世代 TRUMP より、web データベース化され、日本骨髄バンクや日本赤十字社を介して臍帯血バンクのシステムとの連携が実現した。これにより非血縁者間移植における HLA データの質は向上することが期待され

たがその確認を実施した。

C. 研究結果

解析データセット構造および、HLA を含み他変数の入力不備の修正も行った上での変数作成スクリプトを、今年度データセット用に変更し、日本造血細胞移植学会ホームページで公開した。本スクリプトでは、血縁者間造血幹細胞移植の HLA データは、HLA 座の入力不備の修正、非血縁者間移植においては各臍帯血バンクなどから提供された HLA 情報の反映、および HLA 一致度判定まで一度に実施するスクリプトである。臍帯血バンクから提供される HLA データの確認においては、レシピエント HLA のアレル情報が約6割において欠損していることが明らかとなった。その原因として、臍帯血バンクにおいては、連携できるシステム上でのレシピエント HLA 情報は施設が臍帯血の申し込みを実施する際に入力した情報のままとなっており、その後臍帯血バンク内で実施される HLA 確認検査の結果の反映がなされていない情報であることが確認された。

D. 考察

造血細胞移植登録一元化データベースは、他の観察研究データベースと同様、継続的な新規症例の登録および既登録症例の生存・疾患状況・晩期合併症情報の更新が必要であり、常に変化し続けているデータベースである。さらに、調査項目も研究の重要あるいは定義の変化などに応じて変更し続けて行く必要がある。こういった living database における質の管理および質の高い研究が行えるための統計解析におけるサポートは一度行えば事足りるものではなく、継続的に集中して取り組まなければならない。また、スクリプトの改善と公開のみならず、実際に使用できているか、使用に問題がないかの実態調査も今後必要となると考える。

骨髄バンクや臍帯血バンク情報との連携により、データの質の向上が期待されたが、結果にあるように一部問題があることが判明した。

E. 結論

造血細胞移植登録一元化データベースを用いて本研究班で検討したい後方視的研究を実施するためのデータベース基盤整備を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Nakamae H, Kobayashi N, Mori T, Mori SI, Morishima Y, Atsuta Y, Kanda Y: HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of HLA Mismatch Direction on the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation: A Retrospective Analysis from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(2):305-11.
2. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, Yabe T, Murata M, Doki N, Eto T, Mori T, Miyamura K, Sao H, Ichinohe T, Saji H, Kato S, Atsuta Y, Kawa K, Kodera Y, Sasazuki T. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood.* 2015 ;125(7):1189-97.
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.* 2014 (in press)
4. Tanaka M, Miyamura K, Terakura S, Imai K, Uchida N, Ago H, Sakura T, Eto T, Ohashi K, Fukuda T, Taniguchi S, Mori S, Nagamura-Inoue T, Atsuta Y, Okamoto SI. Comparison of cord blood transplantation with unrelated bone marrow transplantation in patients older than 50 years. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 (in press)
5. Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y, Kanda Y.

- Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor. *Blood Cancer J.* 2014;4:e263.
6. Fuji S, Kanda J, Kato S, Ikegame K, Morishima S, Miyamoto T, Hidaka M, Kubo K, Miyamura K, Ohashi K, Kobayashi H, Maesako Y, Adachi S, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(9):1187-92.
 7. Iida M, Fukuda T, Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, Ohashi K, Fukushima K, Kondo T, Eto T, Miyamoto T, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Suzuki R. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. *Clin Transplant.* 2014;28(9):980-9.
 8. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S; for the HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Changes in the clinical impact of high-risk HLA allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(4):526-35.
 9. 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. 学会発表
1. 諫田淳也、池亀和博、藤 重夫、福田隆浩、黒川峰夫、小川啓恭、大橋一輝、金森平和、石川 淳、井上雅美、一戸辰夫、熱田由子、神田善伸 ホモ接合型 HLA ハプロタイプを持つ患者の血縁者間造血幹細胞移植における HVG 方向のみ HLA 不適合の影響：JSHCT HLA ワーキンググループによる後方視的解析 第 37 回日本造血細胞移植学会総会 2015 年 3 月 神戸（口演）
 2. Yanada M, Kanda J, Ohtake S, Fukuda T, Miyawaki S, Miyamura K, Morishima Y, Kobayashi Y, Atsuta Y, Miyazaki Y, Kimura F, Ohnishi K, Takami A, Naoe T, Kanda Y. UCBT or immediate UCBT for patients with high-risk AML in first complete remission. 第 76 回日本血液学会学術集会 2014 年 10 月 大阪（口演）
 3. Fuji S, Kanda J, Miyamura K, Kudo K, Hidaka M, Adachi S, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. An allele mismatch has similar adverse impact in related HSCT compared with an antigen mismatch. 第 76 回日本血液学会学術集会 2014.10, 大阪

(口演)

4. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, Kobayashi T, Tanaka M, Kanda J, Ohashi K, Takahiro U, Naoyuki T, Satoshi, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Miyamura K. Comparison of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in young adult leukemia. 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月 大阪 (口演)

G. 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
2. その他.
なし

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

担当責任者 栗田 尚樹 筑波大学医学医療系 講師

研究要旨

移植後早期に大量シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植は、重篤な GVHD を抑制できる一方、高い再発率が問題であった。これを克服するため、我々は骨髄破壊の前処置と移植後シクロフォスファミドを組み合わせた HLA 半合致移植を計画した。我々の 12 例の経験では、生着は速やかで、重篤な GVHD を認めなかった。現時点では再発に関する評価は困難であるが、同法を用いた HLA 半合致移植は安全に施行できるものと考えられた。

A. 研究目的

HLA 半合致移植（以下、ハプロ移植）は、HLA 合致血縁ドナーや非血縁ドナーがいない造血器疾患患者における有望な選択肢のひとつである。ハプロ移植に伴う生着不全や重篤な GVHD、強い免疫抑制による感染症に対するアプローチとして、移植後早期にシクロフォスファミドを用いる移植法（以下、移植後 CY）の有効性が示されている。しかし移植後 CY では、高い再発率が依然問題である。これを克服する試みとして、骨髄破壊の前処置と組み合わせた移植後 CY の有効性が最近報告された。

そこで、我が国で使用可能な薬剤を用いた骨髄破壊の前処置と移植後 CY の安全性と効果を検討するパイロット試験を、単施設研究として開始した。

B. 研究方法

対象：血縁者および骨髄バンクに HLA 全合致ドナーが見つからず、ハプロ移植の適応につき診療グループ内で施行のコンセンサスが得られ、文書による同意が得られた造血器腫瘍および再生不良性貧血の患者。

ドナー：HLA 8 座中、アリル 4 座以上 6 座以下合致した血縁者。幹細胞ソースは末梢血幹細胞または骨髄いずれも可とする。

前処置：症例および疾患背景により、いずれかを選択。

<前処置 1> 全身放射線照射（12 Gy/6 Fr）、リン酸フルダラビン（150 mg/m²）

<前処置 2> 静注ブスルファン（12.8 mg/kg）、リン酸フルダラビン（150 mg/m²）、全身放射線照射（2 Gy）

免疫抑制：シクロフォスファミド（Day 3 および day 5. 50 mg/kg × 2 日間）、サイクロスポリン（Day -1 から持続静注）、MMF（Day -1 から day 30 まで）2000 mg/日

（倫理面への配慮）

計画内容は筑波大学附属病院の研究倫理審査委員会で承認を受けた。レシピエントおよびドナーには研究の趣旨を理解してもらい、研究への参加は本人の自由意志によってのみ行われ、参加しない場合も何ら臨床的不利益を蒙らないことを保障する。提供者の個人を特定できる情報は、いかなる場所にも公表されない。また効果・安全委員会を組織し、本研究の中止あるいは変更の必要性を諮る。

C. 研究結果

難治性の造血器腫瘍 12 例（AML 5 例、ALL 2 例、悪性リンパ腫 4 例、骨髄線維症 1 例、うち 7 例は active disease）に対して、本レジメンを用いて移植を行った。年齢中央値 32.5 歳。移植片は骨髄 2 例、末梢血幹細胞 10 例。11 例は速やかに生着した（生着日中央値：17 日）が、抗 HLA 抗体陽性の AML 症例では生着が得られなかった。Day100 以内には重篤な感染症は生じなかったが、1 例で移植約 7 ヶ月後にウイルス性肺炎が疑われる肺炎が生じた。2 例に GVHD（grade2）を認めたが、他症例には GVHD は出現しなかった。移植後 1 年時点での再発は 65%、1 年 OS は 56%であった。また移植後のリンパ球の各サブセットの回復も、HLA 一致ドナーからの移植後 CY を用いない移植と同等であった。

D. 考察

骨髄非破壊的前処置と移植後 CY を用いたハプロ移植の報告 (Luznik, BBMT 2008) において, GVHD, TRM とも良好であったが, 1年後の再発率は 51%に達した. これに対して, 骨髄破壊的前処置と移植後 CY を用いた 50 例の報告 (Bacigalupo, BBMT 2013) では, GVHD (II-III) 12%, TRM 18%であり, 再発率も 26%と良好な成績であった. 同報告では骨髄破壊的前処置と移植後 CY を用いたハプロ移植は, (1) 移植した造血幹細胞への悪影響を生じないこと (2) 生着不全を予防できること (3) 重篤な GVHD を予防できること (4) 移植後の免疫再構築に優れることが示唆された. 我々の症例において, 現時点では再発に関する評価は困難であるものの, 通常の HLA 合致移植と比較しても安全に施行できたものと考えられる.

E. 結論

移植後シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植は, 国内でも種々な施設で試みられつつある. 経験を共有し, プロトコールの最適化を図りつつ, 試験規模の拡大を考慮すべきである.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kurita N, Frassoni F, Chiba S, Podestà M. Impact of length of cryopreservation and origin of cord blood units on hematologic recovery following cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. In press

2. Kurita N, Honda S, Shibuya A. Increased serum IgA in Fc α / μ R-deficient mice on the (129 x C57BL/6) F1 genetic background. *Mol Immunol*. 63:367-372,2015

3. Nakamoto-Matsubara R, Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Yanagimoto S, Shiozawa Y, Nanmoku T, Satomi K, Muto H, Obara N, Kato T, Kurita N, Yokoyama Y, Izutsu K, Ota Y, Sanada M, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Kitabayashi I, Takeuchi K, Nakamura N, Ogawa S, Chiba S. Detection of the G17V RHOA mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related lymphomas using quantitative allele-specific PCR. *PLoS One*. 9: e109714,2014.

4. Maie K, Yokoyama Y, Kurita N, Minohara H,

Yanagimoto S, Hasegawa Y, Homma M, Chiba S. Hypouricemic effect and safety of febuxostat used for prevention of tumor lysis syndrome. *Springerplus*. 3:501,2014

5. Lee SY, Okoshi Y, Kurita N, Seki M, Yokoyama Y, Maie K, Hasegawa Y, Chiba S. Prognosis factors in Japanese elderly patients with primary central nervous system lymphoma treated with a nonradiation, intermediate-dose methotrexate-containing regimen. *Oncol Res Treat*. 37:378-383,2014

6. Lee SY, Kurita N, Maie K, Seki M, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Prolonged Survival of a Refractory Acute Myeloid Leukemia Patient after a Third Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood following a Second Relapse. *Case Rep Hematol*. 918708,2014

7. Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, Kurokawa T, Owada Y, Ninomiya H, Chiba S. Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 6:658-62,2013

8. Fukuda K, Kurita N, Sakamoto T, Nishikii H, Okoshi Y, Sugano M, Chiba S. Post-transplant gastric antral vascular ectasia after intra-venous busulfan regimen. *Int J Hematol*. 98:135-138,2013

9. Kikuchi M, Nakasone H, Mitani K, Gotoh M, Kobayashi A, Kurita N, Saito T, Sato K, Kanda Y; Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. Retrospective assessment of secondary prophylaxis for invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients and identification of risk factors for relapse of fungal disease. *Scand J Infect Dis*. 45:531-536,2013

10. Lee SY, Kurita N, Yokoyama Y, Seki M, Hasegawa Y, Okoshi Y, Chiba S. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer*. 22:1385-1390,2013

11. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int Journal of Hematol*. 98:319-322,2013

2. 学会発表

1. 栗田尚樹, 横山泰久, 関正則, 坂田(柳元)麻実子, 小原直, 長谷川雄一, 千葉滋. 骨髄内移植法を用いた臍帯血移植 15 例の検討. 第 37 回日本造血幹細胞移植学会総会. 2015 年, 兵庫

2. 栗田尚樹, 横山泰久, 関正則, 坂田(柳元)麻実子, 小原直, 長谷川雄一, 千葉滋. 同種造血幹細胞移植後の末梢血リンパ球における, Notch 分子の発現解析. 第 36 回日本造血幹細胞移植学会総会. 2014 年, 沖縄

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

低用量アレムツズマブを用いた進行期造血器腫瘍に対する HLA 不適合同種造血幹細胞移植の有効性の検討

担当責任者 賀古 真一 自治医科大学附属さいたま医療センター 准教授

研究要旨

進行期造血器腫瘍において、同種造血幹細胞移植は治癒を目指せる唯一の治療方法となる。HLA 不適合のハプロアイデンティカル血縁者はほとんどの患者が有している点、HLA 不適合による強力な抗腫瘍効果を期待できる点から有効なドナーとなり得るが、その移植方法に確立したものはない。我々は同種造血幹細胞移植が唯一根治を望める治療と考えられるものの HLA 適合の血縁・非血縁ドナーのいない進行期造血器疾患の患者に対して、ハプロアイデンティカル HLA 不適合ドナーから移植日 4 日前と 3 日前にアレムツズマブ 0.25mg/kg/日 を併用して同種末梢血幹細胞移植を行い、有効性を検討した。主要評価項目である、移植後 60 日の時点でドナー細胞が生着し、3 度以上の急性 GVHD を発症せず生存しているということ を評価できる 11 人について検討すると、感染症による早期死亡 1 名と原病死 1 名を除き、9 人が評価項目を満たした。2 回目の移植となった患者で 3 人の非寛解期死亡が認められている点に注意が必要であるが、初回移植患者については安全に行うことができた。非寛解期移植患者の原病コントロールが不良であり、今後は免疫抑制を減弱することで抗腫瘍効果増強を図ることを検討する必要がある。

A. 研究目的

進行期造血器疾患において、同種造血幹細胞移植が治癒を目指せる唯一の治療法となる。しかし血縁や骨髄バンクに適切なドナーを見いだせない患者もおり、その場合 HLA 不適合血縁ドナーが唯一のドナーとなる。我々はこれまで CD52 抗体であるアレムツズマブを前処置に併用してレシピエント並びにドナーのリンパ球を強力に抑制することでハプロアイデンティカルドナーからの HLA 不適合移植を行ってきた。しかし高リスクの疾患では原病のコントロールが不十分となってしまうことが多く、アレムツズマブによるドナーリンパ球抑制が強すぎる可能性が示唆された。そこで移植片対腫瘍効果を高めるためにアレムツズマブを減量し、低用量アレムツズマブを用いた進行期造血器疾患に対する HLA 不適合同種造血幹細胞移植を計画し、その有効性を検討することとした。

B. 研究方法

同種造血幹細胞移植を必要とする全身状態の保たれた進行期造血器疾患の患者のうち、HLA 一

座不一致までの血縁ドナーもしくは骨髄バンクドナーがいない、もしくは骨髄バンクドナーのコーディネートが待てない場合で、ハプロアイデンティカル HLA 不適合ドナーがいる患者が対象となる。ドナーソースには末梢血幹細胞を用いる。

通常の移植前処置に加えて移植日 4 日前と 3 日前にアレムツズマブ 0.25mg/kg/日 を併用し、さらにシクロスポリンと短期メソトレキセート療法を移植片対宿主病(GVHD)の予防として用いる。

主要評価項目は移植後 60 日の時点でドナー細胞が生着し、3 度以上の急性 GVHD の発症が無く、かつ生存している患者の割合である。副次的評価項目は 1 年再発率、1 年非再発死亡率、1 年生存率ならびにリンパ球分画などから評価する免疫回復についてである。

目標登録患者数は 14 人である。

(倫理面への配慮)

本研究はアレムツズマブを用いた前向き臨床研究であり、自治医科大学附属さいたま医療セン

ター倫理委員会の承認を得て行っている。被験者に本臨床試験を書面で説明し、署名入りの同意書を保管する。20歳未満の患者においては親権者を代諾者とし、被験者と代諾者どちらにも書面で説明し、同意書に両者の署名をいただき保管する。

ドナーに対する診療行為は本臨床試験への参加の有無によって変化を生じないため、通常の造血幹細胞ドナーに対する説明同意文書によって書面で同意を得る。

C. 研究結果

平成27年2月までで、目標登録患者数である14人の登録が終わり、13人の患者のHLA不一致移植が低用量アレムツズマブを用いて行われた。(14人目の患者の移植は3月に行われる予定である。) 主要評価項目を評価できる移植後60日以上経過している11人については、男性8人、女性3人で年齢中央値は29歳(範囲19-61歳)であり、4名が2回目の移植であった。寛解期移植は1名のみで、ハプロアイデンティカルHLA不適合移植は同胞間が5人、親子間が6人であった。

感染症による移植後早期死亡1名を除き、中央値20日で全員が好中球生着を認め、完全ドナー型であることが確認された。急性GVHDは1度が4名のみであり、慢性GVHDも限局型が2人であった。原病増悪により移植後57日に死亡した患者が1名いたため、主要評価項目である移植後60日の時点でのドナー細胞の生着、3度以上の急性GVHD発症なく生存を満した患者は9人であった。これまでのところ非再発死亡3人、原病死4人であるが、長期生存者も認められている(移植後889,726,545,35日生存)。

ウイルス感染としてはサイトメガロウイルス(CMV)については9人で抗原血症が認められたものの、CMV感染症を発症した患者は1名もいなかった。アシクロビル200mg/日を予防投与していたにも関わらず、ヘルペスウイルス感染症の発症が4人で認められた。

D. 考察

HLA不適合移植であったが、感染による早期死亡患者1名を除いて全例で生着し、ドナー型キメリズムを確認することができた。また重度のGVHD発症も認められなかった。2回目の移植となった4人中3人で早期死亡1名を含む、非再発死亡が認められた。通常移植でも合併症リスクの高い移植であるが、今後非寛解期移植を減らすための検討が必要である。また非寛解期

移植症例では4人が原病死をしており、疾患の長期コントロールは困難であることが多かった。非寛解期患者に対しては移植前処置やGVHD予防の工夫が今後必要であると考えられる。また低用量アシクロビル予防投与下でアシクロビル抵抗性のヘルペスウイルス感染症発症が多く認められた。ヘルペスウイルス感染症予防についても検討していく必要がある。

E. 結論

0.5mg/kgのアレムツズマブを用いたハプロアイデンティカルドナーからのHLA不適合移植は、特に初回移植では安全に施行することができる。しかし非寛解期移植の成績は不良であり、今後は免疫抑制を減弱することで抗腫瘍効果増強を図ることを検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Machishima T, Terasako K, Kimura S, Kikuchi M, Nakasone H, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Infect Dis.* 19:26-32,2014
2. Kimura SI, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Yamasaki R, Ashizawa M, Machishima T, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Kanda J, Yamazaki R, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. D-index dose not predict the development of pulmonary infection in acute myeloid leukemia patients undergoing consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine. *Hematology.* 19:107-112,2014
3. Kanda Y, Wada H, Yamasaki R, Kawamura K, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Machishima T, Terasako-Saito K, Kimura SI, Nakasone H, Kikuchi M, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Nishida J, Tsunoda H, Omori Y, Nakazawa M, Tanaka O. Protection of ovarian function by two distinct methods of ovarian shielding for young female patients who receive total body irradiation. *Annals of Hematology.* 93:287-292,2014
4. Nakasone H, Tanaka Y, Yamazaki R, Terasako K, Sato M, Sakamoto K, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda

- J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Single-cell T-cell receptor- β analysis of HLA-A*2402-restricted CMV-pp65-specific cytotoxic T-cells in allogeneic hematopoietic SCT. **International Journal of Infectious Diseases**. 49:87-94,2014
5. Tanaka Y, Yamazaki R, Terasako-Saito K, Nakasone H, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Kimura S, Kikuchi M, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Universal cytotoxic activity of a HTLV-1 Tax-specific T cell clone from an HLA-A*24:02⁺ patient with adult T-cell leukemia against a variety of HTLV-I-infected T-cells. **Immunol Lett**. 158:120-125,2014
 6. Nakasone H, Terasako-Saito K, Yamazaki R, Sato M, Tanaka Y, Sakamoto K, Kurita M, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura S, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Yamada S, Kanda Y. Impact of high-/middle-molecular-weight adiponectin on the synthesis and regulation of extracellular matrix in dermal fibroblasts. **Exp Hematol**. 42:261-273,2014
 7. Sato M, Nakasone H, Terasako-Saito K, Sakamoto K, Yamazaki R, Tanaka Y, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Prediction of infectious complications by the combination of plasma procalcitonin level and localized infection before allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**. 49:553-560,2014
 8. Ashizawa M, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Kikuchi M, Nakasone H, Kako S, Kanda J, Yamazaki R, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. A combination of fludarabine, half-dose cyclophosphamide, and anti-thymocyte globulin is an effective conditioning regimen before allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. **Int J Hematol**. 99:311-317,2014
 9. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Nakasone H, Kikuchi M, Yamazaki R, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. **J Infect**. 69:13-25,2014
 10. Kato H, Kawase T, Kako S, Mizuta S, Kurokawa M, Mori T, Ohashi K, Iwato K, Miyamura K, Hidaka M, Sakamaki H, Suzuki R, Morishima Y, Tanaka J; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Analysis of outcomes following autologous stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. **Haematologica**. 99:e228-230,2014
 11. Ishihara Y, Kanda J, Tanaka K, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Kimura S, Kikuchi M, Nakasone H, Yamazaki R, Kako S, Nishida J, Watanabe K, Kanda Y. Severe oral infection due to Lactobacillus rhamnosus during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. **Int J Hematol**. 2014 Dec;100(6):607-10
 12. Yamazaki R, Tanaka Y, Nakasone H, Sato M, Terasako-Saito K, Sakamoto K, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Kako S, Kanda J, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Allotype analysis to determine the origin of cytomegalovirus immunoglobulin-G after allogeneic stem cell transplantation. **Transpl Infect Dis**. 16:904-913,2014
 13. Terasako-Saito K, Nakasone H, Tanaka Y, Yamazaki R, Sato M, Sakamoto K, Ishihara Y, Kawamura K, Akahoshi Y, Hayakawa J, Wada H, Harada N, Nakano H, Kameda K, Ugai T, Yamasaki R, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Persistence of recipient-derived as well as donor-derived clones of cytomegalovirus pp65-specific cytotoxic T cells long after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Transpl Infect Dis**. 16:930-940,2014
2. 学会発表
 1. 賀古 真一, 神田 善伸, 加藤 淳, 山本 渉, 加藤 せい子, 鬼塚 真仁, 横田 朗, 多々良 礼音, 横山 洋紀, 萩原 真紀, 白杵 憲祐, 後藤 守孝, 渡部 玲子, 川井 信孝, 齋藤 貴之, 金森 平和, 高橋 聡, 岡本 真一: 移植決断時の治療方針が骨髄異形成症候群の治療成績に与える影響に関する後方視的検討 第36回日本造血

- 細胞移植学会総会 一般口演 沖縄 2014年3月
2. Shinichi Kako, Yu Akahoshi, Hirofumi Nakano, Tomotaka Ugai, Hidenori Wada, Ryoko Yamasaki, Yuko Ishihara, Koji Kawamura, Kana Sakamoto, Miki Sato, Masahiro Ashizawa, Kiriko Terasako-Saito, Shun-ichi Kimura, Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Rie Yamazaki, Junya Kanda, Junji Nishida, Yoshinobu Kanda: Meta-analysis to Evaluate the Different Effect of Intensive Regimens between T- and B-lineage ALL: The Use of Dexamethasone, L-asparaginase, and/or Methotrexate May Improve the Outcome of T-lineage ALL. The 5th JSH International Symposium poster, Hamamatsu, May, 2014
 3. 賀古 真一, 神田 善伸, 加藤 淳, 山本 渉, 加藤 せい子, 鬼塚 真仁, 横田 朗, 多々良 礼音, 横山 洋紀, 萩原 真紀, 臼杵 憲祐, 後藤 守孝, 渡部 玲子, 川井 信孝, 齋藤 貴之, 金森 平和, 高橋 聡, 岡本 真一: 移植決断時の治療方針は骨髄異形成症候群患者の移植成績に影響を与えない: KSGCTにおける後方視的検討 第76回日本血液学会総会 一般口演 大阪 2014年11月
 4. 賀古真一, 赤星佑, 原田尚憲, 中野裕史, 亀田和明, 鶴飼知嵩, 山崎諒子, 和田英則, 石原優子, 河村浩二, 坂本佳奈, 佐藤美樹, 蘆澤正弘, 寺迫・斎藤桐子, 木村俊一, 菊地美里, 仲宗根秀樹, 山崎理絵, 諫田淳也, 神田善伸 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG: サイモグロブリン)を用いた、進行期造血器腫瘍に対する HLA 不適合同種造血幹細胞移植の安全性と有効性に関する後方視的検討 第37回 日本造血細胞移植学会総会 ポスター 神戸 2015年3月

G. 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
特記すべきことなし

Ⅲ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「a 班研究の統括, b アレムツズマブを用いたHLA不適合移植の開発, c 腫瘍・感染症特異的免疫の研究」
機関名 自治医科大学

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
造血幹細胞移植後CMV特異的細胞傷害性T細胞の受容体レパトアおよびキメリズム解析	斎藤桐子、仲宗根秀樹、田中ゆきえ、佐藤美樹、山崎理絵、赤星佑、中野裕史、鵜飼知嵩、和田英則、山崎諒子、石原優子、河村浩二、坂本佳奈、蘆澤正弘、木村俊一、菊地美里、奥田慎也、諫田淳也、賀古真一、西田淳二、神田善伸	第76回日本血液学会学術集会	2014年11月	国内
抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG:サイモグロブリン)を用いた、進行期造血器腫瘍に対するHLA不適合同種造血幹細胞移植の安全性と有効性に関する後方視的検討	賀古真一、赤星佑、原田尚憲、中野裕史、亀田和明、鵜飼知嵩、山崎諒子、和田英則、石原優子、河村浩二、坂本佳奈、佐藤美樹、蘆澤正弘、町島智人、寺迫・斎藤桐子、木村俊一、菊地美里、仲宗根秀樹、山崎理絵、諫田淳也、神田善伸	第37回日本造血細胞移植学会総会	2015年3月	国内
非血縁者間骨髄移植におけるHLA不適合方向が移植成績に及ぼす影響-JSHCT HLAワーキンググループによる後方視的解析	諫田淳也、前田嘉信、大橋一輝、福田隆浩、宮村耕一、森慎一郎、森島泰雄、熱田由子、神田善伸	第37回日本造血細胞移植学会総会	2015年3月	国内
自家造血幹細胞移植後の低用量アシクロビルによるHSVおよびVZV再活性化予防の後方視的研究	河村浩二、赤星佑、原田尚憲、中野裕史、亀田和明、鵜飼知嵩、和田英則、山崎諒子、石原優子、坂本佳奈、蘆澤正弘、佐藤美樹、斎藤桐子、木村俊一、菊地美里、仲宗根秀樹、山崎理絵、諫田淳也、賀古真一、神田善伸	第37回日本造血細胞移植学会総会	2015年3月	国内

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
Impact of high-/middle-molecular-weight adiponectin on the synthesis and regulation of extracellular matrix in dermal fibroblasts	Nakasone H, Terasako-Saito K, Yamazaki R, Sato M, Tanaka Y, Sakamoto K, Kurita M, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, Yamada S, <u>Kanda Y</u>	Exp Hematol	2014	国外
Changes in the clinical impact of high-risk HLA allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation	<u>Kanda Y</u> , Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S. for the HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Biol Blood Marrow Transplant	2014	国外

Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT	Fuji S, Kanda J, Kato S, Ikegame K, Morishima S, Miyamoto T, Hidaka M, Kubo K, Miyamura K, Ohashi K, Kobayashi H, Maesako Y, Adachi S, Ichinohe T, Atsuta Y, <u>Kanda Y</u>	Bone Marrow Transplant	2014	国外
Impact of HLA mismatch direction on the outcome of unrelated bone marrow transplantation: A retrospective analysis from the JSHCT	Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Nakamae H, Kobayashi N, Mori T, Mori SI, Morishima Y, Atsuta Y, <u>Kanda Y</u>	Biol Blood Marrow Transplant	2015	国外
Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor	Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y, <u>Kanda Y</u>	Blood Cancer J	2014	国外
Protection of ovarian function by two distinct methods of ovarian shielding for young female patients who receive total body irradiation	<u>Kanda Y</u> , Wada H, Yamasaki R, Kawamura K, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Machishima T, Terasako-Saito K, Kimura SI, Nakasone H, Kikuchi M, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Nishida J, Tsunoda H, Omori Y, Nakazawa M, Tanaka O	Annals of Hematology	2014	国外
Single-cell T-cell receptor-beta analysis of HLA-A*2402-restricted CMV- pp65-specific cytotoxic T-cells in allogeneic hematopoietic SCT	Nakasone H, Tanaka Y, Yamazaki R, Terasako K, Sato M, Sakamoto K, Yamasaki R, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Machishima T, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Tanihara A, Kanda J, Kako S, Nishida J, <u>Kanda Y</u>	Bone Marrow Transplant	2014	国外

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「a 多剤併用GVHD予防によるHLA不適合移植の開発、b 不適合移植後のHLA抗体の解析」

機関名 兵庫医科大学 血液内科

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
Clinical usefulness of WT1 mRNA expression in bone marrow detected using a new WT1 mRNA assay kit for monitoring acute myeloid leukemia: A comparison with peripheral blood WT1 mRNA expressions.	Ishiyama K, Miyawaki S, Kitamura K, Suzuki K, Ishikawa J, <u>Ogawa H</u> , Imai K, Naoe T, Chiba S, Miyazaki Y, Hatta Y, Kurokawa M, Ueda Y, Koga D, Sugiyama H, Takaku F.	The 19 th European Hematology Association	2014.6.12-15	国外
Spousal Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplant Relapse/Rejection.	Ikegame K, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Taniguchi K, Inoue T, Tamaki H, Okada M, Soma T, <u>Ogawa H</u> .	2015 BMT Tandem Tandem Meetings	2015.2.11-15	国外
The Impact of HLA Mismatch Only in the Host-Versus-Graft Direction on the Outcome of Related Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with HLA-Homozygous Haplotypes: A Retrospective Analysis of the JSHCT HLA Working Group Study.	Kanda J, Ikegame K, Fuji S, Fukuda T, Kurokawa M, <u>Ogawa H</u> , Ohashi K, Ishikawa J, Inoue M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y.	2015 BMT Tandem Tandem Meetings	2015.2.11-15	国外
Low Incidence of Human Herpesvirus 6 Reactivation in Unmanipulated HLA-Haploidentical Related Stem Cell Transplantation with Corticosteroid As Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis.	Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Inoue T, Okada M, Soma T, <u>Ogawa H</u> .	2015 BMT Tandem Tandem Meetings	2015.2.11-15	国外
Prediction of Skin Trouble in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Generalized Additive Model.	Ueki S, Tsujitani M, Teranishi Y, Miyamoto J, Mori R, <u>Ogawa H</u> , Ikegame K	2015 BMT Tandem Tandem Meetings	2015.2.11-15	国外
進行期血液腫瘍に対する、低容量ATGとステロイドを用いたunmanipulated haploidentical RIST	<u>小川啓恭</u>	第37回日本造血細胞移植学会	2015.3.5-7	国内
high tumor burdenを有するHLA半合致移植患者に対する、減量 GVHD 予防の有用性	海田勝仁, 池亀和博, 井上貴之, 岡田昌也, 玉置広哉, 相馬俊裕, 藤盛好啓, <u>小川啓恭</u>	第37回日本造血細胞移植学会	2015.3.5-7	国内
ハプロタイプを共有しない血縁ドナーからの造血幹細胞移植	海田勝仁, 池亀和博, 井上貴之, 岡田昌也, 玉置広哉, 相馬俊裕, 藤盛好啓, <u>小川啓恭</u>	第37回日本造血細胞移植学会	2015.3.5-7	国内

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
Soluble interleukin-2 receptor level on day 7 as a predictor of graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem cell transplantation using reduced intensity conditioning.	Kaida K, Ikegame K, Ikemoto J, Murata R, Irie R, Yoshihara S, Ishii S, Okada M, Inoue T, Tamaki H, Soma T, Fujimori Y, Kai S, <u>Ogawa H.</u>	International Journal of Hematology	2014	国外
Recombinant human soluble thrombomodulin attenuates FK506-induced endothelial dysfunction through prevention of Akt inactivation.	Eguchi R, Fujimori Y, Okada M, Tamaki H, Wakabayashi I, <u>Ogawa H.</u>	Experimental Cell Research	2014	国外
Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells	Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, <u>Ogawa H.</u> , Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, Ikeda T.	PLoS One	2014	国外
Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood: An analysis of the JSHCT.	Murata, M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, <u>Ogawa H.</u> , Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T.	Bone Marrow Transplantation	2014	国外
The preventative effects of recombinant thrombomodulin on transplantation-associated coagulopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Nomura S, Ishii K, Maeda Y, Katayama Y, Yagi H, Fujishima N, Ota S, Seki M, Okada M, Ikezoe T, Hayashi K, Fujita S, Satake A, Ito T, Kyo T, Ishida Y, Chiba S, <u>Ogawa H.</u> , Tanimoto M, Sawada K.	Journal of Stem Cell Research & Therapy	2014	国外
Primary follicular lymphoma of the spleen incidentally found in a patient with alcohol- and hepatitis C-related liver cirrhosis	Matsuda I, Okada M, Inoue T, Tokugawa T, <u>Ogawa H.</u> , Hirota S	Int J Clin Exp Pathol	2014	国外
Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with central nervous system involvement.	Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, Fukuda T, Ohashi K, <u>Ogawa H.</u> , Kanamori H, Eto T, Iwato K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Takami A.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	2014	国外
Risk analysis of falls in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Ueki D, Ikegame K, Kozawa M, Miyamoto J, Mori R, <u>Ogawa H.</u>	Clinical Journal of Oncology Nursing	2014	国外