

厚生労働省科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業  
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 移植医療技術開発研究分野））  
委託業務成果報告（総括）

## 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

業務主任者 神田 善伸 自治医科大学医学部 教授

### 研究要旨

同種造血幹細胞移植の至適ドナーは HLA 適合同胞であり、HLA 適合非血縁者と HLA 一抗原不適合血縁者がこれに次ぐ。いずれのドナーも得られない場合は HLA 二抗原以上不適合血縁者と非血縁者間臍帯血が候補となる。日本では体外での T 細胞除去を行わない独自の HLA 不適合移植方法として、母子間免疫寛容に基づいた移植、多剤併用の強力な GVHD 予防法を用いた移植、アテムツズマブを用いた移植などの最先端の開発研究が行われており、世界的にも類を見ない好成績が得られている。

本研究班では、HLA 不適合移植の全国規模の研究組織を構築し、様々な HLA 不適合移植法の利点、欠点を明確にするとともに、臍帯血移植との優劣についても評価する。また、HLA 不適合移植の治療成績を改善するための基礎的な研究、医療費や保険適応外使用調査などを含めて包括的な研究を行う。骨髄バンクやさい帯血バンクのドナープール拡大の負担軽減、HLA 不適合移植のガイドライン作成などでも社会に貢献する。

平成 26 年度は、臨床研究については、研究分担者の小川、賀古、栗田や研究代表者の神田らそれぞれによって行われている様々な HLA 二抗原以上不適合移植法について、各施設の方法を踏襲しながらより洗練された前方視的臨床試験を継続した。さらに、日常診療として行われている HLA 一抗原不適合移植の治療成績についての後方視的解析の結果に基づいて、治療成績を改善するための臨床試験を計画し、日本造血細胞移植学会の主導研究として全国多施設共同研究を開始した。また、研究代表者が責任者を務める日本造血細胞移植学会「HLA と移植成績ワーキンググループ(WG)」と連携し、自らが開発した統計解析ソフトウェアを無料配布することによって造血幹細胞移植領域の統計解析の促進に努めている。

基礎的研究は、白血病細胞表面の HLA 不適合抗原発現低下の意義、不適合抗原に対する細胞傷害性 T 細胞の誘導と HLA 不適合抗原発現低下の影響などをマウスの GVHD モデルの系を用いて評価してきた。病原微生物や腫瘍抗原に対する特異的な免疫能の質的、量的評価を行う系を確立するとともに、腫瘍特異的免疫能を増強するための治療を開発している。また、マウスの慢性 GVHD の研究では、p40 抗体投与によって Th17 が alternative からより免疫抑制的な classical Th17 にシフトさせることにより慢性 GVHD を軽減させることが示唆された。今後の臨床応用が期待される。

## 研究分担者

小川 啓恭  
兵庫医科大学血液内科 主任教授  
田中 淳司  
東京女子医科大学血液内科 主任教授  
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  
前田 嘉信  
岡山大学病院 血液・腫瘍内科 講師  
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  
熱田 由子  
日本造血細胞移植データセンター センター長  
栗田 尚樹  
筑波大学医学医療系血液内科 講師  
賀古 真一  
自治医科大学医学部 准教授

### A. 研究目的

HLA 型は自己と非自己を認識する最も重要な抗原であり、同種造血幹細胞移植に最も適したドナーは HLA 適合同胞である。次いで優先すべきは HLA 適合非血縁者と HLA 一抗原不適合血縁者であり、両者の移植成績が同等であることを、研究代表者の神田らが明らかにした (Kanda Y, Blood 2003)。これらのドナーが得られない場合には、HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植と非血縁者間臍帯血移植が候補となる。臍帯血中の造血幹細胞数は限られているため生着不全の危険性が高い。一方、二抗原以上不適合血縁者間移植では、移植片対宿主病(GVHD)のコントロールが重要である。海外では体外でドナー幹細胞液から T 細胞を除去して移植する方法が一般的であるが、拒絶や感染症が多発する。そこで、日本国内では体外での T 細胞除去を行わない(非 T 細胞除去)独自の HLA 不適合移植方法として、研究分担者の小川らによるタクロリムス、ステロイド併用の強力な GVHD 予防法を用いた移植法(Ogawa H, Biol Blood Marrow Transplant 2006)、研究代表者の神田、研究分担者の賀古らの抗 CD52 モノクローナル抗体アレムツズマブを用いた移植法(Kanda Y, Transplantation 2005)などが開発され、非 T 細胞除去 HLA 不適合移植の分野においては世界の最先端の開発研究が行われている。また、海外

では移植後にシクロホスファミドを投与する方法での HLA 不適合移植が普及しはじめている。

しかし、これらの様々な HLA 不適合移植の方法や、同じく HLA 適合ドナーがない場合に行われている臍帯血移植の間の比較は行われてこなかった。そこで本研究では全国規模での研究組織によって様々な方法で行われている HLA 不適合移植の利点、欠点を明確にするとともに、臍帯血移植との優劣についても評価し、さらに HLA 不適合移植の治療成績を改善するための基礎的な研究、医療費、薬剤の保険適応外使用の対策、ガイドラインの発表を含め、包括的な研究を行う。

### B. 方法

平成26年度に実施中の臨床試験

本邦から世界に発信されている様々な体外 T 細胞非除去 HLA 二抗原以上不適合移植法の開発と、海外で開発された移植後シクロホスファミドを用いた HLA 二抗原以上移植について、以下の臨床試験を実施している。さらに、既に日常診療として行われている HLA 一抗原不適合移植の治療成績の向上や、移植後の免疫回復の促進をめざした臨床試験も開始した。

(a) 研究分担者の小川らによる 強力免疫抑制剤を併用した HLA 不適合移植

【移植方法】減弱移植前処置にゼットプリン 2 mg/kg を day -4 ~ -1 に加え、GVHD 予防としてタクロリムスとメチルプレドニゾロンを用いる。

【目標症例数】25例【主要評価項目】移植後100日の時点での生存率

(b) 研究代表者の神田、研究分担者の賀古らによる アレムツズマブを用いた HLA 不適合移植(アレムツズマブの減量を試みる自主臨床試験)

【移植方法】標準的前処置加えるアレムツズマブの投与総量を 0.5 mg/kg に減量する。GVHD 予防としてシクロスポリンとメトトレキサートを用いる。【目標症例数】14例【主要評価項目】移植後60日目までの生存、生着、グレード III 以上の急性 GVHD の発症

(c) 研究分担者の栗田らによる 移植後シクロホスファミドによって GVHD を予防する HLA 不適合移植

【移植方法】造血幹細胞移植後の Days 3, 5 にシクロホスファミド 50 mg/kg/day を投与する。

【目標症例数】15例【主要評価項目】移植後100

日時点での生存率

(d) HLA-抗原不適合移植の至適化

【移植方法】標準的前処置にサイモグロブリン 1.25 mg/kgをday -4、-3に加え、GVHD予防としてタクロリムスを用いる。【目標症例数】39例【主要評価項目】移植後1年の死亡、再発、グレード3以上の急性GVHDの発症、NIH 基準による重度の慢性GVHDの発症

平成26年度に実施中の臨床研究(非介入)

研究代表者が委員長(任期：平成27年3月まで)を務める日本造血細胞移植学会「HLAと移植成績ワーキンググループ」と連携し、造血細胞移植学会のデータベースや各施設のHLA不適合移植症例データベースを用いて、HLA不適合移植の成否にかかわる様々な因子の影響について調査する。

1. HLA不適合が移植成績に与える影響の検討

(a) HLA不適合の影響に関する学会データベースを用いた後方視的解析のアップデート

(b) HLA血清型適合血縁者間移植における遺伝子型不適合の影響の後方視的解析

(c) HLA-抗原不適合血縁者間移植、HLA適合非血縁者間移植、臍帯血移植を比較する臨床決断分析

2. 抗HLA抗体と生着不全の関係

(a) HLA不適合移植後の抗HLA抗体力価の経時的変化

(b) 抗HLA抗体と生着不全、GVHD、再発率との関連

平成26年度に実施中のHLA不適合移植の成績向上のための基礎研究

HLA不適合移植後の最大の問題である免疫回復の遅延について、移植後に問題となりやすい病原微生物や、腫瘍抗原に対する特異的な免疫能の質的、量的評価を行う系を確立するとともに、腫瘍特異的免疫能を増強するための治療を開発する。

(a) HLA不適合移植後の免疫不全状態における抗原特異的抗腫瘍・抗感染症療法の開発

(b) ELISPOTおよびFACSによる抗HLA抗体産生細胞の定量

(c) HLA不適合に伴うNK細胞の活性化と細胞傷

害能の解析

(d) マウス慢性GVHDモデルの病態解析

## C. 結果

研究分担者の小川らによる強力免疫抑制剤を併用したHLA不適合移植は減弱移植前処置にゼットロリン 2 mg/kgをday -4~-1に加え、GVHD予防としてタクロリムスとメチルプレドニゾロンを用いた臨床試験は症例登録が完了した。第一相試験の症例をあわせた34症例の解析が行われ、生着率97.4%、10日生存率88.2%、1年移植関連死亡率26.5%と、安全な移植が可能であることが多施設共同試験においても示された。現在は体内T細胞除去薬をサイモグロブリンに変更し、その投与量を減量するとともに移植前処置を至適化(FLU + AraC+MEL+ATG+少線量TBI)する臨床試験に移行している。研究代表者の神田らによるアレムツズマブを用いたHLA不適合移植(アレムツズマブの減量を試みる自主臨床試験)は、医師主導治験が2010年度に登録終了、2011年6月に観察期間も終了した。本研究においてアレムツズマブの投与量と免疫回復の有意な相関が認められたため、引き続き研究分担者の賀古らによる、アレムツズマブを総量で0.5mg/kgに減量した自主臨床試験を開始し、登録が終了した。研究分担者の栗田らによる移植後シクロホスファミドによってGVHDを予防するHLA不適合移植は米国で主流になりつつある移植方法であり、国内での応用が期待される。これまでに登録された12例では11例に生着が得られ、急性GVHDもグレード2の1例のみの発症に抑制されている。また、後述する後方視的研究に基づいて開始したHLA-抗原不適合血縁者間移植における至適なGVHD予防方法を模索する前方視的臨床試験は日本造血細胞移植学会主導研究として登録を開始し、多施設共同試験としてこれまでに14症例が登録されている。

後方視的研究については、田中らは再生不良性貧血に対して同種移植を行った症例の解析を行った。臍帯血移植後の一症例に生着不全がみられたが、移植後シクロホスファミドを用いたHLA不適合血縁者間移植によって生着が得られた。造血細胞移植学会のHLA-WGのデータベース解析ではHLA-抗原不適合血縁者間移植の問題点としてGVHDの発症頻度が高いこと、そして抗ヒト胸腺細胞抗体を用いることで生存率が改善する傾向にあることを見いだした。また、血清検査でHLA型が適合している血縁者間移植においても遺伝子レベルで不適合が存在すると重症GVHDの発症が増

加することが判明し、今後は血縁者間移植(特に同胞以外の血縁者間移植)においても遺伝子レベルでの検査が推奨されること、遺伝子レベルでの不適合は血清レベルの不適合と同等の影響があることを報告した。また、非血縁者間骨髄移植におけるGVHD方向の不適合と拒絶方向の不適合の影響に大きな差は無く、拒絶方向だけに不適合があるドナーを優先的に選択するということの根拠は見いだされなかった。

熱田らは造血細胞移植登録一元化データベースの整備および統計解析変数作成用スクリプトを更新し、データベース解析の促進に貢献している。さらに平成27年度から第二世代のデータベースに移行し、より正確なデータを収集できる体制を整えた。森田らは事前情報を積極的に活用するベイズ流統計手法の造血幹細胞移植領域の臨床試験への利用可能性について評価を行った。事前情報に適切な重みを割り付けることの研究が進められている。統計ソフトウェア開発についてはマウス操作だけで一般的な名義変数、連続変数、生存期間の解析に加えて、移植領域の統計解析で必須となる時間依存性変数を扱う解析や競合イベントを扱う解析が実行できるソフトウェア(EZR)が完成し、さいたま医療センターのホームページで無料公開するとともに、造血細胞移植学会のHLA-WGで同ソフトを共有することによって統計解析の活性化を図っている。同ソフトウェアの開発を報告する論文がBone Marrow Transplantation誌に掲載され、平成27年1月時点で既に100編以上の英文論文に引用されている。

研究分担者の高橋らはHLA不適合移植後の急性GVHDや生着不全に対する間葉系幹細胞(MSC)投与、難治性ウイルス感染症に対するウイルス特異的細胞傷害性T細胞(CTL)療法の臨床試験を行っている。HLA不適合移植症例27例を後方視的に解析したところ、ステロイド抵抗性GVHDの2症例にMSCが投与され、致命的GVHDを回避することができた。また、難治性CMV感染3例に対するCMV特異的CTL療法は1例に有効、リツキシマブ抵抗性移植後リンパ増殖性疾患1例に対するEBV特異的CTL療法は有効であった。再発症例の半数に不適合HLA抗原の発現消失が観察され、今後の対策が必要と考えられた。

特異的免疫能の評価系についてはサイトメガロウイルスおよびEBウイルスに特異的に働く細胞傷害性T細胞をテトラマーによって同定する系が確立された。さらに細胞傷害性T細胞を単一細胞に分離した上でT細胞受容体レパトアの解析を行っ

たところ、ドナー由来の細胞傷害性T細胞がサイトメガロウイルス再活性化の抑制に貢献していることや、細胞傷害性T細胞の形質によって抗ウイルス能が異なることが示唆された。また、研究分担者の前田らはマウスの慢性GVHDモデルにおいて、alternative Th17およびTh1細胞の両方を抑制する目的で、IL-12/IL-23 p40 抗体の有効性を検討したところ、p40 抗体を投与した群では、IL-17とIFN- $\gamma$ を同時に産生するTh17/Th1細胞が減少、さらにIL-17産生細胞におけるT-betの発現は低下していたが、ROR- $\gamma$ tの発現はむしろ増加傾向にあった。p40 抗体は、Th17がalternativeからより免疫抑制的なclassical Th17にシフトさせることにより慢性GVHDを軽減させることが示唆された。ヒトに対するp40 抗体は、Ustekinumabとしてクローン病や乾癬に対する臨床試験の結果が報告されており、慢性GVHDへの臨床応用が期待される。

#### D. 考察

様々な方法を用いた体外 T 細胞非除去 HLA 二抗原以上不適合移植法の臨床研究の進捗状況は良好である。日本造血細胞移植学会データベースを用いた解析についても日常診療にすぐに還元される成果が得られ、統計ソフトウェアの開発により、今後はさらに解析が促進されることが期待できる。

基礎的研究については HLA 不適合移植において鍵をにぎる GVHD の制御と免疫回復の両面において新たな知見が得られた。

#### E. 結論

本年度も前方視的臨床試験、後方視的臨床研究、基礎的研究のいずれにおいても順調な進捗を示している。HLA二抗原以上不適合の血縁ドナーは95%以上の患者が有するため、本研究でHLA不適合移植の有用性を明らかにすることで、将来的には骨髄バンク、さい帯血バンクのドナープール拡大の負担を軽減することが期待できる。また、様々なHLA不適合移植法の利点、欠点を明確にするとともに、臍帯血移植との優劣についても評価し、診療現場での治療選択に役立つ情報を提供する。医療経済的な観点からも比較することによって、社会と適合した健全な移植医療の発展が期待される。多彩な造血幹細胞移植のソースが使用可能となり、移植適応についてもより明確にしていく必要があるため、ガイドラインを作成することによって幅広く情報を発信する。不必要な移植医療の削減は、倫理的観点のみならず、医療費の観点からも重要である。

本研究班の基礎的な研究成果は、HLA不適合移

植のみならず、同じくHLA不適合の存在が前提となっている臍帯血移植の治療成績の改善にも応用することができる。また、HLA不適合移植における薬剤の適応外使用の現状についても把握することで、将来の治験のあり方、有害事象の解析方法についても展望する。

## F. 健康危険情報

減量アレムツズマブの臨床試験において、移植後30日目に、好中球生着前に細菌性肺炎で死亡した患者が1人認められた。初回同種移植後63日で早期再発し、再発後に疾患コントロールができないまま初回移植からの期間168日で2回目の移植を行っており、通常移植を行っていても合併症のリスクはかなり高かったと考えられる。アレムツズマブ使用が早期死亡にどこまで寄与していたかは不明である。また、この方法によるHLA不適合移植でのヘルペスウイルス感染症の予防として200mg/kg/日のアシクロビル投与では不十分な可能性がある。

## G. 研究発表

### 1) 国内

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

##### 【業務主任者 神田 善伸】

1. 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、鶴飼知嵩、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. 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. **第76回日本血液学会学術集会** 2014年11月 大阪
2. 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、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. 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** 2015年3月 神戸

3. 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. 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. **第37回日本造血細胞移植学会総会** 2015年3月 神戸
4. 河村浩二、赤星佑、原田尚憲、中野裕史、亀田和明、鶴飼知嵩、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. 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. **第37回日本造血細胞移植学会総会** 2015年3月 神戸

##### 【担当責任者 小川 啓恭】

1. 小川啓恭. 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. **第37回日本造血細胞移植学会** 2015年3月 神戸,
2. 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、小川啓恭. 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. **第37回日本造血細胞移植学会** 2015年3月 神戸
3. 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、小川啓恭. 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. **第37回日本造血細胞移植学会** 2015年3月 神戸

##### 【担当責任者 田中 淳司】

1. 田中淳司. 造血細胞移植の移植免疫学-NK細胞の役割- **第76回日本血液学会総会** 2014年10月31-11月2日 大阪

##### 【担当責任者 高橋 義行】

1. 高橋義行. 造血細胞移植後にみられる感染症に対する治療の進歩. **第117回日本小児科学会学術集会** 2014年4月 名古屋.
2. 高橋義行、関屋由子、川島希、成田敦、土居崎小夜子、奥野友介、入江正寛、村松秀城、濱麻人、小島 勢二. Unmanipulated HLA haploidentical bone marrow transplantation combined with PBSC using high dose ATG. **第76回日本血液学会学術集会** 2014年10月

大阪

3. 高橋義行. KIR ligand incompatible allogeneic cord blood transplantation for high risk neuroblastoma as an KIR mismatched NK cell immunotherapy. 難治性神経芽腫に対する KIR リガンド不一致性同種臍帯血移植を用いたアロNK細胞免疫療法の試み. **第56回日本小児血液・がん学会学術集会** 2014年11月岡山.

**【担当責任者 前田 嘉信】**

1. Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Nishinohara M, Okamoto S, Matsuoka K, Kondo E, Fujii N, Shinagawa K, Tanimoto M. PD-1 pathway of donors and 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年3月 沖縄

**【担当責任者 熱田 由子】**

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
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. UBT 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
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
4. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, Kobayashi T, Tanaka M, Kanda J, Ohashi K, F 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

**【担当責任者 栗田 尚樹】**

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3月 神戸
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3月 沖縄

**【担当責任者 賀古 真一】**

1. 賀古真一、神田善伸、加藤淳、山本涉、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、岡本真一郎 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** 2014年3月 沖縄
2. Kako S, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Sato M, Ashizawa M, Terasako-Saito K, Kimura SI, Kikuchi M, Nakasone H, Yamazaki R, Kanda J, Nishida J, Kanda Y. 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** Hamamatsu, 2014年5月
3. 賀古真一、神田善伸、加藤淳、山本涉、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、岡本真一郎 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** 2014年11月 大阪
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 2015年3月 神戸

## 1) 海外

### 1. 論文発表

【業務主任者 神田 善伸】

1. Nitta H, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Nishimura N, Ueda K, Kusano Y, Tsuyama N, Takeuchi K, Kanda Y, Hatake K. Absolute peripheral monocyte count at diagnosis predicts central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 100: 87-90,2015.
2. Kimura SI, Murata T, 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. Economic evaluation of a preemptive treatment strategy for invasive fungal infection in neutropenic patients with hematological diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015.
3. Kikuchi M, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Sakamoto K, Kawamura K, Ishihara Y, Sato M, Ashizawa M, Terasako-Saito K, Kimura S, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2015.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Nakamae H, Tanaka J, Atsuta Y, Kanamori H. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 20: 1785-1790,2014.
8. 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.
9. Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, Sasaki K, Mitani K, Kida M, Hangaishi A, Usuki K,

- Kobayashi A, Sato K, Karasawa-Yamaguchi M, Izutsu K, Okoshi Y, Chiba S, Kanda Y. Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group. **Journal of thrombosis and thrombolysis**. 37: 279-286,2014.
10. Nakaya A, Mori T, Tanaka M, Tomita N, Nakaseko C, Yano S, Fujisawa S, Sakamaki H, Aotsuka N, Yokota A, Kanda Y, Sakura T, Nanya Y, Saitoh T, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. **Biol Blood Marrow Transplant**. 20: 1553-1559,2014.
  11. 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.
  12. 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-beta analysis of HLA-A\*2402-restricted CMV- pp65-specific cytotoxic T-cells in allogeneic hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant**. 49: 87-94,2014.
  13. Muroi K, Fujiwara S, Tatara R, Sato K, Oh I, Ohmine K, Suzuki T, Nagai T, Ozawa K, Kanda Y. Two granulocytic regions in bone marrow with eosinophilia evaluated by flow cytometry. **J Clin Exp Hematop**. 54: 243-245,2014.
  14. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A. PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. **Bone Marrow Transplant**. 49: 195-200,2014.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Kikuchi M, Nakasone H, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Sakamoto K, Kawamura K, Ishihara Y, Sato M, Ashizawa M, Terasako-Saito K, Kimura SI, Yamazaki R, Kako S, Kanda J, Nishida J, Sekiguchi N, Noto S, Kida M, Hangaishi A, Usuki K, Kanda Y. Reduced-dose (two-thirds) R-CHOP chemotherapy for elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. **J Chemother**. 1973947814Y0000000219,2014.
  18. 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.
  19. Kanda Y, Wada H, Yamasaki R, Kawamura K, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Machishima T, Terasako-Saito K, Kimura S, 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. **Ann Hematol**. 93: 287-292,2014.
20. 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. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**. 20: 526-535,2014.
21. 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. The impact of HLA mismatch direction on the outcome of unrelated bone marrow transplantation: A retrospective analysis from the JSHCT. **Biol Blood Marrow Transplant** 21:305-311,2015
22. 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**. 4: e263,2014.
23. 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**. 100: 607-610,2014.
24. 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. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant**. 49: 1187-1192,2014.
25. 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.

**【担当責任者 小川 啓哉】**

1. 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, Ogawa H. 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. **International Journal of Hematology**. 99: 463-470, 2014
2. Eguchi R, Fujimori Y, Okada M, Tamaki H, Wakabayashi I, Ogawa H. Recombinant human soluble thrombomodulin attenuates FK506- induced endothelial dysfunction through prevention of Akt inactivation. **Experimental Cell Research**. 323: 112-117, 2014
3. Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, Ikeda T. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells. **PLoS One**. 9: e88319, 2014
4. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood: An analysis of the JSHCT. **Bone Marrow Transplantation**. 49: 355-360, 2014
5. 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, Ogawa H, Tanimoto M, Sawada K. The preventative effects of recombinant thrombomodulin on transplantation-associated coagulopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*. 4: 247, 2014
6. Matsuda I, Okada M, Inoue T, Tokugawa T, Ogawa H, Hirota S. Primary follicular lymphoma of the spleen incidentally found in a patient with alcohol- and hepatitis C-related liver cirrhosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 7: 4484-4488, 2014
  7. Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Kanamori H, Eto T, Iwato K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Takami A. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with central nervous system involvement. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20: 2029-2033, 2014
  8. Ueki D, Ikegame K, Kozawa M, Miyamoto J, Mori R, Ogawa H. Risk analysis of falls in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 18: 396-399, 2014
- Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Bone Marrow Graft-versus-Host Disease: Evaluation of Its Clinical Impact on Disrupted Hematopoiesis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 20(4):495-500, 2014.
4. Mizuta S, Matsuo K, Imai K, Nishiwaki S, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Onishi Y, Miyamura K, Takahashi S, Onizuka M, Suzuki R, Atsuta Y, Morishima Y, Kato K, Sakamaki H, Tanaka J. Pre-transplant administration of imatinib for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 123(15): 2325-2332, 2014.
  5. Sano H, 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. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol*. 165(6):786-792, 2014.
  6. Kato H, Kawase T, Kako S, Mizuta S, Kurokawa M, Mori M, Ohashi K, Iwato K, Miyamura K, Hidaka M, Sakamaki H, Suzuki R, Morishima Y, Tanaka J. Analysis of outcomes following autologous transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia during the first complete remission. *Haematologica*. 99(11):e228-30, 2014
  7. Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Nakamae H, Tanaka J, Atsuta Y, Kanamori H. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis by the Adult AML Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 20(11):1785-1790, 2014
  8. Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Fukuda T, Kakihana K, Uchida N, Ueda Y, Eto T, Mori T, Kondo T, Iwato K, Morishima Y, Tanaka J, Atsuta Y, Miyazaki Y. Conditioning Regimen in Allogeneic Transplantation for Elderly Patients with

**【担当責任者 田中 淳司】**

1. 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 regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 49(2):254-257, 2014.
2. Hayase E, Fujimoto K, Mitsuhashi T, Hatanaka Y, Yoshida M, Takemura R, Iwasaki J, Shiratori S, Sugita J, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Matsuno Y, Teshima T. Epstein-barr virus-associated smooth muscle tumors after bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2014 Jan 15;97(1):e1-5. doi: 10.1097/01.TP.0000437912.60638.23.
3. Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y, Matsushima K,

- Advanced Myelodysplastic Syndromes. **Br J Haematol.** 2014 Sep 17. doi:10.1111/bjh.13124
9. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. **Transpl Infect Dis.** 2014 16(5):797-801. doi: 10.1111/tid.12283.2014 Aug 25.
  10. Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Takahiro Fukuda2, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y, Kanda Y. Decision Analysis for Donor 1 Selection in Stem Cell Transplantation –2 HLA-8/8 Allele-Matched Unrelated Donor vs. HLA-1 AG Mismatched Related Donor. **Blood Cancer J.** 4:e263. doi: 10.1038/bcj.2014.85.

**【担当責任者 高橋 義行】**

1. Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. **Br J Haematol.** ;168(4):557-63, 2015
2. Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 21(2):319-25,2015
3. Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream

- infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** ;20(8):1145-1149, 2014
4. Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, Murata M. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatr Blood Cancer.** ;62:291-298, 2015
  5. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. **Haematologica.** ;99 (12) : 1784 -1791,2014

**【担当責任者 前田 嘉信】**

1. Okamoto S, Fujiwara H, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Yoshimura A, Tanimoto M, Maeda Y. Anti-IL-12/23 p40 antibody attenuates experimental chronic graft versus host disease via suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17- producing cells. **J Immunol.**(in press)
2. Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, and Tanimoto M. mTOR inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit chronic GVHD. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014;20(2):183-191.

**【担当責任者 森田 智視】**

1. Takeda K, Morita S. Incorporating historical data in Bayesian phase I trial design: The

- Caucasian-to-Asian toxicity tolerability problem. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science** (in press)
2. 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.
  3. 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.
  4. 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.

**【担当責任者 熱田 由子】**

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**. 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, Oohashi 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

#### 【担当責任者 栗田 尚樹】

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 $\alpha$ / $\mu$ 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

#### 【担当責任者 賀古 真一】

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-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.*** 100(6):607-10, 2014
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

### 【担当責任者 小川 啓恭】

1. Ishiyama K, Miyawaki S, Kitamura K, Suzuki K, Ishikawa J, Ogawa H, Imai K, Naoe T, Chiba S, Miyazaki Y, Hatta Y, Kurokawa M, Ueda Y, Koga D, Sugiyama H, Takaku F. 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. **The 19 th European Hematology Association** 2014年6月 Milan, Italy.
2. Ikegame K, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Taniguchi K, Inoue T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Ogawa H. Spousal Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplant Relapse/Rejection. **2015 BMT Tandem Meetings**, 2015年2月
3. Ueki S, Tsujitani M, Teranishi Y, Miyamoto J, Mori R, Ogawa H, Ikegame K. Prediction of Skin Trouble in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Generalized Additive Model. **2015 BMT Tandem Meetings**, 2015年2月
4. Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Inoue T, Okada M, Soma T, Ogawa H. Low Incidence of Human Herpesvirus 6 Reactivation in Unmanipulated HLA-Haploidentical Related Stem Cell Transplantation with Corticosteroid As Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis. **2015 BMT Tandem Meetings**, 2015.2.11-15.
5. Ikegame K, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Taniguchi K, Inoue T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Ogawa H. Spousal Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplant Relapse/Rejection. **2015 BMT Tandem Meetings**, 2015年2月

### 【担当責任者 高橋 義行】

1. Takahashi Y. Hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor for childhood aplastic anemia: HLA haploidentical family donor vs HLA mismatched unrelated donor. **40th Annual Meeting of the EBMT**. Italia 2014年4月

### 【担当責任者 前田 嘉信】

1. Kuroi T, Okamoto S, Saeki K, Kobayashi Y, Nishimori H, Fujiwara H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanimoto M, Maeda Y. Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Chronic Graft Versus Host Disease Via Suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17 -Producing Cells **American Society of Hematology 56th Annual Meeting** San Francisco 2014年12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