

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, Koderu 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.
- ## 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, 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(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