

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野)

**移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究**

平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 森島 泰雄

平成 26 年 (2014) 年 3 月

目 次

. 総合研究報告	
移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究	
研究代表者 森島泰雄	----- 1
. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7
. 研究成果の刊行物・別刷	----- 8

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野)

**移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究**

平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 森島 泰雄

平成 26 年 (2014) 年 3 月

目 次

. 総合研究報告	
移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究	
研究代表者 森島泰雄	----- 1
. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7
. 研究成果の刊行物・別刷	----- 8

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野)

研究課題：移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究
(H23 - 免疫 - 一般 - 010)

研究代表者：森島泰雄 愛知県がんセンター研究所 研究員

研究要旨：わが国における非血縁者間移植とさい帯血移植における組織適合性抗原の関与を HLA 適合度、HLA とハプロタイプそのもの、SNPs、NK 細胞レセプターにつき大規模な共通 DNA データベースと臨床データを用いて明らかにすることができた。さらに、国際データベースを用いて非血縁者間移植における人種による移植免疫反応の差異を明らかにすることができた。本研究班で得られた結果は造血細胞移植における移植法・ドナー選択に応用可能な基本データとなろう。

研究分担者氏名・所属機関（職名）

森島泰雄：愛知県がんセンター研究所研究員
村田誠：名古屋大学血液内科講師
小川誠司：京都大学腫瘍生物学講座教授
屋部登志雄：日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター係長
鬼塚真仁：東海大学医学部血液内科講師
笹月健彦：九州大学高等研究院特別主幹教授
高見昭良：金沢大学附属病院輸血部准教授
森島聡子：藤田保健衛生大学血液内科講師
熱田由子：名古屋大学医学部大学院講師

田中淳司：東京女子医大血液内科教授
南谷泰仁：東京大学附属病院講師
一戸辰夫：広島大学原医研血液腫瘍内科教授
松本加代子：日本赤十字社近畿ブロック血液センター課長
高梨美乃子：日本赤十字社血液事業本部主幹
宮村耕一：名古屋第一赤十字病院血液内科部長
小寺良尚：愛知医科大学医学部教授(H23 年度)
飯田美奈子：愛知医科大学医学部助教
(H24 年度～H25 年度)

A. 研究目的

日本骨髄バンク（JMDP）からの非血縁者間骨髄移植が 11000 例、日本さい帯血ネットワークからの移植が 6000 例実施されているが、長期生存例は約半数に留まり満足すべきものではない。成績を悪化させる主な要因は重症移植片対宿主病（GVHD）の発症、移植片の拒絶と移植後の再発であり、ドナー・臍帯血と患者との組織適合性抗原の違いがこれら移植免疫反応と生存に大きく関与することが、これまでの厚生労働科学研究班により次第に明らかになってきた。

本研究は、これら研究成果をさらに発展させ移植の現場に導入すべく、現在我が国の同種造血幹

細胞移植が直面している 3 つの研究課題に組織適合性を基盤にして取り組む。

第 1 は、組織適合性に基づく骨髄移植、末梢血幹細胞移植ならびに臍帯血移植成績の解析による最適移植法の選択である。非血縁骨髄移植をコントロールとして、さい帯血移植と H22 年度から JMDP で開始された末梢血幹細胞移植との移植免疫反応と生存を共通の HLA データに基づき比較検討し、どのような HLA 適合度のどの移植法を選択することが患者にとり最適かを示す選択アルゴリズムを確立する。このためにはさい帯血移植の検体を用いた HLA の検索によるデータベース作りが不可欠である。さらに、骨髄バンクと臍帯血バン

クの適正なドナー数、臍帯血保存数を算定することが可能となる。

第2は、ドナー・移植細胞源選択に有用な HLA と非 HLA 遺伝子の同定とその移植選択アルゴリズムへの導入である。JM DP やさい帯血移植の検体を用いて、より精緻な細胞遺伝学的な手法（HLA とその分子解析、HLA ハプロタイプ解析、HLA 遺伝子以外の多型解析（Whole genome SNPs、マイクロサテライト、サイトカイン受容体、NK 細胞受容体）により移植免疫反応に影響を与える HLA と HLA 以外の組織適合性抗原とその多型を同定するとともに、これらの多型の中でどれが臨床成績に影響があるかの重み付け解析を共通の基盤で実施し、適切なドナー選択の個別化アルゴリズム（基準）を構築する。

第3は、非血縁者間移植の人種別比較成績に基づく国際間移植ドナーの効率的運用である。人種間で移植免疫反応の程度が大きく異なっていることが明らかになってきた。アジアにおける人種間の違いを共通データベースにより解析することにより、海外バンクからの移植の位置付けと国際間移植を促進する。

わが国の HLA 解析研究は世界の造血細胞移植の HLA・組織適合性研究を常にリードしており、本研究班で得られる解析結果は組織適合性に基づくドナー選択への適格で迅速な導入に応用可能と考えられる。

B. 研究方法

日本骨髓バンクとさい帯血バンクを介した骨髓移植・さい帯血移植症例のデータベースと移植検体を用いて得られた免疫遺伝学的データを用いて、移植免疫反応（GVHD、生着不全など）、白血病の再発ならびに移植後の生存との関与を解析した。解析可能な非血縁骨髓移植ペアは最大約 8000、さい帯血ペアは最大約 2000 であった。免疫遺伝学的手法として high resolution HLA-アレルタイピング（HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1）、Tagman 法等による遺伝子多型（SNPs）解析、GWAS 解析、マイクロサテライト解析などを用いた。統計学的手法として多変量解析（competing risk regression model など）を用いた。非血縁者間移植の国際比較には国際組織適合性ワークショップ（IHWG）で集積されたデータを用いた。（倫理面への配慮）

本研究で用いたデータと試料は「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」により骨髓バンク・さい帯血バンクにより患者、ドナーへの説明と同意が得られたものであり、データ・試料は連結可能匿名化されている。各研究は研究実施施設におけるヒトゲノム遺伝子倫理審査委員会ならびに該当バンクの承認を得て実施されている。

C. 研究結果

研究課題 1 . HLA 適合度に基づく最適移植法選択のための移植成績の比較

1. さい帯血移植と非血縁者間移植成績の生存比較

造血幹細胞移植が必要な患者での第二代替ドナー・幹細胞として位置づけられる HLA 不適合非血縁ドナーからの骨髓移植（UBMT）と非血縁ドナーからの臍帯血移植（UCBT）の比較研究を行い、UCBT は DRB1 1 座不一致 UBMT と同等の生存成績であった。さらに、UCBT が DRB1 1 座あるいはその他（HLA-A, -B, -C）の 1 座不一致（7/8）UBMT と類似の生存成績を示し、良好な第二代替ドナー・幹細胞であることを示した。さらに、16 歳未満の小児患者においては、HLA 一致度を上げることにより重度の GVHD の発症および移植関連死亡を減らし生存成績を向上させるが、成人患者においては HLA 一致度と生存成績との関連を認めなかった。

2. さい帯血移植と非血縁者間移植における GVHD 治療法とその効果の解析

急性 GVHD に対するステロイド一次治療の有効率に影響を与える因子を明らかにするため、grade II 以上の急性 GVHD を発症し、かつ GVHD に対する一次治療の内容が明らかな初回同種造血幹細胞移植を受けた症例のデータを抽出し、統計学的解析を行った。その結果、HLA 適合非血縁ドナーからの骨髓移植、HLA 不適合ドナーからの移植ではステロイド一次治療の有効率が低く、さい帯血ドナーからの移植ではステロイド一次治療の有効率が高いことが明らかとなった。

研究課題 2 . 移植に関与する HLA, 非 HLA 遺伝子の新たな同定と、どの遺伝子（多型）を臨床的に導入すべきかの検討。

1 . HLA

1. HLA-DPB1 適合度

JM DP を介した非血縁移植 2010 年までの 7951 ペアの HLA アレルをタイピングした。HLA-DPB1 はドナー選択時の検査 HLA 座には含まれていないため、まず、移植免疫反応への生物学的な影響につき明らかにした。解析の結果、HLA-DPB1 不適合は急性 GVHD を生じさせるが、慢性 GVHD の発症には関与せず、さらに HLA-DPB1 不適合による GVL 効果は慢性 GVHD による GVL 効果とは独立したものであることが明らかになった。HLA-DPB1 適合度は他の HLA 座の適合度と異なった形で移植成績に関与しており、HLA-DPB1 タイピングは非血縁ドナー選択に有用と考えられた。

2. HLA のアレルと HLA ハプロタイプ（HP）そのもの

HLA アリルまたは HLA-HP と UR-BMT の急性 GVHD の関連性を解析すると、急性 GVHD2-4 度のリスクと関連する HLA アリルは複数認められたが、HLA-DPB1*04:02 に強い関連が認められた (HR 1.63; P=0.001)。とくに DRB1*04:05-DQB1*04:01-DPB1*04:02 HP は最も強い関連が認められ (HR 2.13; p<0.001)、急性 GVHD と関連する責任遺伝子は後者の HP 上に存在することが示唆された。また、日本人で 2 番目ニ頻度が高い HLA-HP P2 そのものが急性 GVHD の発症頻度を明らかに低下させていた (p<0.001)。ドナー・患者の特定のアリルやハプロタイプは非血縁ドナー選択において、HLA 座の違いと同様なりリスクで考慮する必要があることが示された。

3. さい帯血移植におけるHLA適合の関与

世界的に見てもさい帯血移植をHLAアリルレベルで解析した報告はほとんどない。現在までに全国7つのさい帯血バンクの協力により約2000症例ペアのDNA検体を収集し、HLA-A -B -C -DR座のアリル再タイピング作業を終了し、現在移植免疫反応、再発、生存へのHLA適合の関与を解析中である。

2. 非 HLA 多型

1. 非HLA遺伝子多型の解析

ドナー側PTPN22 (生存)、患者側CCL2_2、CCL_3、CD53、IL23RIL12RB2_1、IL23RIL12RB2_2、NLRP3_1、PTPN22、グランザイムB多型cytotoxic molecule (以上生存)、AGT多型 (肺合併症)、CD53多型、CYP3A5多型 (カルシニユリン阻害剤の血中濃度) の影響が新たに明らかになった。

2. 非 HLA 遺伝子多型の網羅的・統合的解析

2-1. ALL, AML 症例 (40 歳以下) を対象にマイクロサテライト多型を用いて Discovery cohort 460 ペア、Confirmatory cohort462 ペアを解析した。Discovery cohort では GVHD grade 0-I 群と II-IV 群に分類し、それぞれ一定量の DNA を混注しプール DNA を作成し、それぞれのプール DNA に対して 2855 の遺伝子を網羅することが可能な 4321 のマイクロサテライトマーカーを用いた。2 つの cohort で確認される遺伝子 MAPK14 と ELTD を GVHD 関連遺伝子として抽出した。

2-2. JM DP 等の解析結果や文献により 72 SNPs を選択し、第 1 次解析として HLA-A から DPB1 まで完全適合し T 細胞非除去 GVHD 予防法を用いた白血病 400 ペアという均一なコホートを対象に解析し、有意な SNPs 多型有する 26 抗原を見出した。現在 HLA-DPB1 不適合 800 ペアを用いた validation での検査が終了し、データを解析中である。

3. NK 細胞受容体

1. さい帯血移植における KIR 遺伝子の関与

KIR 遺伝子型を同定し、350 症例を用いて 16 個の各 KIR 遺伝子型、ハプロタイプ型 (A,B) および Centromere 側、Telomere 側に分けたモチーフ (Gen, Tel モチーフ A,B) について解析し、KIR 遺伝子型モチーフ Tel-B 陽性ドナーからの移植では急性重症 GVHD (2-4 度) の発症率が高かった。生着症例のみ解析では KIR リガンド不適合移植での白血病再発率の抑制効果が認められず、欧米の成績とは異なる結果が得られた。

2. さい帯血移植におけるNK細胞受容体適合度の影響

さい帯血移植ではHLA不一致が多くその移植成績とKIR適合度の関連が注目されており、ヨーロッパのグループは80%の症例にATGを併用する完全寛解期AML, ALLにおけるKIRのGVH方向ミスマッチ移植が特にAMLの生存率を有意に改善することを報告している。しかし、本邦におけるデータベースの解析ではさい帯血移植にATGすることはほとんどないためKIR GVH方向ミスマッチ移植の有効性は認められず、一方でHV G方向ミスではさい帯血移植の生着に関わる不安定性とあいまって、生着を悪化させていることが明らかになった。

研究課題 3. 非血縁者間移植のHLA適合度に基づく国際比較成績

1. 国際的移植データベースによる人種の遺伝的背景が移植免疫反応と移植成績に及ぼす影響

国際組織適合性ワークショップ (IHWG) で収集された非血縁者間造血細胞移植白血病症例 4335 ペアの解析で日本人間移植 (1734 ペア) は白人間移植 (1794 ペア) に比べ急性 GVHD の発症リスクは有意に低く、予想外に移植後の白血病の発症率も有意に低く、その結果として移植後の生存率は良好であることが、共通データベースに基づく解析で明らかになった。

2. 海外ドナーからの造血幹細胞移植の成績

2009 年までに JM DP を介して実施された海外非血縁ドナーからの移植 140 例のうち、原疾患が急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病または骨髄異形成症候群である 84 例を解析対象として、背景因子をマッチングさせた国内ドナーからの非血縁者間骨髄移植 (国内 BM 群) およびさい帯血移植 (国内 CB 群) との間で、主要な移植成績の比較を行った。移植後 5 年生存率、累積再発率、累積治療関連死亡率のいずれのエンドポイントについても、海外非血縁ドナー群の成績は国内 BM 群・国内 CB 群に劣らず、海外ドナーは国内に適切なドナーを得ることができない症例に対する貴重な幹細胞源であると考えられた。

3. 日本人間移植の HLA ハプロタイプ適合度とそのリスク解析

HLA 領域の multi-SNP 解析により、HLA-A ~ DQB1 のハプロタイプ (HP) 520 種類を同定し、その

SNPsコンセンサスシーケンス (CS) を決定することができた。このCSを用いて患者と非血縁ドナー間でHLAハプロタイプが適合しているかどうかを、HLA完全適合非血縁移植800症例を対象にして解析した結果、日本人間の移植ではハプロタイプ適合の可能性が高いことが推測され、上記3)1.で示された日本人間移植ではGVHD頻度が白人間移植に比べ低率である一因と考えられた。

D. 考察

非血縁者間移植において HLA-DPB1 タイピングと HLA ハプロタイプそのものが影響することは、非血縁ドナー選択にとり重要な知見と考えられる。さらに、SNPs の統合解析により臨床的に最も影響を与えている数個の SNP をドナー選択に導入することにより、組織適合性に基づくドナー選択の精度が飛躍的に向上すると考えられた。

さい帯血移植の HLA retyping データを含む試験データベースが確立できたことにより、非血縁者間移植とさい帯血移植を共通の詳細な HLA に基づく比較解析が可能になった意義は大きい。さらに、このデータベースを用いて非血縁者間移植と同じレベルの免疫遺伝学的解析がさい帯血移植でも可能になった。

人種により急性 GVHD 発症率や移植後白血病再発率が異なるという知見は、国際間移植のドナー選択に有用な情報であるとともに、今後この違いの原因を国際共同研究として免疫遺伝学的に解析することにより GVHD、GVL の責任遺伝子が同定されることが期待される。

我が国の造血幹細胞移植は非血縁ドナーからの骨髓移植、末梢血幹細胞移植、さい帯血移植が実地医療としてさらに多数例に行われると予測されるが、患者の HLA 型と本研究で同定される移植関連多型に基づくドナー・移植法選択のアルゴリズムに確立により、非血縁移植の成績向上に関する基本データが集積された。さらに、非血縁者間移植とさい帯血移植において構築した大規模な DNA データベースを用いた免疫遺伝学的研究が可能になる。

E 結論

わが国における非血縁者間移植とさい帯血移植における組織適合性抗原の関与を大規模な共通 DNA データベースと臨床データを用いて明らかにすることができ、本研究班で得られた結果は造血細胞移植における移植法・ドナー選択のための臨床に応用可能な基本データとなる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1197-203.
2. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1183-9.
3. Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JMDP). Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics.* 2013 Jun;65(6):417-27.
4. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica.* 2013 May;98(5):814-22.
5. Nakata K, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Fukuda T, Kodaera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. The recipient CXCL10 + 1642C>G variation predicts survival outcomes after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation. *Clin Immunol.* 2013 Feb;146(2):104-11.
6. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodaera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Recipient PTPN22 -1123 C/C genotype predicts acute graft-versus-host

disease after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Feb;19(2):240-6.

7. Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Hirayasu K, Kashiwase K, Yabe T, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Program. Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated mismatched hematopoietic stem cell transplantation: an exploration study. *Blood.* 2012 Jun 28;119(26):6365-72.

8. Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One.* 2011;6(10):e26229.

9. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S; Japan Marrow Donor Program and Japan Cord Blood Bank Network. Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA-mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 May;18(5):780-7.

10. Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One.* 2011;6(8):e23827.

11. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 2011 Sep 15;118(11):3186-90.

2) 学会発表

1. Satoko Morishima, Koichi Kashiwase, Fumihito Azuma, Toshio Yabe, Aiko Sato-Otsubo, Seishi Ogawa, Takashi Shiina, Masahiro Satake, Hiroo Saji, Shunichi Kato, Yoshihisa Kodera, Takehiko Sasazuki, Yasuo

Morishima. Impact of HLA allele and haplotype on acute graft-versus-host disease and survival after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor. 55th ASH Annual Meeting, New Orleans, Dec 2013.

2. Yasuo Morishima. The role of HLA and its matching for transplant-related immune response in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. 36th Asia-Pacific Histocompatibility and Immunogenetics Association. November 17, 2012. Adelaide. Australia.

3. Yasuo Morishima. Impact of HLA and HLA haplotype on transplantation-related immunological events as an artificial model of disease susceptibility. International Symposium II Autoimmune Disease –Etiology and Therapeutics. December 2, 2012. Fukuoka, Japan.

4. S. Morishima, S. Ogawa, A. Sato-Otsubo, K. Kashiwase, T. Sasazyki, Y. Morishima. Multi-SNP analysis of HLA haplotype and its matching effect on acute graft versus host disease in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor. 16th International HLA and Immunogenetics Workshop and Conference. June 1, 2012. Liverpool. UK.

5. C Harkensee, A Oka, PG Middleton, AR Gennery, H Inoko, Y. Morishima. TNF-1031 single nucleotide polymorphism: An independent predictor of severe graft-versus-host disease? 16th International HLA and Immunogenetics Workshop and Conference. June 1, 2012. Liverpool. UK.

6. C Harkensee, A Oka, PG Middleton, M Onizuka, AR Gennery, H Inoko, K. Ando, Y. Morishima. Microsatellite scanning of the immunogenome for associations with hematopoietic stem cell transplantation outcome. 16th International HLA and Immunogenetics Workshop and Conference. June 1, 2012. Liverpool. UK.

7. Murata M, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.

8. Nakane T, Murata M, et al. Older age increases non-relapse mortality in patients with grade II-IV acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A retrospective analysis from the Japanese TRUMP database. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.

9. Makoto Onizuka, Mitsuki Miyamoto, Shinichiro Machida, Masako Toyosaki,

Yoshiaki Ogawa, Hiroshi Kawada, Kiyoshi Ando; ACE Polymorphism and Idiopathic Pneumonia Syndrome After Allogeneic Stem Cell Transplantation. 54th ASH Annual Meeting, Atlanta, Dec 2012.

10. Makoto Onizuka, Yao Li, Wenhong Fan, Cindy Zhang, Hongwei Wang, Lue Ping Zhao, David K. Madtes, Paul J Martin, Barry Storer, John A. Hansen, Jason Chien: Association Between AGT SNPs, Plasma AGT Levels, and Risk for IPS After Allogeneic HCT. BMT Tandem Meetings, Feb 2013.

11. Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Kashiwase K, et al. Association of Functional Single Nucleotide Variation in the NLRP3 Gene with Survival Outcomes After Unrelated Bone Marrow Transplantation. 54th ASH Annual Meeting, Atlanta, Dec 2012.

12. Minako Iida, Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Shinichiro Okamoto, Yanli Zhao, Tong Wu, Dao-Pei Lu, Jian Ouyang, Honorata G Baylon, Natasha Ali, Meng-Yao Lu, Jih-Luh Tang, Kai-Hsin Lin, Yoshihisa Kodera. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Asia 2009-2010: The First Analysis of the APBMT Outcome Registry. APBMT annual meeting, Hyderabad India, Nov. 2012

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

別紙4 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morishima Y, et al.	Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant	19(8)	1197-203	2013
Murata M, Morishima Y, et al.	Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy.	Biol Blood Marrow Transplant	19(8)	1183-9	2013
Harkensee C, Morishima Y, et al.	Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation.	Immunogenetics	65(6)	417-27	2013
Atsuta Y, Morishima Y, et al.	Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia.	Haematologica	98(5)	814-22	2013
Harkensee C, Morishima Y, et al.	Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated mismatched hematopoietic stem cell transplantation.	Blood	119(26)	6365-72	2012
Atsuta Y, Morishima Y, et al.	Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia.	Biol. Blood Marrow Transplant	18(5)	780-7.	2012
Espinoza JL, Takami A, et al.	Human microRNA-1245 down-regulates the NKG2D receptor in natural killer cells and impairs NKG2D-mediated functions.	Haematologica	97(9)	1295-303.	2012
Espinoza JL, Takami A, et al.	Recipient PTPN22 -1123 C/C Genotype Predicts Acute Graft-versus-Host Disease after HLA Fully Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies.	Biol. Blood Marrow Transplant	19(2)	240-6.	2013
Katagiri T, Ogawa S, et al.	Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia.	Blood	118	6601-6609	2011
Espinoza LJ, Takami A, et al.	Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies.	PLoS One	6	e23827	2011
Ishiyama K, Takami A, et al.	A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation.	PLoS One	6	e26229	2011