

厚生労働科学研究委託費（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））

H L A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

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 神田 善伸

平成 27（2015）年 3 月

# 目 次

## ・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

自治医科大学医学部 教授 神田 善伸 ----- 7

## ・委託業務成果報告（業務報告）

1. アレムツズマブを用いた HLA 不適合移植の開発、腫瘍・感染症特異的免疫の研究  
自治医科大学医学部 教授 神田 善伸 ----- 25
2. 少量 ATG とステロイドを GVHD 予防に用いた HLA 半合致 RIST の多施設前方向試験に関する研究  
兵庫医科大学 血液内科 主任教授 小川 啓恭 ----- 31
3. 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  
東京女子医科大学血液内科 主任教授 田中 淳司 ----- 35
4. ハプロ一致移植における骨髄由来培養間葉系幹細胞の有用性の検討  
名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 准教授 高橋 義行 ----- 38
5. マウスモデルを使った HLA 不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討  
岡山大学病院 血液・腫瘍内科 講師 前田 嘉信 ----- 41
6. 生物統計的検討に関する研究  
京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学 教授 森田 智視 ----- 45
7. 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  
日本造血細胞移植データセンター センター長 熱田 由子 ----- 48
8. 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  
筑波大学医学医療系血液内科 講師 栗田 尚樹 ----- 52
9. 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  
自治医科大学医学部 准教授 賀古 真一 ----- 55

・学会等発表実績 ----- 59

・研究成果の刊行物・別刷 ----- 75

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抗体力価の経時的变化

(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

減量アテ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。アテ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。非血縁者間骨髓移植における 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 K I R 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 5<sup>th</sup> 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 Fukuda<sup>2</sup>, 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.
  - 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.

**【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
4. 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

## アレムツズマブを用いた HLA 不適合移植の開発、腫瘍・感染症特異的免疫の研究

担当責任者 神田 善伸 自治医科大学医学部 教授

東京大学医学部附属病院でパイロット試験として行ったアレムツズマブを用いた HLA 二座以上不適合血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の臨床試験の結果を受けて、平成 16 年 11 月から改正 GCP 基準に則った多施設共同医師主導治験を開始した。平成 17 年度に第 1 コホート 3 症例を、平成 18 年度中に第 2 コホート 3 症例を完了した。平成 19 年度より連続再評価法(CRM)によってアレムツズマブの至適投与量を検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に実施することが可能であることを検討する段階に進んだ。平成 22 年 6 月に登録を完了し、平成 23 年度は治療後の観察期間を終了した。平成 24 年度には治療成績の解析を行い、安全な移植が実施可能であることを確認した。現在は承認申請に向けて準備を行っている。また、研究分担者の賀古らとともにアレムツズマブの投与量をさらに減量した臨床試験を遂行している。13 症例の移植が行われ、今のところ Grade II 以上の急性 GVHD の発症はない。また、HLA 不適合移植で問題となる免疫抑制状態の遷延に対して様々な病原微生物に対する特異的な細胞傷害性 T 細胞を定量する系を開発している。造血幹細胞移植領域のエビデンス構築の促進のための統計ソフトウェアも完成し、ホームページで無料公開している。

### A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の最大の合併症は移植片対宿主病(GVHD)である。特に HLA の不適合が存在する移植では致死的な GVHD の頻度が上昇する。そこで、我々はアレムツズマブに注目した。アレムツズマブはリンパ球などの細胞の表面に存在する CD52 に対するモノクローナル抗体である。移植前処置と併用することによって、拒絶と GVHD の両方を予防する薬剤としても注目されている。移植前処置とともに投与されたアレムツズマブはまずホストのリンパ球を抑制して拒絶を予防し、さらに移植後も 2 ヶ月程度有効血中濃度が維持されるため、ドナーのリンパ球を抑制して GVHD を予防する。そこで、他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、かつ、HLA 適合または一座不適合の血縁・非血縁ドナーを有さない患者を対象として、アレムツズマブを用いて移植片拒絶と重症の移植片対宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)を防ぐことによって、HLA 二座以上不適合の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを示すための臨床試験を行った。アレムツズマブは本邦未承認薬であるため、本臨床試験は改正 GCP(good clinical practice)基準に則って医師主導治験として実施した。本治験でアレムツズマブを用いた HLA 二座以上不適合血縁者間移植の安全性と有効性が証明された場合には、品質保証されたデータに基づい

てアレムツズマブの移植前処置薬としての適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらすことが目的である。

また、HLA 不適合移植の問題点として、GVHD を予防するために免疫抑制を強化することが移植後の免疫抑制状態の遷延を招き、感染症や造血器腫瘍の再発が増加する可能性が危惧されている。そこで、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。

並行して研究代表者は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(HLA-WG)」責任者(任期：H27 年 3 月まで)を務めており、この研究班を通して HLA-WG の研究を支援するとともに、データベースを効率的に利用するプログラムを作成することによって造血幹細胞移植領域のエビデンス構築の促進を図る。

### B. 方法

医師主導治験の対象とした患者は、他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するものの、HLA 適合または一座不適合の血縁・非血縁ドナーがいないがために、根治的な同種造血幹細胞移植を行うことができない 16~65 歳の患者であり、HLA 二座以上不適合の二親等以内の血縁ドナーを有する患者である。移植前処置は、自家移植の

既往のない 55 歳未満の患者においては通常の移植で行われるシクロホスファミド(60 mg/kg を 2 日間)と全身放射線照射(2Gy を 1 日 2 回、3 日間)に加えてアレムツズマブを患者体重あたり 0.16 ~ 0.2 mg/kg を 6 日間併用(移植 8 日前から 3 日前まで)する。自家移植の既往のある患者あるいは 55 歳以上の高齢患者においては、リン酸フルダリン(30 mg/m<sup>2</sup> を 6 日間)、ブスルファン(4 mg/kg を 2 日間)、少線量全身放射線照射(2Gy を 1 日 2 回、1 日間)とアレムツズマブを併用した。ドナーから採取した末梢血幹細胞を前処置終了後に輸注する。移植後の免疫抑制はシクロスポリンとメトトレキサートの併用で行った。

主要評価項目は移植後 60 日以内の生着不全およびグレード III 以上の急性 GVHD の発症率とし、副次的評価項目として、移植後 1 年後の生存率、無増悪死亡率、移植前処置関連毒性、感染症発症率を評価した。

アレムツズマブの投与量は 0.20 mg/kg を開始用量(第 1 コホート)として、GVHD 非発症率の期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準とした CRM(Continual Reassessment Method、研究分担者の大橋靖雄らが開発した連続再評価法)による検討結果を参考として、3 例ずつのコホート法により、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、あるいは 0.25 mg/kg を投与し、CRM の開始用量を決定した。第 3 コホート以降の CRM においても、GVHD 非発症率の期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準として用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定め、その結果を主要変数の評価に用いることとした。

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、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。

また、データベースの効率的利用のために、無料の統計ソフトである R を基盤として Tcl/Tk 言を用いたプログラムを作成し、複雑なスクリプトの入力を必要とせずマウス操作だけで簡単に統計解析が可能になる統計ソフトウェアの開発を継続して行う。

### C. 結果

平成 16 年 11 月に治験届を提出し、平成 16 年 12 月に治験を開始した。平成 17 年に登録された 3 症例がいずれも治療の成功基準を満たしていることが確認されたため、アレムツズマブの投与量を 0.16 mg

/kg/day に減量した。この第 2 コホートの 3 症例もいずれも成功基準を満たしたので、平成 19 年度より CRM によってアレムツズマブの至適投与量を検討する段階に移行した。登録は緩徐ながらも着実に進行し、平成 22 年 6 月に登録を終了し、さらに平成 23 年 6 月に観察期間を終了した。

CRM の期間はアレムツズマブの用量が変更されることはなく、最終的に 0.16 mg/kg/day の投与を受けた 11 症例が主要評価項目の解析対象となり、9 症例が成功基準を満たしたため、本治療法は有効と判断された。グレード II 以上の急性 GVHD は 2 例のみ、移植関連死亡は 1 例のみと、本治療法が安全な移植方法であることが確認された。

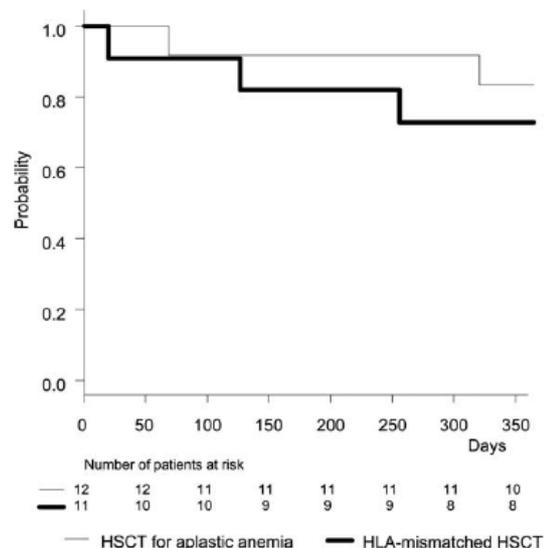


図 移植後生存曲線 (Am J Hematol 2013;88:294-300)

しかし、移植後に免疫抑制に伴うサイトメガロウイルス(CMV)の再活性化が頻発したことから、特に進行期腫瘍症例ではより低用量での投与が適切かもしれない。現在はさらにアレムツズマブの投与量を減少(総量で 0.5 mg/kg)した臨床試験を実施している。既に 13 症例の移植が行われ、今のところ Grade II 以上の急性 GVHD の発症はなく、安全に移植が実施できている。

また、通常の移植方法で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前年度に日本造血細胞移植学会のデータベースを用いて解析した。その結果、HLA 一抗原不適合血縁者間移植の治療成績は HLA 適合血縁者間移植や HLA-A、B、C、DRB1 遺伝子型適合非血縁者間移植よりも有意に劣るということが示された。診断から移植までの期間の差異による影響を補正するために臨床決断分析を加えたが、それでも一抗原不適合血縁者間移植の成績は HLA-A、B、C、DRB1 遺伝

子型適合非血縁者間移植の成績よりも劣っていた。そこで、抗胸腺細胞抗体を併用することによって一抗原不適合血縁者間移植の治療成績が改善するかどうかを検証する前方視的臨床試験を日本造血細胞移植学会の主導臨床試験として平成25年度に開始した。

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。

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、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページ(<http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/>)で無料公開するとともに、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、当該論文は平成27年1月時点で既に100編以上の英文論文に引用されており、医学研究の発展に貢献している。

#### D. 考察

HLA 適合血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植は、他に有効な治療を持たない造血器疾患の根治的な治療として確立されているが、少子化の進む先進国において HLA 適合血縁ドナーが得られる確率は30%にすぎない。骨髄バンクにもドナーが見つからない、あるいはバンク登録から移植までに約半年を要するために最適な移植時期を逸することも多い。このように移植に適したドナーが見つからないような場合には、臍帯血移植がひとつの選択肢となりえるが、移植片拒絶の危険が高いことと、造血回復までに長期間を要することが問題となっている。一方、親子間ではA、B、DR座などの重要なHLA座はひとつかたまり(ハプロタイプ)として遺伝するため、A、B、DR座の各2座の合計6座のうち、少なくとも3座は適合していることになる。そこで、HLAが二座あるいは三座不適合であっても安全な同種造血幹細胞移植が可能となる方法が開発されれば、ほとんどの患者

が同種造血幹細胞移植療法の恩恵を受けることができるということになる。

本臨床試験は改正GCP(good clinical practice)に則って医師主導治験として行うことにより、より信頼性の高いデータを得るとともに、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらす。平成22年に登録終了、平成23年6月に観察期間を終了した。良好な成績が得られており、承認申請の準備を進めている。それまでに本研究班の自主臨床研究においてこの移植方法の安全性、有効性に関するエビデンスをさらに蓄積する。ウイルス特異的細胞傷害性T細胞のレパトアを同定することは将来の免疫療法の開発につながる。

#### E. 結論

本研究によってアレルツズマップを用いたHLA不適合移植法の利点、欠点を明確にすることができる。同時にHLA-WGの研究を推進し、HLA不適合移植を本当に必要とする患者層を同定し、ガイドラインを作成することを目標とする。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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, Tataru 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 S, 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.** 2014.
  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.

## 2. 学会発表

1. 齋藤桐子、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 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、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-齋藤桐子、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、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、齋藤桐子、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

G. 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

## 少量 ATG とステロイドを GVHD 予防に用いた HLA 半合致 RIST の多施設前方向試験 に関する研究

担当責任者 小川 啓恭 兵庫医科大学血液内科 主任教授

### 研究要旨

少量 ATG と steroid を GVHD 予防に用いる unmanipulated HLA 半合致ミニ移植を、多施設前方向試験の形で、第 I/II 相試験を行った。第 I 相試験の主要評価項目は、ドナー由来の生着であり、10 名を予定した。全員、ドナー由来の生着が得られたので、第 II 相試験に移った。第 II 相試験の主要評価項目は、100 日生存として、25 名の登録の予定であったが、1 名登録基準に合わず、24 名の登録となった。34 名を合わせて解析し、ドナー生着率は 97.1%、100 日生存は 88.2%であった。顆粒球および血小板の生着の中央値は、それぞれ、11 日と 17.5 日であった。重症の急性 GVHD および慢性 GVHD(extensive type)の発症率は、それぞれ、30.7%と 20%であった。移植 1 年時点での Transplant-related mortality は 26.5%であった。CR/CP 例、および non-CR 例の 1 年生存率は、それぞれ 62.5%と 42.3%であった。多変量解析では、移植前の病期が、唯一有意に再発を上昇させる因子として同定された ( $p=0.0424$ )。移植可能なドナーが timely に見いだされない場合には、少量 ATG と steroid を GVHD 予防に用いる HLA 半合致ミニ移植を考慮すべきである。

### A . 研究目的

HLA の半分だけ合っているドナー(HLA 半合致ドナー)は、ほぼ血縁内に見つかるので、このような HLA 半合致ドナーからの移植が安全に施行可能になると、同種移植においてドナーの問題が解消されることになる。この HLA 半合致移植の問題点は、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease=GVHD) である。1980 年代後半、海外の移植施設において HLA 適合同胞間移植の場合と同様の移植方法、すなわち骨髄破壊的前処置と GVHD 予防 (シクロスポリン + 短期メソトレキセート) を用いて、HLA 半合致移植が多数実施された。その結果は、HLA 血清 1 抗原不適合移植では HLA 適合移植とほぼ同等の長期生存が得られるのに対し、血清 2-3 抗原不適合移植では予後は不良であった。不成功に終わった主な原因は、高頻度(80-90%)に発症する重症 GVHD にあった。

これを克服するため、イタリアの Perugia 大学の Martelli らは、イスラエルの Reisner とともに、移植片から T 細胞を除去して移植する、T 細胞除去移植について、精力的に研究し、最終的に、大量の CD34 陽性細胞の輸注とともに、輸注 CD3(+) T 細胞数を、 $1.0 \times 10^4/\text{kg}$  患者体重まで下げることで、ドナー生着率 93.1%、急性 GVHD 発症率 8%、慢性 GVHD 発症率 7.1%

と優れた成績を得るに至った。一方、中国の北京大学の Dao-Pei Lu らは、抗ヒト T リンパ球抗体(ATG)を用いて、in vivo T cell purging を行うことで、T 細胞非除去 HLA 半合致移植を実施した。その結果、生着率 100%、急性 GVHD 40%、2 年での TRM 22%、再発率 18%であり、HLA 適合同胞ドナーからの移植に比べて、いずれのパラメーターでも有意差がなかったと報告した。さらに、最近になって、米国を中心に、移植直後に高容量 cyclophosphamide(Cy)を投与することで、免疫学的寛容に導入する、T 細胞非除去 HLA 半合致移植、すなわち post-transplant Cy 療法が盛んに行われるようになった。post-transplant Cy による HLA 半合致移植を複数臍帯血移植と比較する試験が行われた結果、post-transplant Cy と臍帯血の生着率は 96%と 94%、1 年生存率は 62%と 54%、急性 GVHD は 32%と 40%、1 年での TRM は 7%と 24%、1 年での再発率は 45%と 31%であり、両者はほぼ同等と考えられた。いずれの方法も、HLA 半合致移植において、ドナー生着と GVHD の克服という点において、成功を得ている。しかし、非寛解期例に対しては、再発が多く、依然 GVL 効果が高いという証拠は得られていない。

HLA 半合致移植に高い GVL 効果を期待する

には、GVL 反応を GVHD から分離する方法を考える必要がある。しかし、上述したドナーT細胞の量を、量的にコントロールするだけでは、GVL と GVH を分離することはできない。我々は、意図的に少量の ATG を用いることで、ドナーT細胞を残しつつ、steroid を用いることで、炎症性 cytokine の産生を抑制し、この低濃度 cytokine milieu 下、同種免疫反応を起こすことで、GVHD を伴わない GVL 効果の実現を目指せると考えている。

厚労省班研究として実施した、HLA 半合致ドナーからの RIST の多施設前方向試験の結果を報告する。

## B . 研究方法

### 1) 主要評価項目

第 1 相試験(10 人) : 移植後 35 日以内のドナー生着率

第 2 相試験(25 人) : 移植後 100 日時点での生存率

### 2) 副次的評価項目

- 急性 GVHD の頻度と重症度
- 慢性 GVHD の頻度と重症度
- 移植後 1 年時点での生存率など

### 3) 対象疾患 :

- 慢性骨髄性白血病 : 第 2 慢性期以降の慢性期、移行期、急性転化期、非慢性期再発で、芽球 30%未満
- 急性骨髄性白血病 : 第 2 寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能、非寛解期で、芽球 30%未満
- 急性リンパ性白血病 : 第 2 寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能、非寛解期で、芽球 30%未満
- 骨髄異形成症候群・骨髄異形成/増殖性疾患 : IPSS にて intermediate-II または high
- 悪性リンパ腫 :
  - 初回治療で PR に至らない症例
  - 第 1 再発後の第 1 種類目の救援療法で PR に至らない症例
  - 第 2 再発後の症例
  - 造血幹細胞移植後も寛解に至らない症例または再発例

### 4) 適格条件

- 年齢 : 登録時、35 歳以上 60 歳以下
- HLA-A, -B, -DR の血清型一致または GVH 方向 1 抗原以内不一致血縁ドナーを有しない
- 骨髄バンク(JMDP)において HLA-A, -B, -DR の血清型一致かつ遺伝子型で HLA-A, -B, -DRB1 の不一致が 1 座以内の非血縁ドナーを有さないか、病勢が強く早期の移

植が必要であると考えられる症例

iv. 血縁(兄弟、親または子)に HLA haplotype の一致した GVH 方向 HLA 血清 2. 3 抗原不適合ドナーを有する症例

v. Performance status が ECOG に基準で 0 または 1 の症例。

### 5) 移植前処置

- リン酸フルダラピン : 30 mg/m<sup>2</sup>/day, day -10 から day -5
- ブスルファン : 4 mg/kg/day, day -6 と day -5 の 2 日間に経口投与する
- 抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン : 2 mg/kg, day -4 から day -1
- シタラピン : 非寛解期症例で、芽球が 10% 以上 30%未満の場合に用いる。2 g/m<sup>2</sup>/day, day -10 から day -6

6) 造血幹細胞 : 末梢血幹細胞を用いる。

### 7) GVHD 予防 :

- タクロリムス : day -2 から、0.02 mg/kg で開始し、目標血中濃度は、day 0-20, 10-15 ng/ml; day 20-30, 8-12 ng/ml; day 30 以降、7-10 ng/ml
- メチルプレドニゾロン : 1 mg/kg/day で day 1 から開始。Day 15 以降、sIL-2R 値などを参考にして、週 20%のスピードで減量する。

## (倫理面への配慮)

「血縁者間 HLA 半合致ミニ移植(臨床第 I/II 相試験)」のプロトコールは、平成 17 年 10 月 18 日、兵庫医科大学の倫理委員会で承認を受けている。同様のプロトコールを、参加施設の倫理委員会で承認を受けた。患者とドナーから、書面による informed consent を得た後、試験は実施された。移植の前処置が開始されるまでであれば、いつでも患者の自由意思で撤回することが可能であった。また、試験結果が公表される際は、患者個人が特定できないように、匿名化がなされるなど、ヘルシンキ宣言に基づいて、試験は実施された。

## C . 研究結果

この臨床試験は、本邦の 5 施設が参加して、前方向試験の形で行われた。第 I 相試験の結果、10 例全例でドナー由来の生着を得たので、第 II 相試験に入った。第 II 相試験では、予定通り 25 例の登録がなされたが、内 1 例で、criteria に合わなかったため、除外され、第 II 相試験として 24 例が行われ、第 II 相の 10 例と合わせて、計 34 例の解析が行われた。最終的なドナー生着率は、97.1%(33/34)であった。顆粒球および血小板の生着の中央値は、それぞれ 11 日と 17.5 日であった。Day 100 での生存率は、88.2%であった。重症の急性 GVHD の発症率、

慢性 GVHD(extensive type)の発症率は、それぞれ、30.7%と20%であった。移植1年時点での Transplant-related mortality は26.5%であった。CR/CP 例、および non-CR 例の1年生存率は、それぞれ62.5%と42.3%であった。多変量解析では、移植前の病期が、唯一有意に再発を上昇させる因子として同定された(p=0.0424)。

#### D . 考察

少量 ATG と steroid を GVHD 予防に用いる HLA 半合致ミニ移植 regimen は、安定した高いドナー生着率が得られた。非寛解期症例が多かったにもかかわらず、100日生存率が、88.2%と高く、移植 regimen としての安全性が示された。ただ、不成功に終わった原因の多くは、再発であったことから、今後、前処置 regimen の強化が求められる。

#### E . 結論

移植可能なドナーが timely に見いださない場合には、少量 ATG と steroid を GVHD 予防に用いる HLA 半合致ミニ移植は、考慮すべき移植手段である。

#### F . 健康危険情報

本研究は、その多くは非寛解期症例を対象としていたが、通常に認められる移植後合併症以外に、特記すべき有害事象は観察されなかった。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

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.
- ##### 2. 学会発表
1. The 19 th European Hematology Association 2014.6.12-15, Milan, Italy. 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.
  2. 2015 BMT Tandem Tandem Meetings,

- 2015.2.11-15, 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.
3. 2015 BMT Tandem Meetings, 2015.2.11-15, 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.
4. 2015 BMT Tandem Meetings, 2015.2.11-15. 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.
5. 2015 BMT Tandem Meetings, 2015.2.11-15. 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.
6. 第 37 回日本造血細胞移植学会 2015.3.5-7, 神戸, Presidential symposium, 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
7. 第 37 回日本造血細胞移植学会 2015.3.5-7, 神戸, Workshop, 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
8. 第 37 回日本造血細胞移植学会 2015.3.5-7, 神戸, 口演, 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

**H .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**  
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

担当責任者 田中 淳司 東京女子医科大学血液内科 主任教授

### 研究要旨

再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植では、重症度、年齢、罹病期間、輸血量、HLA抗体の有無などが予後に影響するとされているが、血縁・非血縁バンクドナーの存在しない非血縁臍帯血移植における生着不全は再生不良性貧血において重要な問題である。Post Cyを用いる血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植は生着不全例に対して比較的早く準備ができ、効果が期待できる移植法である可能性が示唆された。

### A．研究目的

再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植では、重症度、年齢、罹病期間、輸血量、HLA抗体の有無などが予後に影響するとされている。本研究では当科における再生不良性貧血患者の臨床的特徴を解析し、移植成績を向上させるためにどのような移植前処置が有効であるのかを検討する事を目的とした。

### B．研究方法

再生不良性貧血患者の移植前のフェリチン値、HLA抗体の有無、ドナー、移植前処置と移植成績について解析するとともに、臍帯血移植後の生着不全に対してPost Cyを用いる血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植を施行し生着を得られた症例について報告する。

### C．研究結果

当科では、再生不良性貧血患者9人に、計10回の同種造血細胞移植が行われていた。年齢中央値33歳(20~65歳)、患者の年齢構成は20歳代3人、30歳代4人、60歳代2人であった。性別は男性3人、女性6人。発症から移植までの期間は中央値60.2カ月(6.9~587カ月)であり罹病期間の長い高齢者が多かった。移植前のフェリチン値は2,190ng/mL(19~62,258ng/mL)、総赤血球輸血が50単位を超える症例は

6例(最大約600単位)、HLA抗体陽性例は2例であった。ドナーはHLA一致同胞からの移植が6人、非血縁者骨髄移植が2人、1例で非血縁臍帯血移植と生着不全のためHLA半合致の血縁ドナーより移植が行われた。

前処置はcyclophosphamide (CY) 200mg/kg + total lymphoid irradiation (TLI) 5Gyが4例、CY + anti-thymocyte globulin (ATG) 1例、fludarabine (Flu) + CY ± ATG ± total body irradiation (TBI) 4例、fludarabine (Flu) + Mel + total body irradiation (TBI) が1例で用いられていた。非血縁臍帯血移植後の生着不全が1例あったが、その他の8例は中央値移植後20日(16~24日)で好中球の生着が確認された。

18歳時に他院で再生不良性貧血と診断され、2000年頃より輸血依存となった65歳女性は2013年6月HLA-C2座+DR1座が不適合の血清型5/8一致非血縁ドナーよりFlu+CY+ATG+TBI 2Gyを前処置として同種骨髄移植を行い移植後Day21で生着し、現在1年半を超え外来通院している。

最近経験した生着不全の症例は20歳の中国人女性。重症再生不良性貧血にATG+CyA療法を行うも無効。国内および中国のバンクにも至適ドナーが不在で、抗HLA抗体陽性、CyA脳症を有していた。このため、2014年11月Flu 30mg/m<sup>2</sup> x 5日間 + Mel 80mg/m<sup>2</sup> x 1日間 + TBI 4Gyを前処置として、非血縁間臍帯血移植を施行した。免疫抑制剤はFK506(脳症のため

PSL 1mg/kg に途中変更) + Short MTX を用いた。この際のドナーは血清学的には HLA-A, B, C 各一座不適合の 5/8 合致, DNA 型は DR のみ合致の 2/8 合致ドナーで、細胞数は患者体重あたり  $2.51 \times 10^7/\text{kg}$ , CD34  $0.51 \times 10^5/\text{kg}$  の臍帯血を移植した。しかし、生着不全となり初回移植後 Day 57 を 2 回目の Day0 として、HLA 半合致 (HLA 血清型 4/8 合致) の母親から Flu  $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$  日間 + CPA  $15\text{mg}/\text{kg} \times 2$  日間 + TBI 2Gy の前処置に、post CY  $50\text{g}/\text{kg} \times 2$  日間 + MMF  $15\text{mg}/\text{kg} \times 3/\text{日}$  + PSL 1 mg/kg の免疫抑制で末梢血幹細胞移植を行った。母親の HLA 型に対する抗 HLA 抗体を有してはいたが、1 回目の移植前より 2 回目の移植時には力価が低下して低 ~ 中力価になっていた。移植後 Day20 に好中球  $500/\mu\text{L}$  以上に回復し生着が得られた。

## D . 考察

当科における再生不良性貧血に対する移植の特徴として、罹病期間の長いことが挙げられる。中央値で約 5 年であるが、発症から 2 年以内の移植は 3 例にとどまり、最長は発症から約 49 年の症例があった。罹病期間の長い高齢者であっても Flu+CY+ATG+TBI 2Gy を前処置として同種骨髄移植を施行し生着が得られている。しかし輸血量の多さから抗 HLA 抗体を有する例も多く、血縁、非血縁バンクドナーの存在しない非血縁臍帯血移植における生着不全は再生不良性貧血において重要な問題である。

Clay らは再生不良性貧血 8 例(うち 4 例は同種移植後の生着不全)に対して Post Cy を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植を施行し 8 例中 6 例に生着が認められたと報告している。最近、我々も臍帯血移植後の生着不全に対して Post Cy を用いる血縁者間 HLA 半合致末梢血幹細胞移植を施行し生着を得られた症例を経験した。

## E . 結論

Post Cy を用いる血縁者間 HLA 半合致末梢血幹細胞移植は生着不全例に対して比較的早く準備ができ、効果が期待できる移植法である可能性が示唆された。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

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, 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. doi: 10.3324/haematol.2014.108712.

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,<sup>1</sup> 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. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.010.

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 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 Fukuda<sup>2</sup>, 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.

## 2. 学会発表

### 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、10、  
31-11、2：大阪

## 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

## ハプロ一致移植における骨髄由来培養間葉系幹細胞の有用性の検討

担当責任者 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

**研究要旨：**当科では、HLA ハプロ一致移植において、急性 GVHD や生着不全に対する間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cell: MSC）および難治性ウイルス感染に対するウイルス特異的 T 細胞(CTL)療法といったドナー由来細胞療法を併用することで合併症の克服を目指した研究をすすめている。2004 年 5 月から 2014 年 6 月までに当科で行った HLA ハプロ一致移植 27 例を後方視的に解析した。27 例中 5 例でステロイド抵抗性 GVHD を発症し、全例に抗体療法が投与され、うち 2 例に MSC が投与され有効であった。難治性 CMV 感染に対しウイルス特異的 CTL を 3 例に投与し、1 例に有効、1 例に無効で、1 例が末梢血中 CMV-DNA は消失したものの、その後 CMV 脳炎を発症し亡くなった。リツキシマブ抵抗性 CD20 陰性 EBV-PTLD1 例に対して EBV 特異的 CTL を投与し有効であった。HLA ハプロ一致移植において、ドナー由来ウイルス特異的 CTL、MSC 療法の併用は、より安全な移植に寄与すると考えられた。一方、一方、非寛解期急性白血病患者は 8 例中全例再発し、うち 4 例で白血病細胞表面に不一致 HLA 発現を消失していたため、このような患者群においては、別のアプローチが必要と考えられた。

### A．研究目的

名古屋大学小児科では、HLA ハプロ一致移植において、急性 GVHD や生着不全に対する間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cell: MSC）および難治性ウイルス感染に対するウイルス特異的 T 細胞(CTL)療法といったドナー由来細胞療法を併用することで合併症の克服を目指した研究をすすめている。

### B．研究方法

対象は 2004 年 5 月から 2014 年 6 月までに当科で行った HLA ハプロ一致移植 27 例を後方視的に解析した。年齢中央値は 9 歳(0-15 歳)、疾患は AML6 例、ALL6 例、aplastic anemia7 例、JMML2 例、CMML2 例、RAEB2 例、CAEBV1 例、LCH1 例で、うち 13 例が非寛解期白血病、移植後拒絶または好中球 0 で感染を伴う再生不良性貧血といった緊急移植として行われた。骨髄および末梢血幹細胞を併用し、GVHD 予防は FK506 および short term MTX、ヒト胸腺グロブリンを計 15mg/kg 投与した。ドナーが CMV または EBV が既感染で HLA-A2 または A24 を持つ場合には、同意を得て移植前に末梢血 50ml よりウイルス特異的 CTL を、また骨髄 30ml より牛胎児血清の代わりにヒト由来の血小板融解産物を用いて MSC を培養、凍結保存した。移植後リツキシマブ抵抗性

EBV-LPD または、抗ウイルス剤抵抗性 CMV 感染に対して、ウイルス特異的 CTL を初回量  $2 \times 10^5/\text{kg}$  より投与し、GVHD Grade 以上と診断され、methylprednisolone (mPSL) 2mg/kg/day 治療開始 3 日間で病態の悪化を認めるかまたは 1 週間の時点で Grade 以上の GVHD が不変である場合に、患者体重 1kg 当たり  $1 \times 10^6$  個の MSC を静脈内に投与した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、名大病院倫理審査委員会で審査、承認を受けている。

### C．研究結果

27 例全例で生着が得られ(中央値 20 日(14-29 日))、Day100 における死亡率は 0%であった。3 年無病生存率は、再生不良性貧血で 100%、寛解期急性白血病または慢性白血病で 57%であったが 8 例の非寛解期急性白血病患者は全例再発し、うち 4 例で白血病細胞表面に不一致 HLA 発現を消失していた。5 例でステロイド抵抗性 GVHD を発症したが、全例に抗体療法が、さらに 2 例に MSC が投与され、急性 GVHD による死亡はなかった。難治性 CMV 感染に対して特異的 CTL を 3 例に投与し、1 例に有効で、1 例が末梢血中 CMV-DNA は消失したものの、その後 CMV 脳炎を発症し、亡くなっ

た。リツキシマブ抵抗性 CD20 陰性 EBV-PTLD1 例に対して EBV 特異的 CTL を投与し有効であった。

#### D . 考察

ドナー由来細胞療法（ウイルス特異的 CTL、MSC）は安全に投与可能であり、一部の症例では有効であった。一方、非寛解期急性白血病患者は 8 例中全例再発し、うち 4 例で白血病細胞表面に不一致 HLA 発現を消失していたため、このような患者群においては、別のアプローチが必要と考えられた。

#### E . 結論

HLA ハプロ一致移植において、ドナー由来ウイルス特異的 CTL、MSC 療法の併用は、より安全な移植に寄与している。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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*. 2015 Feb;168(4):557-63.
- 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*. 2015 Feb;21(2):319-25.
- 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*. 2014 Aug;20(8):1145-1149.
- 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*. 2015;62:291-298.

- 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*. 2014 Dec;99 (12) : 1784 -1791.

##### 2. 学会発表

- 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. Apr. 9, 2014. Milano, Italia.
- 2) 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 11 日. 名古屋.
- 3) 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 31 日. 大阪.
- 4) 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 K I R 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. 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 2014 年 11 月 30 日. 岡山.

**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

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（業務項目）

## マウスモデルを使った HLA 不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討

担当責任者 前田 嘉信 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 講師

研究要旨 悪性疾患に対する根治的治療として同種造血幹細胞移植が行われているが、致死の合併症である移植片対宿主病（GVHD）は今日なお克服すべき課題である。GVHD は急性 GVHD と移植後期に発症する慢性 GVHD に大別される。急性 GVHD の基本的な発症メカニズムは次第に明らかとなってきたが、慢性 GVHD は病態の解明が遅れている。我々は、マウスモデルを用い、慢性 GVHD の発症時に IL-17 と IFN- $\gamma$  を同時に産生する Th17/Th1 細胞が特異的に出現することを明らかにし、Th17 細胞の亜型である alternative Th17 が慢性 GVHD に関与している可能性が示唆された。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いるが、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。その結果、p40 抗体を投与した群では、臨床的かつ病理組織学的に慢性 GVHD が有意に軽減された。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。

### A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、白血病などの悪性疾患に対する根治的治療として確立しているが、致死の合併症である移植片対宿主病（GVHD）は今日なお克服すべき課題である。GVHD は急性 GVHD と移植後期に発症する慢性 GVHD に大別される。慢性 GVHD は急性 GVHD と発症時期が異なるだけでなく、その病態も異なると考えられている。我々は、慢性 GVHD の発症に Th2 細胞だけでなく Th1 細胞と Th17 細胞も関与していることを明らかにしてきた。特に IL-17 と

IFN- $\gamma$  を同時に産生する Th17/Th1 細胞（alternative Th17）が特異的に出現しており、Th17 細胞の亜型である alternative Th17 が慢性 GVHD に関与する可能性が示唆された。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。また、その効果のメカニズムについても検討した。

### B. 研究方法

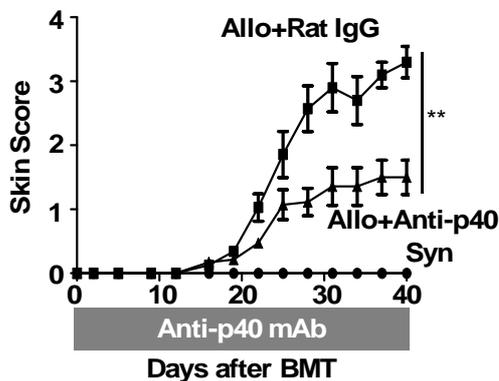
ドナーに B10.D2、ホストに BALB/c を使ったマウス慢性 GVHD モデルを作成した。骨髓幹

細胞 ( T 細胞除去した BM  $8 \times 10^6$  ) と 脾臓から採取した T 細胞 (  $2 \times 10^6$  ) を 5.8Gy 照射したマウスに移植。p40 抗体は 500 $\mu$ g を day0 から投与し、慢性 GVHD 発症が抑制されるかを検討した。慢性 GVHD は皮膚所見の臨床的 GVHD スコア、病理スコアにて評価し、Th 細胞への影響は、細胞内サイトカイン、および T-bet と ROR $\gamma$ t の発現を FACS にて解析した。

本実験計画は岡山大学実験動物実験委員会に承認済みである。すべての実験動物は動物愛護の観点から、計画的にできるだけ少ない個体数での実験とした。

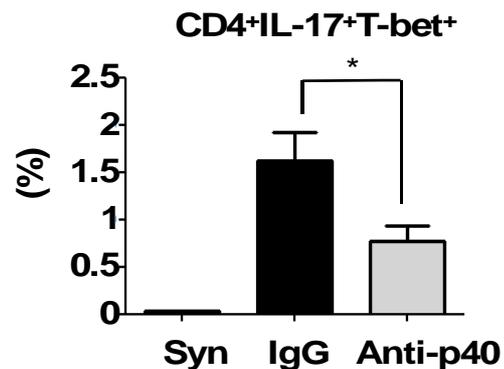
### C. 研究結果

p40 抗体を投与した群は、慢性 GVHD 発症が臨床的スコア、皮膚、唾液腺の病理スコアが有意に改善した。また、移植後 15 日目の慢性 GVHD が発症する時期からの投与でも軽減させることがわかり治療としての有効性が示唆された。



移植後 28 日目のドナー T 細胞を FACS にて解析した結果、Th1 細胞

の抑制とともに INF- $\gamma$ /IL-17 同時に産生細胞 ( alternative Th17 ) が有意に減少していた。一方、IL-17 単独陽性の細胞は減少しておらず、ROR $\gamma$ t も抑制されていなかった。一方、T-bet の発現は低



下、皮膚浸潤しているドナー細胞も IFN- $\gamma$  の産生が低下しており、alternative Th17 細胞が抑制されている所見を支持する結果であった。以上から p40 抗体により IL-12 および IL-23 を介した経路を遮断することにより慢性 GVHD が抑制されることが示唆された。

### D. 考察

p40 抗体により INF- $\gamma$ /IL-17 同時産生細胞 ( alternative Th17 ) が有意に減少しており、IL-17 単独陽性の classical Th17 細胞は減少していないことから、全ての Th17 細胞ではなく、subset を抑制することで慢性 GVHD が制御できる可能性が示唆された。IL-12 および IL-23 を介した経路が今後、慢性 GVHD の治療標的となり得ることが明らかとなった。

## E. 結論

p40 抗体により Th1 および alternative Th17 が抑制され、慢性 GVHD が改善した。今後、慢性 GVHD の治療薬としての効果が期待される。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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**. 2015 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):183-91.
- 3) Maeda Y, Pathogenesis of graft-versus-host disease: innate immunity amplifying acute alloimmune responses. **Int J Hematol**. 2013 ;98(3):293-9.

- 4) Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M. Chronic graft-versus-host disease: disease biology and novel therapeutic strategies. **Acta Med Okayama**. 2013;67(1): 1-8
  - 5) Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, Kadohisa S, Uryu H, Takeuchi K, Tanaka T, Yoshino T, Iwakura Y, and Tanimoto M. Synthetic Retinoid Am80 Ameliorates Chronic Graft-Versus-Host Disease by Downregulating Th1 and Th17 **Blood**. 119(1):285-95, 2012
- ### 2. 学会発表
- 1) Taiga Kuroi, Sachiyo Okamoto, Kyosuke Saeki, Yujin Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Hideaki Fujiwara, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto, Yoshinobu Maeda 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 December 5, 2014
  - 2) 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 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、実際のデータ解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に“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ず。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, 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, 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, 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

## 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、我々は骨髄破壊的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、骨髄破壊的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的前処置と移植後 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/m<sup>2</sup>)

<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/m<sup>2</sup>), 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。Day 100 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 (grade 2) 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 Fcα/μR-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．骨髓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の評価できる 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あり、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 人のみであり、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- 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<sup>+</sup> 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, 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 5<sup>th</sup> 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, 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, 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



様式第 19

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、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、 <u>神田善伸</u>	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關する後方視的検討	賀古真一、赤星佑、原田尚憲、中野裕史、龜田和明、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、 <u>神田善伸</u>	第37回日本造血細胞移植学会総会	2015年3月	国内
非血縁者間骨髓移植における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、 <u>神田善伸</u>	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ピルによる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、龜田和明、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、 <u>神田善伸</u>	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	2014	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

様式第 19

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, 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.	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

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「造血細胞移植における免疫応答解析」

機関名 東京女子医科大学

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
造血細胞移植の移植免疫学 -NK細胞の役割-	田中淳司	第76回日本血液学 会教育講演	2014.10.31	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
Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT.	Kobayashi R, <u>Tanaka J</u> , Hashino S, Ota S, Torimoto Y, Kakinoki Y, Yamamoto S, Kurosawa M, Hatakeyama N, Haseyama Y, Sakai H, Sato K, Fukuhara T.	Bone Marrow Transplant.	2014	国外
Epstein-barr virus-associated smooth muscle tumors after bone marrow transplantation.	Hayase E, Fujimoto K, Mitsushashi T, Hatanaka Y, Yoshida M, Takemura R, Iwasaki J, Shiratori S, Sugita J, Kondo T, <u>Tanaka J</u> , Imamura M, Matsuno Y, Teshima T.	Transplantation.	2014	国外
Bone Marrow Graft-versus-Host Disease: Evaluation of Its Clinical Impact on Disrupted Hematopoiesis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	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, <u>Tanaka J</u> , Imamura M, Teshima T.	Biol Blood Marrow Transplant.	2014	国外
Pre-transplant administration of imatinib for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	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, <u>Tanaka J</u> .	Blood	2014	国外
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.	Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Nakamae H, <u>Tanaka J</u> , Atsuta Y, Kanamori H.	Biol Blood Marrow Transplant.	2014	国外

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「ハプロー致移植における骨髓由来培養間葉系幹細胞の有用性の検討」

機関名 名古屋大学

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
Hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor for childhood aplastic anemia: HLA haploidentical family donor vs HLA mismatched unrelated donor	Takahashi Y.	40th Annual Meeting of the EBMT.	2014/4/9	国外
造血細胞移植後にみられる感染症に対する治療の進歩	高橋 義行	第117回日本小児科学会学会学術集会	2014/4/11	国内
Unmanipulated HLA haploidentical bone marrow transplantation combined with PBSC using high dose ATG	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.	第76回日本血液学会学術集会	2014/10/31	国内
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 K I R 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	高橋 義行	第56回日本小児血液・がん学会学術集会	2014/11/30	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
Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan.	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.	Br J Haematol	2015	国外
Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S.	Biol Blood Marrow Transplant	2015	国外

<p>Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation.</p>	<p>Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, <u>Takahashi Y</u>, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, Murata M.</p>	<p>Pediatr Blood Cancer</p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia.</p>	<p>Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, <u>Takahashi Y</u>, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S.</p>	<p>Biol Blood Marrow Transplant</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy.</p>	<p>Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, <u>Takahashi Y</u>, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S.</p>	<p>Haematologica</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「マウスモデルを使ったHLA不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討」

機関名 岡山大学病院 血液・腫瘍内科

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Host Tissue PD-1 Pathway Contribute To Murine Chronic Graft-Versus-Host Disease Via Th1+Th17+ Cells.	Takanori Yoshioka, Yusuke Meguri, Takeru Asano, Taro Masunari, Kumiko Kagawa, Koichi Nakase, <u>Yoshinobu Maeda</u> , Mitsune Tanimoto, Ken-ichi Matsuoka	American Society of Hematology 56th Annual Meeting, San Francisco	2014/12/5	国外
Use of Recombinant Thrombomodulin for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Ameliorate Disease Severity	Hideaki Fujiwara, <u>Yoshinobu Maeda</u> , Yasuhisa Sando, Makoto Nakamura, Katsuma Tani, Takanori Ishikawa, Hisakazu Nishimori, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto	American Society of Hematology 56th Annual Meeting, San Francisco	2014/12/5	国外
Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Chronic Graft Versus Host Disease Via Suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17-Producing Cells	Taiga Kuroi, Sachiyo Okamoto, Kyosuke Saeki, Yujin Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Hideaki Fujiwara, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto, <u>Yoshinobu Maeda</u>	American Society of Hematology 56th Annual Meeting, San Francisco	2014/12/5	国外
Host Immune Status Determines the Effects of Therapeutic Interleukin-2 Administration: Enhancement of GVL or Induction of Tolerance?	Yusuke Meguri, Takeru Asano, Takanori Yoshioka, Haruka Izumi, Yuriko Kishi, <u>Yoshinobu Maeda</u> , Mitsune Tanimoto, Ken-ichi Matsuoka	American Society of Hematology 56th Annual Meeting, San Francisco	2014/12/5	国外
Recombinant Thrombomodulin for the Treatment of Transplantation-Associated Coagulopathy after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Kazuyoshi Ishii, Shosaku Nomura, Tomoki Ito, Yuta Katayama, Taiichi Kyo, Shuichi Ota, Masanori Seki, Shigeru Chiba, <u>Yoshinobu Maeda</u> , Mitsune Tanimoto, Takayuki Ikezoe, Hideo Yagi, Yoji Ishida, Naohito Fujishima, Kenichi Sawada	American Society of Hematology 56th Annual Meeting, San Francisco	2014/12/5	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外 の別
Anti-IL-12/23 p40 antibody attenuates experimental chronic graft versus host disease via suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17-producing cells.	Okamoto S, Fujiwara H, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Yoshimura A, Tanimoto M, <u>Maeda Y.</u>	J Immunol	in press	国外
The 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, <u>Maeda Y</u> , Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Nakamae H, Kobayashi N, Mori T, Mori SI, Morishima Y, Atsuta Y, Kanda Y.	Biol Blood Marrow Transplant	in press	国外
Prognostic significance of pleural or pericardial effusion, and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan.	Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, Shimada K, Tomita A, Sasaki M, Takizawa J, Mitani K, Igarashi T, <u>Maeda Y</u> , Fukuhara N, Ishida F, Niitsu N, Ohmachi K, Takasaki H, Nakamura N, Kinoshita T, Nakamura S, Ogura M.	Haematologica	in press	国外
Programmed Death-1 Pathway in Host Tissues Ameliorates Th17/Th1-Mediated Experimental Chronic Graft-versus-Host Disease.	Fujiwara H, <u>Maeda Y</u> , Kobayashi K, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Chen L, Azuma M, Yagita H, Tanimoto M.	J Immunol	2014	国外
Changes in the clinical impact of high-risk HLA allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation	Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, <u>Maeda Y</u> , Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S.	Biol Blood Marrow Transplant	2014	国外
mTOR inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit chronic GVHD	Sugiyama H, <u>Maeda Y</u> , Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, and Tanimoto M	Biol Blood Marrow Transplant	2014	国外

様式第19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「生物統計的検討」

機関名 京都大学

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
特記すべき発表はなし				

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
Incorporating historical data in Bayesian phase I trial design: The Caucasian-to-Asian toxicity tolerability problem.	Takeda K, <u>Morita S</u> .	Therapeutic Innovation & Regulatory Science	in press	国外
Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation.	<u>Morita S</u> , Yamamoto H, Sugitani Y.	Stat Med	2014	国外
Exploring ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs.	Ogura T, <u>Morita S</u> , Yonemori K, Nonaka T, Urano T.	Therapeutic Innovation & Regulatory Science	2014	国外
A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies.	Kakizume T, <u>Morita S</u> .	Therapeutic Innovation & Regulatory Science	2014	国外
Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Advanced/Recurrent Gastric Cancer Trials: A Meta-Analysis.	Paoletti X, Oba K, Bang YJ, Bleiberg H, Boku N, Bouché O, Catalano P, Fuse N, Michiels S, Moehler M, <u>Morita S</u> , 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.	J Natl Cancer Inst	2013	国外

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名：一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター

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
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(口頭)	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	第37回日本造血細胞移植学会総会	2015	国内
UBMT or immediate UCBT for patients with high-risk AML in first complete remission.(口頭)	Yanada M, Kanda J, Ohtake S, Fukuda T, Miyawaki S, Miyamura K, Morishima Y, Kobayashi Y, <u>Atsuta Y</u> , Miyazaki Y, Kimura F, Ohnishi K, Takami A, Naoe T, Kanda Y. UBMT 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	国内
An allele mismatch has similar adverse impact in related HSCT compared with an antigen mismatch.(口頭)	Fuji S, Kanda J, Miyamura K, Kudo K, Hidaka M, Adachi S, Ichinohe T, <u>Atsuta Y</u> , Kanda Y.	第76回日本血液学会 学術集会	2014	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 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.	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, <u>Atsuta Y</u> , Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant.	2015	国外
Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation.	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, <u>Atsuta Y</u> , Kawa K, Koderu Y, Sasazuki T.	Blood.	2014	国外

Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission.	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, <u>Atsuta Y</u> , Kanda Y.	Blood Cancer J.	2014	国外
Comparison of cord blood transplantation with unrelated bone marrow transplantation in patients older than 50 years.	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, <u>Atsuta Y</u> , Okamoto SI.	Biol Blood Marrow Transplant.	2014	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, <u>Atsuta Y</u> , Kanda Y.	Blood Cancer J.	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, Kanda Y; HLA Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Bone Marrow Transplant.	2014	国外
Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan.	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, <u>Atsuta Y</u> , Suzuki R.	Clin Transplant.	2014	国外
Changes in the clinical impact of high-risk HLA allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation.	Kanda Y, Kanda J, <u>Atsuta Y</u> , 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
Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease.	<u>Atsuta Y</u> , 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.	Ann Oncol.	2014	国外

様式第19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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」

機関名 筑波大学医学医療系

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
骨髄内移植法を用いた臍帯血移植15例の検討	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	第37回日本造血幹細胞移植学会総会	2015年3月	国内
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	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	第36回日本造血幹細胞移植学会総会	2014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 length of cryopreservation and origin of cord blood units on hematologic recovery following cord blood transplantation	<u>Kurita N</u> , Frassoni F, Chiba S, Podes	Bone Marrow Transplant	in press	国外

様式第19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「a アレムツズマブを用いたHLA不適合移植の開発、 b レジストリーデータの統計解析」

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
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、ポスター	賀古真二、赤星佑、原田尚憲、中野裕史、亀田 和明、鶴飼知高、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

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
Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	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, <u>Kako S</u> , Tanihara A, Nishida J, Kanda Y.	International Journal of Infectious Diseases	2014.2	国外