

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

**平成 25 年度～平成 29 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究成果報告書概要**

- 1 学校法人名 兵庫医科大学                      2 大学名 兵庫医科大学
- 3 研究組織名 先端医学研究所 細胞移植部門
- 4 プロジェクト所在地 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
- 5 研究プロジェクト名 HLA 半合致移植と骨髄内骨髄移植を柱とする包括的細胞療法の確立  
を目指した研究

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
小川 啓恭	兵庫医科大学	主任教授

8 プロジェクト参加研究者数 9 名

9 該当審査区分 理工・情報      生物・医歯      人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
小川 啓恭	内科学主任教授	MHC 不適合移植の成立機序の研究	計画の立案と研究の総括
相馬 俊裕	内科学准教授	間葉系幹細胞の基礎的研究	間葉系幹細胞の採取と培養
池亀 和博	内科学講師	HLA 半合致移植の研究	臨床データの解析
岡田 昌也	内科学講師	骨髄内造血幹細胞移植の実施	臨床データの解析
玉置 広哉	内科学講師	MHC 半合致移植の基礎研究	マウスの移植モデルでの解析
海田 勝仁	内科学助教	HLA 半合致移植の研究	臨床データの解析
藤盛 好啓	輸血学准教授	制御性 T 細胞の臨床応用	制御性 T 細胞の FACS 解析
松山 知弘	先端医学研究所教授	制御性 T 細胞の臨床応用	GVHD のコントロール
後藤 章暢	先端医学研究所教授	遺伝子導入を用いた抗腫瘍免疫療法	抗腫瘍免疫療法の基礎的研究

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

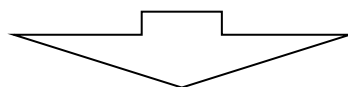
(共同研究機関等)			

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 年 月 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

HLA 半合致細胞移植(HLA が半分一致で、半分不一致のドナーから移植)療法と骨髄内骨髄移植療法を研究の柱に据え、当大学の細胞療法を発展させるとともに、包括的細胞療法の拠点を形成するためのプロジェクトである。HLA 半合致移植は、donor availability の向上、抗腫瘍効果の増大を目指しており、骨髄内骨髄移植は、移植ルートを改善することによって、1/10 程の少ない造血幹細胞数での移植が成立することを目指している。それに加えて、GVHD および生着不全の改善を目指して、制御性 T 細胞、間葉系幹細胞の利用をはかる。

(2) 研究組織

小川を研究代表者とし、総数9名。小川は、計画の立案と研究の総括を行う。HLA 半合致移植の臨床は、池亀和博(講師)、海田勝仁(助教)が、MHC 半合致移植の基礎研究は、井上貴之(助教)が、骨髄内骨髄移植の研究は、相馬俊裕(准教授)と岡田昌也(講師)が、間葉系幹細胞の研究は相馬俊裕が行っている。また、制御性 T 細胞の臨床研究は、藤盛好啓(教授)が、基礎研究は井上貴之が行っている。包括的な細胞療法の構築を目指して、先端医学研究所の松山知弘(教授)が脳梗塞モデルでの骨髄単核細胞を用いた細胞療法を中心に、また、同部門の後藤章暢(教授)は、前立腺癌に対する遺伝子治療を中心に臨床/基礎研究を行い、合わせて、包括的な細胞療法を目指している。

(3) 研究施設・設備等

先端医学研究所、細胞移植部門(71 m<sup>2</sup>)を中心に研究を実施している。ジェネティックアナライザーABI、リアルタイム PCR システム、マイクロプレートリーダー、微量高速遠心機が整備されている。また、本学には、in vivo imaging analyzer が設置されていて、in vivo で、対象となる細胞の局在、増殖などを、マウスを屠殺することなく、解析することが可能である。間葉系幹細胞は、当大学内の CPC を用い、臍帯から独自に作成しており、現在、臨床応用への最終段階に入っている。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

1) HLA 半合致移植の GVHD の biomarker の研究(\*34): HLA 半合致移植では、GVHD のコントロールが移植の成否を決定する。HLA 半合致移植を受けた患者で、GVHD を発症しなかった 38 人と GVHD を発症した 25 人について、可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) レベルをモニタリングし、急性 GVHD の発症を予測できるか否かと検討した。GVHD を発症しなかった患者の sIL-2R レベルは、 $< 740$  U/ml と低かった。一方、GVHD を発症した患者の sIL-2R レベルは、day 11 に中央値  $1,663$  U/ml と上昇し、その後、減少に転じた。多変量解析の結果、day 7 の sIL-2R  $> 810$  U/ml の患者は、有意に ( $p < 0.0101$ ) 重症 GVHD を発症することが判った。これらの結果より、day 7 の sIL-2R レベルが、HLA 半合致移植の GVHD の biomarker として、有用であることが判った。

2) HLA 半合致移植後の GVHD 発症の予測因子としての CD4(+)FOXP3(+)制御性 T 細胞 (Treg) の研究 (\*45) : 移植第 2 週の末梢血検体を用いた解析で、CD4(+)FOXP3(+)Treg/CD4(+)T 細胞比は、急性 GVHD を発症した患者では、発症しなかった患者に比べて、有意に低かった。この比の違いは、GVHD の発症前から認められた。この結果より、移植第 2 週における CD4(+)FOXP3(+)Treg/CD4(+)T 細胞比は、HLA 半合致移植における有用な GVHD 発症の予測因子であることが判った。

3) 移植前の腫瘍量が移植結果に及ぼす影響の研究(\*1): 当科が開発した、少量 ATG とステロイドを用いる HLA 半合致移植は、GVL 効果が高いため、非寛解期移植において、特に有用と考えている。しかし、非寛解期患者では、移植後の再発 risk が高く、合併症も生じやすいため、一般に治療成績が悪くなる。一方、非寛解期移植の難易度を規定する要因は、明らかにされていない。そこで、移植前の骨髄および末梢血の芽球%が移植結果に及ぼす影響を、日本造血細胞移植学会に登録された移植データ (TRUMP data) を用いて解析した。2001 年から 2011 年まで間に同種造血幹細胞移植 (HLA 適合血縁骨髄移植、HLA 適合血縁末梢血幹細胞移植、非血縁骨髄移植、臍帯血移植) がなされ、移植前の骨髄および末梢血芽球%が報告されている 929 例の急性骨髄性白血病を解析した。種々の多変量解析の結果から、移植前の腫瘍量は、以下の 3 つのグループに分けられることが判った: 1) BM blast  $\leq 20\%$  with the absence of PB blasts (level A), 2) BM blast  $\leq 20\%$  with the presence of PB blasts, or  $20\% < \text{BM blast} \leq 60\%$  (level B), or 3)  $60\% < \text{BM blast}$  (level C)。多変量解析の結果、移植前の腫瘍量が有意に生存に影響を与えることが判った。level A、level B および level C の 2 年生存率は、それぞれ 43.9%、29.1% および 20.3% であった。これらの結果から、同種移植の成績は、単に、寛解、非寛解という分け方だけでは不十分であり、非寛解移植では、移植前の腫瘍量を用いて解析することで、移植成績をより正確に予測できることが判った。

4) 間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell = MSC) を用いた GVHD 治療の研究: 現在、MSC を用いた重症 GVHD の治療は、テムセルが保険適応となっている。これは、米国人の骨髄由来の間葉系幹細胞である。培養に経費がかかり、極めて高価である。当科では、臍帯から MSC を取り出し、培養増幅し、重症 GVHD の治療に用いる研究を行っている。臍帯は、出産後廃棄されるものであり、廃物利用という側面とともに、入手しやすい、また培養増幅が容易であるという特徴がある。マウスの GVHD の系に、この MSC を用いたところ、有意に GVHD を軽減した。その後、兵庫医科大学に、細胞プロセッシングセンター (CPC) が平成 26 年 4 月 1 日より開設されたのに合わせ、ヒトでの応用に向けて、研究を進めた。現在、この MSC を重症 GVHD の治療に臨床応用を行うべく、準備を重ねている。プロトコールは本学の倫理審査委員会の承認が得られていて、再生医療等の安全性の確保等に関する法律

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

に合わせて国に申請を行い、承認を待っている状況である。

<優れた成果が上がった点>

1)HLA 半合致移植の臨床研究(\*26):当科が開発した、少量 ATG とステロイドを用いる HLA 半合致移植の臨床研究に関して、多施設共同で、前方向試験(第 I/II 相試験)を行った。非寛解期および再発 high risk の悪性血液疾患患者 34 人に対して、GVH 方向 2-3 抗原不適合のドナーから、末梢血幹細胞採取を行い、移植をした。fludarabine+busulfan+ATG(anti-thymocyte globulin)で前処置を行い、tacrolimus+methylprednisolone 1 mg/kg で GVHD 予防を行った。その結果、1 人を除いて全例で、ドナー生着が得られた。好中球および血小板の回復は、それぞれ 11 日と 17.5 日であった。grade II 以上の重症 GVHD の発症率は 30.7%であった。慢性 GVHD(extensive type)の発症率は 20%であった。14 人(41.2%)の患者で原病の再発が認められた。移植 1 年時点での移植関連死亡率は、26.5%であった。第 II 相試験の主要評価項目の移植 100 日の生存は、88.2%であった。移植時、完全寛解例および非寛解例の 1 年生存は、それぞれ、62.5%と 42.3%であった。その結果、この移植法の安全性および有効性を証明することができた。

2) HLA 半合致移植の基礎的研究:移植片から T 細胞を除去しないこの移植法において、致死的な GVHD が生じない機序を明らかにするため、MHC 半合致のマウスモデルを独自に構築した。現在まで、報告されているマウスの移植モデルは、1) 完全に MHC が合わない組み合わせのモデル、2) parent to F1 or F1 to parent モデル、3) minor 抗原不適合移植モデルであるが、これらは、通常、臨床で行われている、GVH/HVG 双方向に半合致であることを反映していない。したがって、我々は、GVH/HVG 双方向に半合致のマウスモデル(B6D2F1(H-2<sup>b/d</sup>)→B6C3F1(H-2<sup>b/k</sup>))を構築した。recipient に、全身放射線照射(TBI) 5 Gy or 13 Gy を照射し、donor より、T 細胞を除去した骨髓細胞と T 細胞源として、脾細胞を移植した。TBI 5 Gy、TBI 13 Gy は、それぞれ、ヒトでのミニ移植(RIST)、フル移植(MAST)に相当する。MAST 群は、全例 GVHD を発症し、移植後 70 日までに死亡した。一方、RIST 群は、軽い GVHD を発症するものの、全例 70 日以降まで生存した。GVHD の発症に関して、この両群で相違が生じる機序を解析した。その結果、移植前後において、host 由来の制御性 T 細胞(Treg)が、RIST 群で、MAST 群に比べて、有意に数多く残存し、それが host 由来の樹状細胞の数と活性化を抑制することで、GVHD を抑制していることが判った。これらの結果から、host 由来 Treg が、DC の negative regulator として、機能していることが判った(\*20)。

3)骨髓内臍帯血移植の臨床研究(\*2):通常の造血幹細胞移植では、移植片は患者の静脈内へ投与される。動物の移植モデルを用いた研究で、移植片を静脈内へ投与すると、ドナー幹細胞の 90%は、肺などの臓器に trap され、10%程度しか造血の場である骨髓に到達することはできないことが判明している。骨髓移植や末梢血幹細胞移植では、数多くの幹細胞を採取輸注できるため、この問題は、顕在化しない。しかし、臍帯血移植では、成人を対象とした場合、幹細胞数が少なく、これは、生着不全や生着しても、血球回復の遅延をもたらし、それが臍帯血移植の治療成績の低下につながっている。そこで、移植片を直接骨髓内へ投与することにより、この問題を解決できる可能性がある。骨髓内骨髓移植の有用性を検討するため、多施設前方向試験(第 I/II 相試験)を実施した。第 I 相試験(10 例)では、骨髓内に臍帯血を移植することの安全性を検討した。1 つの臍帯血 unit は、4 分割され、両側腸骨稜のそれぞれ 2 か所(合計 4 か所)に、分けて移植された。その結果、疼痛も軽微で、肺塞栓などの合併症もなく、安全に実施できることが判った。第 II 相試験(30 例)の主要評価項目は、移植後のドナー生着率であった。有用性については、第 I/II 相を合わせて、40 例の悪性血液疾

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

患患者の成績を解析した。ドナー生着は、86.8%で得られた。好中球および血小板の回復は、それぞれ 17.5 日と 44 日であった。II 度以上の重症 GVHD の発症率は、47.5%であった。慢性 GVHD(extensive type)の発症率は、3.0%と低かった。再発率および非再発死亡率は、それぞれ 30.4%と 28.0%であった。移植 3 年時点での生存率は 45.6%であった。これらの結果より、臍帯血を骨髓内へ移植することにより、良好な生着が得られることが示された。

4) HLA 半合致移植が、GVHD を伴うことなく、GVL 効果を示す機序の研究：上記に示した、マウスの MHC-haploidentical 移植モデルを用いて、GVL 効果を解析することを目的に、recipient 由来の白血病細胞株を樹立した。方法は、recipient の骨髓の造血幹細胞分画を濃縮し、白血病キメラ遺伝子 (MLL-AF9)をレトロウイルスベクターを用いて導入し、薬剤 selection を行った後、in vitro で培養することによって、レシピエント由来の白血病細胞株を得た。この細胞株を、13 Gy の全身放射線照射をかけた recipient mouse に移植すると、全てのマウスは白血病を発症し、死に至った。白血病細胞株と同時に、ドナーマウス由来の T 細胞除去骨髓細胞と、T 細胞源としての脾細胞を輸注すると、レシピエントマウスは、GVHD のため、70%は死亡したが、再発で死亡するマウスは存在しなかった。この系において、day -1 から day -5 まで、dexamethasone を腹腔内に投与し、移植前後の cytokine storm を抑えた時、GVHD 死亡は 15%程度に減少した。一方、再発死亡は 10%であった。これらの結果より、dexamethasone で移植前後の cytokine の発生を抑制することで、GVHD を抑制しつつ、GVL 効果を高めることができることが判った。現在、この機序を解析中である。

#### <課題となった点>

少量 ATG とステロイドを用いる HLA 半合致移植は、当科の移植成績および多施設前方向試験において、安全に施行可能であること、GVHD を抑制しても、強い GVL 効果が残ることが示された。これらの結果をさらに確認するため、多施設共同前方向で、さらに症例数を増やして、臨床研究を行う必要がある。

#### <自己評価の実施結果と対応状況>

HLA 半合致移植は GVL 効果が高いため、非寛解期症例に対して、実施されることが多い。このような残存腫瘍量の多い患者では、1) 化学療法の総量が多く、臓器障害の程度が高く、感染症を伴っている頻度も高い、2) 前処置や GVL 効果により、腫瘍崩壊が生じる時、大量の炎症性 cytokine が産生され、移植合併症を増大させる、3) 輸血回数が多く、iron overload が生じている。これらの要因が、非寛解期移植の成績を下げる要因として、働いている。したがって、HLA 半合致移植の治療成績を上げるためには、VOD 対策、高 cytokine 対策、除鉄療法など、多角的な approach が必要である。

#### <外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

2015 年 11 月に、第三者(評価委員会メンバー：大阪市立大学大学院 医学系研究科長 荒川哲男先生、神戸大学大学院医学系研究科 研究科長 片岡 徹先生、大阪大学大学院医学系研究科 研究科長 澤 芳樹先生、和歌山県立医科大学 医学研究科長 山上裕機先生、理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長 渡辺恭良先生)による評価がなされた。MHC 半合致移植のマウスモデルを使用した研究で、host 由来の Treg が、樹状細胞の制御を通じて、GVHD を制御していることが判り、major journal (Journal of Immunology)に accept されたことは高い評価を受けた。一方で、HLA 半合致移植において、重症 GVHD がなくても、高い GVL 効果の発現を起こることの機序をどのように明らか

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

にしていくのかという質問をいただいた。それに対して、上記のマウスモデルにおいて、recipient 由来の白血病細胞株を樹立することによって、GVL 効果を観察できる系を構築した。この系を用いて、予防的な steroid の投与が、GVHD を抑制するものも、GVL 効果を妨げないことが判り、現在、その機序の解析を行っている。

#### <研究期間終了後の展望>

HLA 半合致移植で、GVH と GVL が解離し、GVHD を抑えても、GVL 効果が残ることに関して、予防的 steroid の投与が大きな役割を果たしていることが判った。現在、その機序の一端が判り、近い内に論文化する予定である。一方、HLA 半合致移植の合併症対策は、GVHD を抑えるだけでは不十分であり、前述した、VOD 対策、高 cytokine 対策、除鉄対策など、患者の状況に応じて、強化することが重要であることが判った。

#### <研究成果の副次的効果>

HLA 半合致移植は、移植前の残存腫瘍量が多いため、GVHD と GVL を主とする approach だけでは不十分である。多くの症例の蓄積があり、これらの症例をデータ化することで、AI を用いた解析が可能になるかもしれない。このことで、将来、起こる再発、GVHD や合併症を、より正確に予測できるのではないかと考えている。これによって、同種移植は、やってみなければ結果が判らない治療から、予測可能な治療へと変貌する可能性がある。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) HLA 半合致移植 (2) GVHD (3) GVL 効果  
 (4) 制御性 T 細胞 (5) 樹状細胞 (6) 可能性 IL-2 受容体  
 (7) \_\_\_\_\_ (8) \_\_\_\_\_

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには \* を付すこと。

#### <雑誌論文>

1. \*Ogawa H, Ikegame K, Daimon T, Uchida N, Fukuda T, Kakihana K, Eto T, Ozawa Y, Kanamori H, Hidaka M, Iwato Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Kanda Y. Impact of pretransplant leukemic blast% in bone marrow and peripheral blood on transplantation outcomes of patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in non-CR. Bone Marrow Transplant, (レフェリー有り) in press.
2. \*Okada M, Tasaka T, Ikegame K, Aotsuka N, Kobayashi T, Najima Y, Matsuhashi Y, Wada H, Tokunaga H, Masuda S, Utsu Y, Yoshihara S, Kaida K, Daimon T, Ogawa H. A prospective multicenter phase II study of intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning. European Journal of Haematology, (レフェリー有り) in press.
3. Yanada M, Mori J, Aoki J, Harada K, Mizuno S, Uchida N, Kurosawa S, Toya T, Kanamori H, Ozawa Y, Ogawa H, Henzan H, Iwato K, Sakura T, Ota S, Fukuda

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

- T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Effect of cytogenetic risk status on outcomes for patients with acute myeloid leukemia undergoing various types of allogeneic hematopoietic cell transplantation: an analysis of 7812 patients. *Leuk Lymphoma*, (レフェリー有り) in press.
4. Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, Uchida N, Hidaka M, Nakamae H, Matsuoka K, Eto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Impact of a low CD34 dose on allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) in press.
  5. Harada K, Doki N, Aoki J, Mori J, Machida S, Masuko M, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Kanamori H, Ogawa H, Ota S, Ogawa K, Takahashi S, Kasai M, Maeda A, Nagafuji K, Kawakita T, Ichinohe T, Atsuta Y. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia harboring t(7;11)(p15;p15). *Haematologica*, (レフェリー有り) in press.
  6. Wakasugi T, Morishita S, Kaida K, Itani Y, Kodama N, Ikegame K, Ogawa H, Domen K. Impaired skeletal muscle oxygenation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with exercise capacity. *Support Care Cancer*, (レフェリー有り) in press.
  7. Morishita S, Wakasugi T, Tanaka T, Harada T, Kaida K, Ikegame K, Ogawa H, Domen K. Changes in Borg scale for resistance training and test of exercise tolerance in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive care in cancer*, (レフェリー有り) in press.
  8. Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Yoshihara K, Ishii S, Inoue T, Okada M, Tamaki H, Soma T, Kusunoki Y, Kojima H, Saji H, Ogawa H. Spousal hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, (レフェリー有り) 105(5): 646-657, 2017. 10.1007/s12185-016-2168-y
  9. Yamashita T, Ikegame K, Kojima H, Tanaka H, Kaida K, Inoue T, Ogawa H. Effective desensitization of donor-specific HLA antibodies using platelet transfusion bearing targeted HLA in a case of HLA-mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) 52(5): 794-796, 2017. May
  10. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Ikegame K, Ogawa H, Domen K. Relationship of physical activity with physical function and health-related quality of life in patients having undergone allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *European Journal of Cancer Care*, (レフェリー有り) 26(4), 2017. Jul

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

11. Murata M, Ikegame K, Morishita Y, Ogawa H, Kaida K, Nakamae H, Ikeda T, Nishida T, Inoue M, Eto T, Kubo K, Sakura T, Mori T, Uchida N, Ashida T, Matsushashi Y, Miyazaki Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Teshima T. Low-dose thymoglobulin as second-line treatment for steroid-resistant acute GVHD: an analysis of the JSHCT. Bone Marrow Transplant, (レフェリー有り) 52(2):252-257, 2017. Feb
12. Kanda J, Morishima Y, Terakura S, Wake A, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Onishi Y, Kanamori H, Aotsuka N, Ozawa Y, Ogawa H, Sakura T, Ohashi K, Ichinohe T, Kato K, Atsuta Y, Teshima T, Murata M. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after unrelated cord blood transplantation. Leukemia, (レフェリー有り) 31: 663-668, 2017.
13. Yamasaki S, Hirakawa A, Aoki J, Uchida N, Fukuda T, Ogawa H, Ohashi K, Kondo T, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in older patients with de novo acute myeloid leukemia. Annals of Hematology, (レフェリー有り) 96: 289-297, 2017.
14. Konuma T, Kondo T, Yamashita T, Uchida N, Fukuda T, Ozawa Y, Ohashi K, Ogawa H, Kato C, Takahashi S, Kanamori H, Eto T, Nakaseko C, Kohno A, Ichinohe T, Atsuta Y, Takami A, Yano S; Adult Acute Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia harboring trisomy 8. Annals of Hematology, (レフェリー有り) 96(3):469-478, 2017. Mar
15. Shigematsu A, Kako S, Mitsushashi K, Iwato K, Uchida N, Kanda Y, Fukuda T, Sawa M, Senoo Y, Ogawa H, Miyamura K, Takada S, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Mizuta S, Tanaka J. Allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia who had central nervous system involvement: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. International Journal of Hematology, (レフェリー有り) 105(6):805-811, 2017. June
16. Mori J, Yanada M, Uchida N, Fukuda T, Sakura T, Hidaka M, Watakabe-Inamoto K, Kanamori H, Ogawa H, Ichinohe T, Tanaka J, Atsuta Y, Yano S. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with abnormalities of the short arm of chromosome 17. Biology of Blood and Marrow Transplantation, (レフェリー有り) 23(8):1398-1404. 2017. Aug
17. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, Takano K, Kanamori H, Kondo T, Ueda Y, Mori T,



法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

- Hashimoto H, Ogawa H, Eto T, Ueki T, Miyamoto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Fukuda T. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, (レフェリー有り) 52(11): 1563-1570, 2017.
18. Terakura S, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, Wake A, Kanda J, Inamoto Y, Mizuta S, Yamaguchi T, Uchida N, Kouzai Y, Aotsuka N, Ogawa H, Kanamori H, Nishiwaki K, Miyakoshi S, Onizuka M, Amano I, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. Bone Marrow Transplantation, (レフェリー有り) 52(9): 1261-1267, 2017. Sep
19. Miyata Takeaki, Oyama Tsunehiro, Yoshimatsu Takashi, Hanae Higa, Kawano Daigo, Sekimura Atsushi, Yamashita Naoki, So Tetsuya, Gotoh Akinobu. The Clinical Significance of Cancer Stem Cell Markers ALDH1A1 and CD133 in Lung Adenocarcinoma. Anticancer Res. (レフェリー有り) 2017, 37:2541-2547.
20. \*Inoue T, Ikegame K, Kaida K, Okada M, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimori Y, Soma T, Ogawa H. Host Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells act as a negative regulator of dendritic cells in the peritransplantation period. Journal of Immunology, (レフェリー有り) 196: 469-483, 2016.
21. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, Hoshino A, Kanegane H, Morio T, Kaida K, Inoue T, Soma T, Tamaki H, Okada M, Ogawa H. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. Journal of Hematology and Oncology, (レフェリー有り) 9(1):9, 2016.
22. Kanda J, Ikegame K, Fuji S, Kurokawa M, Kanamori H, Fukuda T, Ohashi K, Ishikawa J, Ogawa H, Inoue M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Haploidentical and matched-sibling donor hematopoietic cell transplantation for patients with HLA-homozygous haplotypes. Biology of Blood and Marrow Transplantation, (レフェリー有り) 22: 2031-2037, 2016.
23. Kitamura K, Nishiyama T, Ishiyama K, Miyawaki S, Miyazaki K, Suzuki K, Masaie H, Okada M, Ogawa H, Imai K, Kiyoi H, Naoe T, Yokoyama Y, Chiba S, Hata T, Miyazaki Y, Hatta Y, Takeuchi J, Nannya Y, Kurokawa M, Ueda Y, Koga D, Sugiyama H, Takaku F. Clinical usefulness of WT1 mRNA expression in bone marrow detected by a new WT1 mRNA assay kit for monitoring acute myeloid leukemia: a comparison with expression of WT1 mRNA in peripheral blood. International Journal of Hematology, (レフェリー有り) 103(1): 53-62, 2016.
24. Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K,

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

- Ohashi K, Okumura H, Onizuka M, Maesako Y, Teshima T, Kobayashi N, Yasuo M, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, (レフェリー有り) 91(3): 302-307, 2016.
25. Nakagawa Y, Nagaya H, Miyata T, Wada Y, Oyama T, Gotoh A. Piperazine-based alpha-1 AR blocker, naftopidil, selectively suppresses malignant human bladder cells *via* induction of apoptosis. *Anticancer Res*. (レフェリー有り) 2016 Apr, 36(4):1563-1570.
26. \*Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, Daimon T, Shimizu H, Maeda Y, Ueda Y, Kaida K, Ishii S, Taniguchi K, Okada M, Tamaki H, Okumura H, Kaya H, Kurokawa T, Kodera Y, Taniguchi S, Kanda Y, Ogawa H. Unmanipulated haploidentical RIST using fludarabine, busulfan, low-dose ATG and steroid for patients in non-CR or at high risk of relapse: a prospective multicenter phase I/II study in Japan. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) 21: 1495-1505, 2015.
27. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K. Early-phase differences in health-related quality of life, psychological status, and physical function between human leucocyte antigen-haploidentical and other allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Eur J Oncol Nurs*, (レフェリー有り) 19(5): 443-450, 2015.
28. Morishita S, Kaida K, Aoki O, Yamauchi S, Wakasugi T, Ikegame K, Ogawa H, Domen K. Balance function in patients who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gait and posture*, (レフェリー有り) 42: 406-408, 2015.
29. Kato R, Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Taniguchi K, Inoue T, Ishii S, Nakata J, Fujioka T, Eguchi R, Soma T, Okada M, Ogawa H. Early detection of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes against cytomegalovirus antigenemia in human leucocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*, (レフェリー有り) 94: 1707-1715, 2015.
30. Eguchi R, Fujita Y, Tabata C, Ogawa H, Wakabayashi I, Nakano T, Fujimori Y. Inhibition of Src family kinases overcomes anoikis resistance induced by spheroid formation and facilitates cisplatin-induced apoptosis in human mesothelioma cells. *Oncol Rep*, (レフェリー有り) 34: 2305-2310, 2015.

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

31. Takano K, Fuji S, Uchida N, Ogawa H, Ohashi K, Eto T, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pretransplant diabetes mellitus is a risk factor for infection-related mortality, after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) 50: 553-558, 2015.
32. Matsuoka Y, Nakatsuka R, Sumide K, Kawamura H, Takahashi M, Fujioka T, Uemura Y, Asano H, Sasaki Y, Inoue M, Ogawa H, Takahashi T, Hino M, Sonoda Y. Prospectively isolated human bone marrow cell-derived MSCs support primitive human CD34-negative hematopoietic stem cells. *Stem Cells*, (レフェリー有り) 33: 1554-1565, 2015.
33. Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, Sakuma R, Lu S, Narita A, Kawahara M, Taguchi A, Matsuyama T. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. *Stem Cells*. (レフェリー有り) 2015 Jun;33(6):1962-74.
34. \*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*, (レフェリー有り) 99: 463-470, 2014.
35. 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*, (レフェリー有り) 323: 112-117, 2014.
36. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M. Risk factors and organ involvement of chronic graft-versus-host disease in Japan. *Bone Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) 49: 228-235, 2014.
37. 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*, (レフェリー有り) 49: 355-360, 2014.
38. Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K,

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

- 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, (レフェリー有り) 9: e88319, 2014.
39. 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, (レフェリー有り) 18: 396-399, 2014.
40. 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, (レフェリー有り) 20: 2029-2033, 2014.
41. 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. (レフェリー有り) 7: 4484-4488, 2014.
42. Konuma T, Ooi J, Uchida N, Ogawa H, Ohashi K, Kanamori H, Aotsuka N, Onishi Y, Yamaguchi H, Kozai Y, Nagamura-Inoue T, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kato S, Asano S, Takahashi S. Granulocyte colony-stimulating factor combined regimen in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. Haematologica, (レフェリー有り) 99: e264-268, 2014.
43. 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, (レフェリー有り) 4: 247, 2014.
44. Ikegame K, Kato R, Fujioka T, Okada M, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Inoue T, Taniguchi K, Tamaki H, Soma T, Ogawa H. Detection of donor-derived CMV-specific T cells in cerebrospinal fluid in a case of CMV meningoencephalitis after cord blood stem cell transplantation. International Journal of Hematology, (レフェリー有り) 97: 289-290, 2013.
45. \*Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Nakata J, Ishii S, Soma T, Okada M, Ogawa H. Frequency of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T-cells at early stages after HLA-mismatched

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

- allogeneic hematopoietic SCT predicts the incidence of acute GVHD. Bone Marrow Transplant, (レフェリー有り) 48: 859-864, 2013.
46. Morishita S, Kaida K, Setogawa K, Kajihara K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K. Safety and feasibility of physical therapy in cytopenic patients during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Eur J Cancer Care (Engl), (レフェリー有り) 22: 289-299, 2013.
47. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Yoshihara S, Taniguchi K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K. Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Psychooncology, (レフェリー有り) 22: 1159-1166, 2013.
48. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Sota K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K. Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. Support Care Cancer, (レフェリー有り) 21: 2161-2169, 2013.
49. Eguchi R, Kubo S, Ohta T, Kunimasa K, Okada M, Tamaki H, Kaji K, Wakabayashi I, Fujimori Y, Ogawa H. FK506 induces endothelial dysfunction through attenuation of Akt and ERK1/2 independently of calcineurin inhibition and the caspase pathway. Cellular Signalling, (レフェリー有り) 25: 1731-1738, 2013.
50. Kawakami M, Taniguchi K, Yoshihara S, Ishii S, Kaida K, Ikegame K, Okada M, Watanabe S, Nishina T, Hamada H, Nakagawa M, Ogawa H. Irreversible neurological defects in the lower extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine. American Journal of Hematology, (レフェリー有り) 88: 853-857, 2013.
51. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of Japan transplant outcome registry. Bone Marrow Transplant, (レフェリー有り) 48: 529-536, 2013.
52. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kanda Y. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. Biology of

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

Blood and Marrow Transplantation, (レフェリー有り) 19: 247-254, 2013.

53. Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*, (レフェリー有り) 54: 1450-1458, 2013.
54. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*, (レフェリー有り) 98: 814-822, 2013.
55. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Recent decrease in non-relapse mortality due to graft-versus-host disease and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) 48: 1198-1204. 2013.
56. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) 19: 1183-1189, 2013.
57. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, Taniguchi S, Kakihana K, Ogawa H, Miyamura K, Eto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, (レフェリー有り) 48: 1317-1323, 2013.
58. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Uchida N, Ogawa H, Ohnishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR-ligand incompatibility on clinical outcomes of

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

single umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. Blood Cancer Journal, (レフェリー有り) 3: e164, 2013.

59. Tsuji M, Ohshima M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T, Matsuyama T. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. Exp Neurol. (レフェリー有り) 2013;247:218-25.

#### <図書>

1. 岡田 昌也, 小川 啓恭. 白血病学(下)-最新の基礎、臨床研究 白血病の治療 総論 造血幹細胞移植(理論、方法) 同種造血幹細胞移植 HLA 半合致移植(解説/特集)日本臨床 (0047-1852)74 巻増刊 10 白血病学(下) Page61-65(2016.12)
2. 岡田 昌也. 日常診療で遭遇する難治性造血器腫瘍の話題とそのアプローチ 移植後再発例への治療戦略(解説/特集) 血液内科 (2185-582X)72 巻 5 号 Page642-646(2016.05)
3. 岡田 昌也, 小川 啓恭. 同種造血幹細胞移植の多様性:細胞ソースと血縁・非血縁 血縁者間 HLA ハプロ致移植 低用量 ATG+steroid を用いた血縁者間 HLA ハプロ致移植(解説/特集) 血液フロンティア (1344-6940)26 巻 5 号 Page683-687(2016.04)
4. 中込 隆之, 佐久間 理香, 松山 知弘. ニューロサイエンスの最新情報 脳虚血時の血管周皮細胞(ペリサイト)の役割. Clinical Neuroscience 細胞移植と神経再生 <月刊臨床神経科学>Vol.34 No.10, 中外医学社,2016 P1174~1175
5. 池亀和博 HLA 不適合移植後再発に対するリンパ球輸注療法は安全に実施できるか? EBM 血液疾患の治療 2015-2016 (中外医学社)
6. 池亀和博 血縁 HLA 半合致移植(ハプロ移植)の現状と今後 臨床血液, 特集号 56 巻 2 月号「血液分野の最新情報~バイオロジーを中心に 2015」(その 2) 2015 289-97
7. 池亀和博 血縁 HLA 半合致移植(ハプロ移植)の現状と今後 Rinsho Ketsueki. 2015 Mar;56(3):289-97.
8. 岡田昌也, 小川啓恭. 造血幹細胞 骨髓内臍帯血ミニ移植の臨床開発. Annual Review 血液 2013. 東京:中外医学社 2013;29-35(解説)

#### <学会発表>

1. 小川 啓恭. 非寛解期血液腫瘍に対する少量 ATG とステロイドを用いる HLA 半合致移植. 日本輸血・細胞治療学会. 2016.4. 京都

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

2. 池亀 和博. HLA 不一致移植. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 島根
3. 丸山 聡,松元 加奈,海田 勝仁,池亀 和博,寺本 昌弘,眞弓 あずさ,井上 貴之,吉原 哲,岡田 昌也,玉置 広哉,相馬 俊裕,藤盛 好啓,森田 邦彦,小川 啓恭. HLA 半合致移植における抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤の血中濃度モニタリングと GVHD 重症度の関係性. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 島根
4. 山下 鷹也,池亀 和博,小島 裕人,田中 秀則,海田 勝仁,井上 貴之,小川 啓恭. ドナー特異的 HLA 抗体(DSA)と対応する HLA 抗原を発現した血小板輸血で DSA を効果的に減弱した一例. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 島根
5. 眞弓 あずさ,池亀 和博,山下 鷹也,藤野 聡司,寺本 昌弘,丸山 聡,井上 貴之,海田 勝仁,玉置 広哉,相馬 俊裕,野呂瀬 和美,加藤 康幸,小川 啓恭. 同種造血幹細胞移植後に神経症状を呈し経過中に増悪した一例～トキソプラズマ症と中枢神経系 EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患～. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 島根
6. 寺本 昌弘,海田 勝仁,丸山 聡,眞弓 あずさ,井上 貴之,徳川 多津子,澤田 暁宏,池亀 和博,玉置 広哉,岡田 昌也,日笠 聡,相馬 俊裕,小川 啓恭. 急性 GVHD による重度肝機能障害に対し造血幹細胞と同一ドナーから生体肝移植を施行した急性骨髄性白血病の 1 例. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 島根
7. 森下 慎一郎,田中 隆史,若杉 樹史,曾田 幸一郎,原田 鉄也,海田 勝仁,池亀 和博,小川 啓恭,道免 和久. 造血幹細胞移植患者の移植前における筋力増強練習時の負荷量と自覚的運動強度について. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 島根
8. 森下 慎一郎,山内 真哉,若杉 樹史,海田 勝仁,池亀 和博,小川 啓恭,道免 和久. 造血幹細胞移植前後における 6 分間歩行テストの生理学的特徴について. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 島根
9. 山原 研一,浜田 彰子,黒田 将子,吉原 哲,吉原 享子,岡田 昌也,相馬 俊裕,小川 啓恭,藤盛 好啓. 羊膜由来間葉系幹細胞の再生医療等製品化と急性 GVHD 治療応用. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.3 松江
10. Ikegame K. Unmanipulated HLA haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members using steroid-containing GVHD prophylaxis for refractory hematological malignancies. The 20th Annual Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation, February 27 2016. Seoul.
11. Ikegame K. Risk analysis of Falls and skin lesions in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The 20th Annual Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation, February 27 2016. Seoul.



法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

12. Ogawa H. The 5th JSH International Symposium 2014 in Hamamatsu. Unmanipulated haploidentical RIST using a low dose of ATG and steroids for advanced stage of disease. 2014. 5 Hamamatsu
13. Ikegame K. 2nd International Conference on Hematology & Blood Disorders haploidentical transplantation and further. 2014.9 Baltimore
14. Ikegame K. Haploidentical transplantation and further Asian Workshop for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AWHSCT) 2014
15. Ikegame K. Spousal hematopoietic stem cell transplantation for post-transplant relapse/rejection. 2015 BMT Tandem Meetings. 2015.2 San Diego
16. Ikegame K. 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 haplotype: a retrospective analysis of the JSHCT HLA Working Group Study. 2015 BMT Tandem Meetings. 2015.2 San Diego
17. Ikegame K. 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 San Diego
18. 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 San Diego
19. 小川啓恭 Unmanipulated haploidentical RIST using a low dose of ATG and steroids for advanced stage of disease. 第 37 回日本造血細胞移植学会総会 会長シンポジウム 2015.3 神戸
20. 池亀和博. Based on haplo, beyond haplo. 第37回日本造血細胞移植学会総会 シンポジウム演者 2015.3 神戸
21. 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 回造血幹細胞移植学会総会 2015.3 神戸
22. Kaida K, Ikegame K, Ikemoto K, Murata R, Irie R, Yoshihara S, Ishii S, Okada

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

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 GVHD after HLA-haploidentical RIST. 第 76 回日本血液学会学術集会 2014.11 大阪

23.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. 2015.3 神戸

24.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総会. 2015.3 神戸

25.井上貴之, 池亀和博, 海田勝仁,岡田昌也,玉置広哉,相馬俊裕,小川啓恭. 樹状細胞の成熟はホスト由来制御性 T 細胞により抑制される:GVHD 発症における重要な役割について 2015.3 神戸

26.Ikegame K. HLA haploidentical transplantation and further. 18th APBMT Congress (Asia Pacific Blood Marrow Transplantation Group) 2013.11 Ho Chi Min VietNam

27 小川啓恭. 血液がん—最新のトピックス—.第 27 回日本臨床内科医学会 2013.10 神戸

#### <研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

年 2 回の骨髄移植合同班会議(厚生労働省)において、「移植前の芽球%が移植結果に及ぼす影響」「少量 ATG とステロイドを用いた HLA 半合致移植の成績」「host 由来 Foxp3+CD4+制御性 T 細胞は移植前後における樹状細胞の negative regulator である」など、関連する研究成果を発表した。

<これから実施する予定のもの>

これからも上記の班会議、学会などを通じて、研究成果を発表する予定である。

#### 14 その他の研究成果等

同種造血幹細胞移植は、その結果を予測し得ない治療法として、認識されてきた。しかし、今回の研究を通じて、再発や VOD、GVHD、TMA など、致命的となり得る合併症が科学的に追求可能であること、また、AI を用いる取り組みにより、解決される可能性があることなどが明らかになった。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

## 15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

## &lt;「選定時」に付された留意事項&gt;

「具体性はあるが、拠点形成という視点からのインパクトが弱いので留意すること」とありました。

## &lt;「選定時」に付された留意事項への対応&gt;

本学の CPC を中心に、血液疾患だけではなく、他領域の疾患に対する細胞療法を準備中であり、拠点形成に全力を傾けた。

## &lt;「中間評価時」に付された留意事項&gt;

MHC 半合致移植のマウスモデルを使用した研究で、host 由来 Treg が、樹状細胞の制御を通じて、GVHD の制御していることが判り、major journal (Journal of Immunology) に accept されたことは高い評価を受けた。一方で、HLA 半合致移植において、重症 GVHD がなくても、高い GVL 効果の発現を起こる事の機序をどのように明らかにしていくのかという質問をいただいた。

## &lt;「中間評価時」に付された留意事項への対応&gt;

上記のマウスモデルにおいて、recipient 由来の白血病細胞株を樹立することによって、GVL 効果を観察できる系を構築することで、対応した。その結果、予防的な steroid の投与が、GVHD を抑制するものも、GVL 効果を妨げないことが判り、現在、その機序の解析を行っている。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

## 16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 負 担	私 学 助 成	共同研 究機関 負担	受託 研究等	寄付金	その他( )	
平成 25 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	11,000		5,500			5,500	
平成 26 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	11,000		5,500			5,500	
平成 27 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	11,000		5,500			5,500	
平成 28 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	10,998		5,500			5,498	
平成 29 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	10,997		5,500			5,497	
総 額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	0	0	0	0	0	0	0
	研究費	54,995	0	27,500	0	0	27,495	0
総 計	54,995	0	27,500	0	0	27,495	0	

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

- 17 施設・装置・設備の整備状況（私学助成を受けたものはすべて記載してください。）  
《施設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）（千円）

施設名称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

\_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)				h			
				h			
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			

- 18 研究費の支出状況（千円）

年度	平成 25 年度		
小科目	支出額	積算内訳	
		主な用途	金額
教育研究経費支出			
消耗品費	9,755	実験用	9,755
光熱水費	0		0
通信運搬費	0		0
印刷製本費	0		0
旅費交通費	0		0
報酬・委託料	0		0
(その他)	1,245	実験図書資料	1,245
計	11,000		11,000
アルバイト関係支出			
人件費支出 (兼務職員)			
教育研究経費支出			
計	0		
設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品			
図書			
計	0		
研究スタッフ関係支出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

年 度	平成 26 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	10,489	実験用	10,489	マウス、実験試薬、抗体、実験器具、文房具
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	12	学会参加	12	交通費
報 酬・委 託 料	499	発表用	499	英文校正
( )				
計	11,000		11,000	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

年 度	平成 27 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	8,713	実験用	8,713	マウス、実験試薬、抗体、実験器具、文房具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	409		409	実験用
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	33	学会参加	33	交通費
報 酬・委 託 料	1,096	発表用	1,096	英文校正
( その他 )	749	実験図書資料	749	学術図書等
計	11,000		11,000	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

年 度	平成 28 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	9,896	消耗品	9,896	マウス、実験試薬、抗体、実験器具、文房具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	0		0	
報 酬・委 託 料	679	委託料	679	英文校正
( そ の 他 )	423	図書等	423	学術図書等
計	10,998		10,998	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

年 度	平成 29 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	9,153	消耗品	9,153	マウス、実験試薬、抗体、実験器具、文房具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	0		0	
報 酬・委 託 料	1,793	委託料	1,793	英文校正
( そ の 他 )	51	図書等	51	学術図書等
計	10,997		10,997	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			