

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08387

研究課題名（和文）ヒト急性GVHDにおける組織残存レシピエントT細胞の機能と臨床的意義の解明

研究課題名（英文）Elucidation of function and clinical significance of human acute GVHD tissue-infiltrating T cells

研究代表者

村田 誠（Murata, Makoto）

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：40378063

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：造血幹細胞移植後に急性GVHDを発症した患者からGVHD生検組織の提供を受け、それらの組織に浸潤しているT細胞などの免疫細胞について解析を行った。ある患者のGVHD皮膚生検組織から5つのT細胞クローンの分離に成功した。それらの細胞起源を解析したところ、4つのT細胞クローンはドナー由来だったが、GVHD皮膚浸潤T細胞全体の23%を占めるある1つの高頻度T細胞クローンはレシピエント由来だった。また、複数の症例において、GVHD一次治療開始前に高頻度だったT細胞クローンの多くは一次治療が無効に終わった後に縮小し、代わって一次治療前には認めなかった新たな高頻度T細胞クローンが増幅していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

得られた研究結果は、急性GVHDの発症にはドナーT細胞に加えてレシピエントT細胞も関与している可能性、そして急性GVHD一次治療開始時に組織に浸潤していたT細胞クローンとは異なる新たなT細胞クローンがGVHD組織に浸潤することによってそのGVHDは治療不応性となる可能性を示唆している。ヒトの移植後急性GVHD組織に浸潤するT細胞に焦点を当てた研究は極めて限られており、この研究成果はヒト急性GVHD発症メカニズムのさらなる解明に貢献すると考えられる。また、急性GVHDの新しい診断・予防・治療戦略の開発に資するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：To analyze the characteristics of immune cells in the acute GVHD tissues, we obtained GVHD biopsy tissues from patients who developed acute GVHD with written informed consent. Five T-cell clones were successfully isolated from a skin biopsy tissue of a patient with skin acute GVHD. STR-PCR analysis demonstrated that four T-cell clones were derived from donor. However, a T-cell clone which accounted for 23% of skin tissue-infiltrating T cells was derived from the recipient. We obtained more than one biopsy tissues from patients who developed refractory acute GVHD. Almost all of dominant T-cell clones in the tissues before the first-line GVHD treatment decreased, and new T-cell clones expanded in the tissues after the first-line GVHD treatment. These data suggest that the residual recipient T cells may contribute to develop acute GVHD and that the emergence of new T-cell clones during the first-line GVHD treatment may contribute to the refractoriness of GVHD to the first-line treatment.

研究分野：血液内科学

キーワード：造血幹細胞移植 移植片対宿主病 T細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などの難治性血液疾患に対する根治療法である。しかし急性移植片対宿主病 (GVHD) を合併すると、その後の非再発死亡率は 4 割超に達する (文献)。マウス GVHD モデルを用いた解析や T 細胞除去移植の成績などから、急性 GVHD はドナー T 細胞がレシピエント組織を傷害することにより発症すると理解されている。

ところが最近、ヒトの急性 GVHD 組織 (FFPE 標本) に浸潤している T 細胞を XY-FISH 法で解析したところ、GVHD 皮膚浸潤 T 細胞の約 4 割、GVHD 腸浸潤 T 細胞の約 1 割はレシピエント由来だったと報告された (文献)。確かに、皮膚 T 細胞性リンパ腫患者にアレムツズマブ (CD52 抗体) を投与しても、末梢血中の T 細胞は除去されるが、皮膚在住エフェクターメモリー T 細胞は除去されない (文献)。また、アロ抗原を組織で発現していないキメラマウスを用いた移植モデルにおいても、サイトカインストームによって GVHD 様の組織傷害が生じうる (文献)。以上より、組織残存レシピエント T 細胞が移植後に活性化し、急性 GVHD 発症に相加的もしくは相乗的な役割を果たす可能性が示唆される。

また、我々は先行研究で、ヒト急性 GVHD 組織浸潤 T 細胞について次世代シーケンサー (NGS) による網羅的 TCR 塩基配列決定を行った。その結果、ヒト急性 GVHD 組織浸潤 T 細胞のほぼ全ては、わずかに数種類の T 細胞クローンで構成されていることを明らかにしている (文献)。しかし、ヒト急性 GVHD 治療経過中の、GVHD 組織浸潤 T 細胞のクロナリティの変化や、レシピエント T 細胞/ドナー T 細胞比率の変化、T 細胞レパトアの偏りの強さの変化などについては、まだ十分明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトの急性 GVHD 組織に浸潤する T 細胞を中心とした免疫細胞の性質について、その細胞起源 (レシピエント由来かドナー由来か) も含めて明らかにする。また、複数回生検を行った症例の組織を用いて、GVHD 治療に伴う組織浸潤 T 細胞の変化を明らかにする。そして、これらの解析結果と臨床経過との関連を明らかにする。

ヒトの移植後急性 GVHD 組織に浸潤する T 細胞に焦点を当てた研究は極めて限られている。本研究は微小なヒト生検組織からの T 細胞クローニングや、精緻な細胞分離・培養を行う技術的特徴も備えている。その成果はヒト急性 GVHD 発症メカニズムのさらなる解明に貢献し、急性 GVHD の新しい診断・予防・治療戦略の開発に資するものと期待される。

3. 研究の方法

(1) 急性 GVHD 患者の血液および GVHD 組織からの免疫細胞の分離

急性 GVHD を発症した患者から、文書による同意を得た上で、末梢血および GVHD 生検組織の提供を受けた。

一部の患者からは、急性 GVHD の診断時と治療後 (二次治療開始前など) の 2 回、GVHD 組織の提供を受けた。

末梢血から Ficoll-Paque を用いて単核球を分離した。また、皮膚生検組織から Whole Skin Dissociation Kit を用いて浸潤細胞を回収し、Dead Cell Removal Kit を用いて死細胞を除去した上で、細胞を分離した。

(2) 分離した T 細胞などの免疫細胞の解析

GVHD 生検組織から分離した単核球を、限界希釈法 (96-well plate) により IL-2 加で培養することにより T 細胞のクローニングを行った。

それら T 細胞クローンから DNA を抽出し、short-tandem repeat (STR)-PCR 法により細胞起源 (レシピエント or ドナー) を決定した。

また、得られた組織浸潤細胞について種々の抗体を用いてフローサイトメトリ解析を行い、各細胞分画の性質を解析した。

GVHD 皮膚生検組織の一部を RNeasy 法で凍結保存した。後日解凍して RNA を抽出し、SMARTer RACE cDNA Kit を用いて TCR V_β cDNA を合成、NGS で得られた FASTQ 形式ファイルを用いて IMGT-HighV-QUEST で解析した。

さらに VDJtools を用いて各 T 細胞クローンの頻度や各 TRBV 割合を解析した。また、Simpson's diversity index などにより T 細胞レパトアの偏りの強さを解析した。

(3) 解析結果と移植後臨床経過との関連解析

上記で得られた解析結果と急性 GVHD の臨床経過との関連を解析した。

特に複数回 GVHD 組織を採取した症例については、急性 GVHD 治療前後の各 T 細胞クローンの偏りを比較し、組織に浸潤している高頻度 T 細胞クローンの入れ替わりなどを解析した。

得られた結果を学会等で公表した。

4. 研究成果

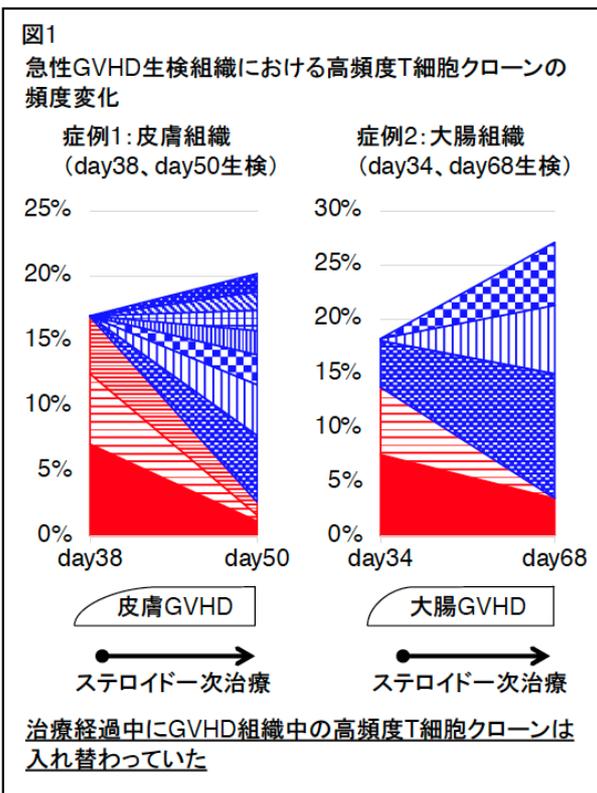
本研究では、ヒト急性 GVHD 組織に浸潤する T 細胞について、その細胞起源も含めて解析した。ある患者の移植後 12 日目の急性 GVHD 皮膚生検組織から T 細胞を分離し、限界希釈法により 5 つの T 細胞クローンの分離に成功した。そして STR-PCR 法を用いてそれぞれの細胞起源を解析した。するとその内 4 つの T 細胞クローンはドナー由来だったが、GVHD 皮膚浸潤 T 細胞全体の 23%を占めたある 1 つの高頻度 T 細胞クローンはレシピエント由来だった (表 1)。

移植後に急性 GVHD を発症しかつ一次治療に不応性となった複数の患者から、GVHD 一次治療前と一次治療後 (二次治療開始前) の 2 回、GVHD 皮膚生検組織の提供を受けた。そして、それら生検組織に浸潤する T 細胞の TCR-Vβ CDR3 塩基配列を NGS により網羅的に解析した。すると、同一患者の同じ皮膚組織にも関わらず、いずれの症例においても一次治療開始前に高頻度だった T 細胞クローンの多くは縮小し、代わって一次治療前には認めなかった新たな高頻度 T 細胞クローンが増幅していた。その代表例を下図に示す (図 1)。

表1
ある症例の急性GVHD皮膚組織 (day12生検)より分離した5つの T細胞クローンの細胞起源

T細胞クローン	細胞起源 (STR法)
11E8	ドナー
9F2	レシピエント
15D10	ドナー
17B6	ドナー
28D7	ドナー

頻度1位の11E8はドナー由来、2位の9F2はレシピエント由来、その他はドナー由来だった



これらの結果は、急性 GVHD の発症にはドナー T 細胞に加えてレシピエント T 細胞も関与している可能性、そして急性 GVHD 一次治療開始時に組織に浸潤していた T 細胞クローンとは異なる新たな T 細胞クローンが GVHD 組織に浸潤することによって、その GVHD は治療不応性となる可能性を示唆している (第 29 回日本組織適合性学会で発表)。

さらに、生検組織から Whole Skin Dissociation Kit を用いて浸潤細胞を分離し、Dead Cell Removal Kit を用いて死細胞を除去した上でサイトスピンを行い、標本を作成した。検鏡すると、分離細胞にはリンパ球のほか、単球・マクロファージ、好中球なども含まれていることを確認した。すなわち本法により組織中のさまざまな有核細胞が広く採取できていることを確認した。その上で、この方法を用いて各種免疫細胞の分離を繰り返し行ったが、得られた各細胞についてフローサイトメトリなどの解析を行うに十分な細胞数は得られず、詳細な解析には至らなかった。そこで現在、急性 GVHD 皮膚生検の病理組織標本を用いた空間トランスクリプトーム解析を計画している。GVHD 組織に浸潤する T 細胞、単球・マクロファージなどの性質を遺伝子発現の面から解析するとともに、性不一致ドナーからの移植においては Y 染色体遺伝子の発現を確認することで、細胞のキメラ状態 (ドナー由来/レシピエント由来の比) も解析する予定である。

< 引用文献 >

Murata M, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(8):1183-9.

Divito SJ, et al. Peripheral host T cells survive hematopoietic stem cell transplantation and promote graft-versus-host disease. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4624-36.

Clark RA, et al. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med.* 2012;4(117):117ra7.

Teshima T, et al. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med.* 2002;8(6):575-81.

Koyama D, Murata M, et al. Quantitative Assessment of T Cell Clonotypes in Human Acute Graft-versus-Host Disease Tissues. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):417-23.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Adachi Y, Sakai T, Terakura S, Shiina T, Suzuki S, Hamana H, Kishi H, Sasazuki T, Arase H, Hanajiri R, Goto T, Nishida T, Murata M, Kiyoi H.	4. 巻 115
2. 論文標題 Downregulation of HLA class II is associated with relapse after allogeneic stem cell transplantation and alters recognition by antigen-specific T cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 371-381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-021-03273-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu M, Takahashi D, Suzuki S, Shigenari A, Ito S, Miyata S, Satake M, Matsuhashi M, Kulski JK, Murata M, Azuma F, Shiina T.	4. 巻 99
2. 論文標題 A novel swab storage gel is superior to dry swab DNA collection, and enables long-range high resolution next generation sequencing HLA typing from buccal cell samples.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HLA	6. 最初と最後の頁 590-606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/tan.14611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimazu Y, Murata M, Kondo T, Minami Y, Tachibana T, Doki N, Uchida N, Ozawa Y, Yano S, Fukuda T, Kato J, Ara T, Eto T, Ishikawa J, Nakamae H, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T.	4. 巻 40
2. 論文標題 The new generation tyrosine kinase inhibitor improves the survival of chronic myeloid leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematol Oncol	6. 最初と最後の頁 442-456
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hon.3000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mizuno S, Takami A, Kawamura K, Shimomura Y, Arai Y, Konuma T, Ozawa Y, Sawa M, Ota S, Takahashi S, Anzai N, Hiramoto N, Onizuka M, Nakamae H, Tanaka M, Murata M, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Favorable Outcome with Conditioning Regimen of Flu/Bu4/Me1 in Acute Myeloid Leukemia Patients in Remission Undergoing Cord Blood Transplantation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplant Cell Ther	6. 最初と最後の頁 775.e1-775.e9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtct.2022.07.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori A, Matsuura T, Masuko M, Murata M, Tashiro H, Kako S, Satake A, Hagihara M, Ota S, Saito T, Kagawa K, Matsuo Y, Itonaga H, Uoshima N, Yamaguchi H, Naito K, Takahashi M, Fukuda T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Incidence and predictors of recurrent sick leave in survivors who returned to work after allogeneic hematopoietic cell transplantation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Cancer Surviv	6. 最初と最後の頁 781 - 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11764-022-01250-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki S, Morishima S, Murata M, Tanaka M, Shigenari A, Ito S, Kanga U, Kulski JK, Morishima Y, Shiina T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Sequence Variations Within HLA-G and HLA-F Genomic Segments at the Human Leukocyte Antigen Telomeric End Associated With Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 938206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.938206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Y, Takenaka K, Murata M, Shimazu Y, Tachibana T, Ozawa Y, Uchida N, Wakayama T, Doki N, Sugio Y, Tanaka M, Masuko M, Kobayashi H, Ino K, Ishikawa J, Nakamae H, Matsuoka KI, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Prognostic impact of complex karyotype on post-transplant outcomes of myelofibrosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematol Oncol	6. 最初と最後の頁 1076-1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.3058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goto T, Murata M, Nishida T, Terakura S, Kamoshita S, Ishikawa Y, Ushijima Y, Adachi Y, Suzuki S, Kato K, Hirakawa A, Nishiwaki S, Nishio N, Takahashi Y, Koderu Y, Matsushita T, Kiyoi H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Phase I clinical trial of intra-bone marrow cotransplantation of mesenchymal stem cells in cord blood transplantation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 542-553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.20-0381.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyao K, Terakura S, Ozawa Y, Sawa M, Kohno A, Kasahara S, Iida H, Ino K, Kusumoto S, Kasai M, Takami A, Kurahashi S, Kajiguchi T, Morishita T, Nishida T, Murata M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Comparison of Transplantation Outcomes after Foscarnet and Ganciclovir Administration as First-Line Anti-Cytomegalovirus Preemptive Therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 342.e1-342.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2020.12.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, Takahashi S, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 840-850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03097-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okuno S, Adachi Y, Terakura S, Julamanee J, Sakai T, Umemura K, Miyao K, Goto T, Murase A, Shimada K, Nishida T, Murata M, Kiyoi H.	4. 巻 206
2. 論文標題 Spacer Length Modification Facilitates Discrimination between Normal and Neoplastic Cells and Provides Clinically Relevant CD37 CAR T Cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2862-2874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000768.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi Y, Kimura SI, Inamoto Y, Seo S, Muranushi H, Shimizu H, Ozawa Y, Tanaka M, Uchida N, Kanda Y, Katayama Y, Shiratori S, Ota S, Matsuoka KI, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Terakura S, Nakasone H.	4. 巻 73
2. 論文標題 Effect of Cytomegalovirus Reactivation With or Without Acute Graft-Versus-Host Disease on the Risk of Nonrelapse Mortality.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 e620-e628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciaa1871.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murata M, Terakura S, Wake A, Miyao K, Ikegame K, Uchida N, Kataoka K, Miyamoto T, Onizuka M, Eto T, Doki N, Ota S, Sato M, Hashii Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Okamoto S, Teshima T.	4. 巻 56
2. 論文標題 Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 2355-2366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-021-01304-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2737-2746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2021.1929958.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuji S, Hakoda A, Kanda J, Murata M, Terakura S, Inamoto Y, Uchida N, Toya T, Eto T, Nakamae H, Ikegame K, Tanaka M, Kawakita T, Kondo T, Miyamoto T, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Atsuta Y, Shintani A, Morishima S.	4. 巻 56
2. 論文標題 Impact of HLA disparity on the risk of overall mortality in patients with grade II-IV acute GVHD on behalf of the HLA Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 2990-2996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-021-01443-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto N, Yamazaki H, Nakamura Y, Uchida N, Murata M, Kondo T, Yoshioka S, Eto T, Nishikawa A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Onishi Y, Suzuki R, Mori T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Total body irradiation-containing conditioning regimens without antithymocyte globulin in adults with aplastic anemia undergoing umbilical cord blood transplantation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 165-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-021-04664-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi Y, Kimura SI, Tada Y, Matsukawa T, Tamaki M, Doki N, Uchida N, Tanaka M, Nakamae H, Kuriyama T, Matsuoka KI, Ikeda T, Kimura T, Fukuda T, Kanda Y, Atsuta Y, Murata M, Terakura S, Nakasone H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Cytomegalovirus gastroenteritis in patients with acute graft-versus-host disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 574-584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021005885.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyao K, Kuwatsuka Y, Murata M, Nagafuji K, Teshima T, Takeuchi Y, Shiratori S, Najima Y, Uchida N, Tanaka M, Sawa M, Ota S, Fukuda T, Ozawa Y, Kako S, Kawakita T, Ara T, Tanaka J, Kanda Y, Atsuta Y, Kanda J, Terakura S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Antithymocyte Globulin Potentially Could Overcome an Adverse Effect of Acute Graft-versus-Host Disease in Matched-Related Peripheral Blood Stem Cell Transplantation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 153.e1-153.e11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2021.12.009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murata M, Teshima T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease Using Commercial Mesenchymal Stem Cell Products.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 724380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.724380.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakamatsu M, Murata M, Kanda J, Fukushima K, Fukuda T, Najima Y, Katayama Y, Ozawa Y, Tanaka M, Kanda Y, Eto T, Takada S, Kako S, Uchida N, Kawakita T, Hashii Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Terakura S, the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	4. 巻 117
2. 論文標題 Different effects of thymoglobulin on acute leukemia with pre-transplant residual blasts in HLA mismatch transplantation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 889 ~ 899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03563-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi E, Terakura S, Fujigaki H, Okamoto A, Miyao K, Sawa M, Morishita T, Goto T, Ozawa Y, Nishida T, Fukushima N, Ozeki K, Hanajiri R, Saito K, Murata M, Tomita A, Kiyoi H.	4. 巻 118
2. 論文標題 Antibody response after third dose of COVID-19 mRNA vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients is comparable to that in healthy counterparts.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 462 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03648-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimomura Y, Kitamura T, Murata M, Matsuo K, Ito Y, Ichinohe T, Hashii Y, Goto H, Kato K, Ishimaru F, Sato A, Onizuka M, Yanagisawa A, Ohbiki M, Tabuchi K, Atsuta Y, Fukuda T, Kanda J, Terakura S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Impact of Center Volume on Chronic Graft Versus Host Disease in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplantation.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 326.e1 ~ 326.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2024.01.056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai K, Takeuchi Y, Terakura S, Okuno S, Adachi Y, Osaki M, Umemura K, Hanajiri R, Shimada K, Murata M, Kiyoi H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Dual CAR-T Cells Targeting CD19 and CD37 Are Effective in Target Antigen Loss B-cell Tumor Models.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 381 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-23-0408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 村田 誠.
2. 発表標題 造血幹細胞移植における間葉系幹細胞の臨床応用
3. 学会等名 第29回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 誠.
2. 発表標題 日本におけるGVHD治療の現状
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 誠.
2. 発表標題 急性GVHDに対するMSC治療
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 誠, 岩田 哲, 竹内 裕貴, 吉山 聡一, 鈴木奈瑠子, 佐合 健, 古川 勝也, 中島 麻梨絵, 葉名尻 良, 牛島 洋子, 島田 和之, 石川 裕一, 寺倉 精太郎, 長井 りさ, 古村 恵理, 松下 正, 清井 仁.
2. 発表標題 CD19 CAR-T細胞療法のための白血球アフェレーシス
3. 学会等名 第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田 裕史, 宮尾 康太郎, 小野 孝明, 楠本 茂, 兼村 信宏, 尾関 和貴, 小島 由美, 梶口 智弘, 内藤 健助, 内野かおり, 寺倉精太郎, 岡本 晃直, 富田 章裕, 森下 喬允, 小澤 幸泰, 今橋 伸彦, 飯田 浩充, 井本 直人, 倉橋 信悟, 生駒 良和, 笠原 千嗣, 稲垣 裕一郎, 澤 正史, 西田 徹也, 村田 誠.
2. 発表標題 初発重症再生不良性貧血に対する免疫抑制療法におけるエルトロンボパグ併用の有用性
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤 彩子, 山口 拓洋, 森 文子, 松浦 朋子, 増子 正義, 村田 誠, 田代 晴子, 賀古 真一, 佐竹 敦志, 萩原 真紀, 太田 秀一, 齋藤 健, 賀川 久美子, 衛藤 徹也, 澤山 靖, 魚嶋 伸彦, 山口 博樹, 内藤 健助, 高橋 都, 福田 隆浩.
2. 発表標題 同種造血幹細胞移植後の就労に関する実態調査 - 移植後復職後の再就職に関する検討 -
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 信博, 葉名尻 良, 石川 裕一, 村田 誠, 片岡 伸介, 谷口 理恵子, 成田 敦, 村松 秀城, 高橋 義行.
2. 発表標題 ALLに対するpiggyBacトランスポゾン遺伝子改変CD19CAR-T細胞療法の臨床第1相試験
3. 学会等名 第14回日本血液疾患免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内 裕貴, 今井 奏衣, 寺倉 精太郎, 尾崎 正英, 安達 慶高, 奥野 真吾, 葉名尻 良, 村田 誠, 清井 仁.
2. 発表標題 CD19およびCD37を標的とするdual CAR-T細胞療法の開発
3. 学会等名 第14回日本血液疾患免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎 正英, 寺倉 精太郎, 砂川 真輝, 國料 俊男, 西田 徹也, 村田 誠, 清井 仁.
2. 発表標題 Eva1発現固形癌に対しての新規CAR-T細胞療法
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安達 慶高, 奥野真吾, 寺倉精太郎, Jakrawadee Julamane, 堺 寿保, 宮尾康太郎, 村瀬 篤史, 尾崎 正英, 今井 奏衣, 梅村 晃史, 葉名尻 良, 島田 和之, 西田徹也, 村田 誠, 清井 仁.
2. 発表標題 CD37CAR-T細胞のスペーサーの長さを微調整することで最適なシグナルを得ることができる
3. 学会等名 第13回日本血液疾患免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 誠.
2. 発表標題 ヒト急性GVHD組織におけるT細胞応答
3. 学会等名 第29回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishio N, Hanajiri R, Ishikawa Y, Terakura S, Nishida T, Murata M, Hamada M, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y.
2. 発表標題 Phase I study of piggyBac transposon mediated CD19: CAR-T therapy for acute lymphoblastic leukemia
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安達 慶高, 寺倉 精太郎, 奥野 友介, 佐藤 好隆, 尾崎 正英, 今井 奏衣, 梅村 晃史, 堺 寿保, 葉名尻 良, 西田 徹也, 村田 誠, 清井 仁.
2. 発表標題 The optimal signal can be obtained by fine-tuning the spacer length of CD37CAR-T cells
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安達 慶高, 寺倉 精太郎, 奥野 友介, 佐藤 好隆, 尾崎 正英, 今井 奏衣, 梅村 晃史, 堺 寿保, 葉名尻 良, 西田 徹也, 村田 誠, 清井 仁.
2. 発表標題 Genome-wide CRISPR-Cas9 screening to identify the genes regulating human CAR-T cells proliferation
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akahoshi Y, Kimura S-I, Tada Y, Matsukawa T, Tamaki M, Doki N, Uchida N, Tanaka M, Nakamae H, Kuriyama T, Matsuoka K-I, Ikeda T, Kimura T, Fukuda T, Kanda Y, Atsuta Y, Murata M, Terakura S, Nakasone H.
2. 発表標題 Cytomegalovirus Gastroenteritis in Patients with Acute Graft-Versus-Host Disease
3. 学会等名 The 63rd annual meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishio N, Hanajiri R, Ishikawa Y, Murata M, Taniguchi R, Hamada M, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y.
2. 発表標題 A Phase I Study of CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cells Generated By the PiggyBac Transposon Vector for Acute Lymphoblastic Leukemia
3. 学会等名 The 63rd annual meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 誠.
2. 発表標題 造血幹細胞移植の現状と課題
3. 学会等名 第68回日本内科学会近畿支部生涯教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部和樹, 藤城 綾, 岩佐磨佐紀, 永井詩穂, 浅井 愛, 西村理恵, 南口仁志, 村田 誠.
2. 発表標題 MSC投与が有効だった再燃型の腸管急性GVHD
3. 学会等名 第46回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 下村良充, 北村哲久, 村田 誠, 松尾恵太郎, 伊藤ゆり, 一戸辰夫, 橋井佳子, 後藤秀樹, 加藤光次, 石丸文彦, 佐藤 篤, 鬼塚真仁, 柳澤昌実, 大引真理恵, 田淵 健, 熱田由子, 福田隆浩, 諫田淳也, 寺倉精太郎.
2. 発表標題 慢性移植片対宿主病に対する施設容量の影響
3. 学会等名 第46回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Furuya A, Kitamura K, Nishimura R, Murata M.
2. 発表標題 Efficacy of early reduction of venetoclax in venetoclax/azacytidine therapy
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ashimoto T, Iwasa M, Abe K, Nagai S, Fujishiro A, Nishimura R, Minamiguchi H, Murata M.
2. 発表標題 PD-1 blockade followed by autologous PBSCT for refractory Hodgkin lymphoma: two case report
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miyao K, Murata M, Nishida T, Ozawa Y, Uchida N, Fukuda T, Doki N, Eto T, Kawakita T, Ishimaru F, Atsuta Y, Kanda J, Terakura S.
2. 発表標題 Association between early anti-cytomegalovirus early therapy and the incidence of chronic GVHD
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Terakura S, Yokota H, Kuwano S, Adachi Y, Imai K, Jakrawadee J, Hanajiri R, Murata M, Kiyoi H.
2. 発表標題 Molecular mechanism of CD19CAR-T with CD79A/CD40 co-stimulatory domain
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森島聡子, 椎名 隆, 森島泰雄, 東 史啓, 村田 誠.
2. 発表標題 非血縁者間造血細胞移植におけるHLA発現量と移植成績との関連
3. 学会等名 第31回 日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木進悟, 伊藤さやか, 重成敦子, 田中正史, Jerzy K. Kulski, 村田 誠, 森島聡子, 森島泰雄, 椎名 隆.
2. 発表標題 HLA-Fゲノム領域における新規急性GVHD感受性多型の探索
3. 学会等名 第31回 日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩佐磨佐紀, 阿部和樹, 永井詩穂, 浅井 愛, 藤城 綾, 西村理恵, 南口仁志, 村田 誠.
2. 発表標題 難治性ホジキンリンパ腫に対してベムプロリズマブによる治療を行った2症例
3. 学会等名 第15回 日本血液疾患免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西山理久哉, 岩佐磨佐紀, 阿部和樹, 永井詩穂, 浅井 愛, 藤城 綾, 西村理恵, 南口仁志, 村田 誠.
2. 発表標題 パイクロットによる止血療法を実施した後天性血友病
3. 学会等名 第119回近畿血液学地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井筒雅大, 内林佐知子, 茂籠弘子, 湯本浩史, 南口仁志, 村田 誠.
2. 発表標題 赤血球製剤の有効期限延長による製剤廃棄率の減少
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福永 諒, 岩佐 磨佐紀, 阿部 和樹, 藤城 綾, 西村 理恵, 南口 仁志, 村田 誠.
2. 発表標題 A-CHP療法を導入した成人T細胞性白血病リンパ腫の一例
3. 学会等名 第118回近畿血液学地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kanaya M, Hashimoto D, Morishima Y, Arima N, Hirayama M, Murata M, Uchida N, Tanaka M, Uehara Y, Miyakoshi S, Ishiwata K, Onizuka M, Takahashi S, Kobayashi H, Sawa M, Kato K, Ishimaru F, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S.
2. 発表標題 The HLA-B Leader MM Genotype Has a Negative Impact on Outcomes in HLA-B One Antigen Mismatched and HLA-B Matched Cord Blood Transplantation without Anti-Thymocyte Globulin: Analysis of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Terakura S, Hirano S, Yokota H, Kuwano S, Osaki M, Adachi Y, Imai K, Julamanee J, Hanajiri R, Murata M, Kiyoi H.
2. 発表標題 Analysis of Metabolic Mechanism of CD19CAR-T with CD79A/CD40 Co-Stimulatory Domain Based on Comparison with Established CAR-T
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------