血縁HLA不適合移植におけるGVHD制御の現状と展望

池亀和博

兵庫医科大学血液内科

HLA不適合移植（ハプロ移植）は、そのレジメンによって移植の様相は異なってくる。まず海外のハプロ移植として、1) in vitroでのT細胞除去、2) high dose ATG、3) post-transplant cyclophosphamideを紹介する。報告によればGVHDは十分にコントロールされ、今後一般臨床として普及することが期待される一方、GVL効果は未知数であり、主たる適応は寛解期の疾患である。一方本邦では、非寛解期や移植後再発に対して、ハプロ移植に期待する傾向がある。我々が行っているステロイドを用いたハプロ移植もその一つであり、最近ではケモカイン阻害をrationaleとしている。またハプロ移植ではGVHDが重篤化しやすいため、様々なGVHD治療を試みる機会が多い。本稿ではサイモグロブリン、mycophenolate mofetil、infliximab、経口Beclomethasone dipropionate、mesenchymal stromal cellについて、自らの印象を含めて記載した。（日本造血細胞移植学会誌 2(4): 94-100, 2013.）

諸言

HLAはヒトMHCであり、最大の移植拒絶抗原となる。HLA以外の抗原（マイナー抗原）に対するT細胞が10万個に1個程度の頻度であるのに対し、アロMHCに対するT細胞は数十～百個に1個であるから、その免疫原性は文字通りケタが違うということになる。トーマスが同種骨髄移植を確立して以来、「HLA適合ドナー」から移植するということは、同種造血幹細胞移植のセントラルドグマとなってきた。一方で、ドナープール拡大の要望や、免疫抑制剤を含めた支持療法の進歩により、HLA不適合造血幹細胞移植も可能となってきた。現在、血縁のHLA不適合移植（実際的にはほとんどすべてHLA半合致移植（ハプロ移植）になるので同義語として用いる）においては、前処置と幹細胞源、GVHD予防をセットとした種々のレジメンが報告されている。本稿ではまず代表的な血縁HLA不適合移植レジメンに関する知見を紹介したい。なお本邦におけるハプロ移植については、我々のregimen以外はそれぞれの研究者の発表に委ね、一部を紹介するにとどめる。

次にHLA不適合移植におけるGVHD治療について言及した。HLA不適合移植においてひとたびGVHDが発症した場合、その反応は激烈であることはしばしば経験され、それが今日までHLA不適合移植が忌避されてきた主因となっている。しかしたとえHLA適合移植においても、いったん発症してしまったGVHDは、免疫抑制剤を極量投与

したとしても抑えられるという保証はない。このようなGVHDの1次治療はステロイドであるが、2次治療として確立されたものはない。むしろ、HLA不適合移植においては、「絶対にGVHDを起こさない」という心構えのほうが重要であり、GVH反応に対する早期介入の重要性を強調すべきと考える。

なおハプロ移植の実臨床はいまだ歴史が浅く、すべてが論文化あるいはエビデンスとして整理されているわけではないため、本総説では敢えて筆者の経験や私見を盛り込ませていただいた。

1. HLA1抗原不適合移植（GVH方向に1抗原不適合の場合）

従来より血縁者間のHLA1抗原不適合移植は、HLA適合移植と同じ範疇として許容されると考えられ、実際行われてきた。血縁者間でのHLA適合移植とHLA1抗原不適合移植との比較では、理論的な予想通り、HLA1抗原不適合移植の方が、GVHDが増えるが、（GVL効果が増強するため）再発が減る¹。従って、生存率をエンドポイントとしてみた場合、low riskの腫瘍に対してはHLA適合移植のほうが良いが、high riskの腫瘍に対しては、相殺されて結果は同じくらいとなる。次に血縁者間HLA1抗原不適合移植と非血縁者間HLA適合移植の比較においては、かつてのlow resolutionでのHLAマッチングでは、血縁者

Submitted August 28, 2013; Accepted October 4, 2013

key words: HLA, haploidentical, ATG, PTCY, steroid

Correspondence: Kazuhiro Ikegame, MD., PhD. Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine. 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya City, Hyogo 663-8501, Japan. E-mail: kame@hyo-med.ac.jp. dx.doi.org/10.7889/hct.2.94 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

間のHLA1抗原不適合移植の方が良かったが、最近のhigh resolutionによる、8/8ないし10/10アリル適合の非血縁バンクドナーからの移植では、こちらの方がGVHDが少なく、血縁者間HLA適合移植にも迫る勢いである²。このことから、HLA1つの不適合と、それ以外のマイナー抗原の不適合での圧倒的なマグニチュードの差がうかがえる。このように血縁者間のHLA1抗原不適合移植は実臨床として受け入れられてはいるが、その免疫反応は無視し得るものではなく、血縁者間HLA1抗原不適合移植における至適レジメン (GVHD予防) は目下の課題と言える。国内においても、HLA1抗原不適合移植はHLA適合移植の範疇ととらえ、cyclosporine (CsA) + short term methotrexate (MTX) で行う施設と、GVHDケアを厚くするためにtacrolimus (TAC) + short term MTXで行う施設があり、施設の得意不得意も勘案すると優劣をつけられる状況にはない。

2. HLA2-3抗原不適合, すなわち狭義での血縁HLA半合致移植 (いわゆるハプロ移植) における検討

海外におけるハプロ移植

1) in vitroでの徹底したT細胞除去 (in vitro T cell depletion. in vitro TCD)

ペルージャを中心としたin vitro TCD移植では、移植時に混入するT細胞を 10^4 /kgオーダーまで下げている。ここまで下げると移植後にGVHD予防をなしにしてもGVHDは発症しないとされる。GVL効果はもっぱらNK細胞に期待しており、詳細な検討がなされている。少なくとも初期のペルージャからの報告では、NK alloreactivityのあるAMLに対しては良好な成績が期待できるが、ALLに対する治療成績は不良であった。またAML, ALLとも、非寛解例に対しては太刀打ちできるものではなく、約10年のfollow upでは、非寛解期移植での生存率は20か月でプラトーとなり、AMLで18%, ALLで5%の生存率であった³。また移植後の感染症も課題となっている⁴⁻⁸。

2) High dose ATG

2-1) 北京大学方式

北京大学から報告されているレジメンはcytosine arabinoside (CA) /busulfan (BU) /cyclophosphamide (CY) /Me-CCNU/ATG 10mg/kgを前処置として、GVHD予防はCsA, short term MTXとmycophenolate mofetil (MMF) を用いている。加えて、幹細胞源としてG-CSF primed BM+PBを用いている点が特徴である。彼らはこのことが移植後のGVHDを起こしにくい要因になっていると主張

しているが⁹⁻¹³、以下に述べる韓国からの報告を勘案すれば、ATG (サイモグロブリン) を10mg/kg用いれば、それだけでもハプロ移植は可能であろうと思われる。実際、彼らの論旨は、ハプロ移植がHLA適合移植と同等に施行するという点に力点が置かれており、その適応は寛解期の症例が多い。一方、非寛解症例に対しては十分な成績は得られておらず、予防的なdonor lymphocyte infusion (DLI) (ここでもG-CSFでプライミングしたDLI) を行って、成績の向上を目指しているようである。この報告によると、DLIをしなかった群では2年の再発率が55%, 3年の生存率が11%であったのに対し、予防的DLIをした群では2年の再発率が36%, 3年の生存率が31%に改善されたとしている¹²。

2-2) 韓国からの報告

韓国からの血縁HLA半合致移植は比較的オーソドックスなものと言える。上述の北京方式によるG-CSF primed BM+PBは、必ずしも他施設には浸透していない部分もあるが、韓国からの報告は、この要素を取り除いており、シンプルにATGを十分に投与すれば、ハプロ移植は成立することを示した。前処置はfludarabine (FLU) /BU/ATGを用い、GVHD予防はTACとshort term MTXを用いている。ATGの量はサイモグロブリンで12mg/kgである。幹細胞源は、通常の方法でドナーにG-CSFで動員した末梢血幹細胞を凍結せずに用いている¹⁴。83人の患者にこのレジメンでハプロ移植を行い、生着率92%, 急性GVHD (grade II-IV) の発症率は20%, 治療関連死亡は18%であった。26.6か月のfollow upで、寛解期の移植では50%程度の生存率を得ているが、非寛解期の疾患に対しては9%と不良であった。

3) post-transplant CY (PTCY)

最近、米国 (Johns Hopkins) を中心に注目を浴びているレジメンである。「CYは活性化したT細胞に優先的に殺細胞効果をもつ」というコンセプトを基盤とする。移植後早期に、不適合HLAのようなアロ抗原と出会って活性化したドナーT細胞を標的とするため、移植後早期に比較的大量のCY (50mg/kg/day * 2days) を投与する方法である。これにより、併用するGVHD予防はCsAとshort term MTXのみでも、十分にGVHDをコントロールできている。2ユニットの臍帯血移植 (dUCB) 50例とPTCYのハプロ移植 (PTCY-haplo) 50例 (ほとんど寛解例、少なくとも急性白血病は全例寛解期の移植で、リンパ腫はdUCB群、PTCY-haplo群とも10例程度のPR/resistantを含む) での比較では、1年生存率がdUCB, PTCY-haploでそれぞれ54%と62%で同等であったが、その内訳として、1年無再発

表1. T細胞除去をしないハプロ移植の報告例[†]

Institute	n	Conditioning	GVHD prophylaxis	NonCR	Engraftment	GVHD II-IV/III-IV	OS (all) OS (CR) OS (nonCR)	Ref.
Post-Cy								
Baltimore	68	FLU/Cy/ TBI 2Gy	TAC/MMF	24%	87%	34%/6%	36% ^{@2y} - -	16
Atranta	20	FLU/BU/ Cy	TAC/MMF	0%	100%	30%/10%	69% ^{@1y} 69% ^{@1y} -	18
Genova	50	FLU/BU/TT or FLU/TBI9.9Gy	CsA/MMF	54%	90%	12%/6%	- *68% ^{@1.5y} 37% ^{@1.5y}	20
ATG-base								
Beijing	756	CA/BU/Cy/ MeCCNU/ATG	CsA/MMF/ MTX	7%	99%	43%/14%	67% ^{@3y} - -	13
Korea	83	FLU/BU/ATG	CsA/MTX	49%	92%	20%/7%	- 60% ^{@3y} 9% ^{@3y}	14
Japan	34	FLU/BU/ATG	TAC/mPSL	88%	100%	32%/24%	25% ^{@3y} 75% ^{@3y} 18% ^{@3y}	26 *DFS

In vivo TCDのレジメンは主としてpost-transplant CY (PTCY)を原理とするものと、ATGを用いるものに分かれる。オリジナルであるJohns HopkinsのBaltimoreのグループは、ほとんどが寛解期の移植で2年生存率36%と報告し、成績自体は振るわないものの、PTCYによりハプロ移植が成立することを示した。アトランタのグループは、寛解期症例であればPTCYでも1年生存率69%と良好な成績を報告した。さらにジェノバのBacigalupoらのグループは前処置をフル移植にしたPTCYに変更し、非寛解期に対しても1.5年生存率37%と、希望のある成績を報告した。一方、ATGベースのハプロ移植はアジアからのものが多く、北京、韓国と我々のグループの成績を挙げている。

[†]あるいは、ペルージャ方式の*ex vivo* T cell depletion (TCD)に対して、*in vivo* TCDとも呼ばれる

死亡率ではdUCB 24%, PTCY-haplo 7%であったのに対し、1年再発率ではdUCB 31%, PTCY-haplo 45%であり、PTCY-haploは治療関連死亡が少ないけど再発が多い、low risk low returnの移植といえそうである¹⁵⁻¹⁹。一方、最近イタリアのBacigalupoらもこのタイプの移植成績を発表しており、非寛解期に対しても22か月の無病生存率37%と比較的良好な成績であった²⁰。オリジナルであるJohns Hopkinsとの違いは、前処置がフルかミニかの違いであり、Johns HopkinsがFLU/（少量CY）/BU2/TBI2Gyであるのに対し、Bacigalupoらの前処置はThiotepa/FLU/BU3またはFLU/TBI 9.9Gyである。前処置強度を上げれば、確かにある一定割合の患者層に対して有効なことは期待しうるが、特に本邦では強いGVL効果をハプロに期待しており、通常の意味でのハイリスク（同種移植適応）を超えた症例に対してハプロの需要があると思われる。このような本来ハプロ移植に期待される患者群に対して、PTCY regimenがどの程度通用するかどうか、今後明らかになってくると思われる。

海外のハプロ移植の到達点

海外におけるハプロ移植は1) 徹底したT細胞除去(Perugia), 2) high dose ATG (Beijing, Korea), 3) post-transplant CY (Johns Hopkins) に集約される。これらは安全にハプロ移植を実施することを目指したものであり、事実GVHDはバンク移植や臍帯血移植と同程度まで抑えられているが、GVL効果はバンク移植や臍帯血移植と同等かむしろそれ以下となっている。したがって、寛解期での移植としては有用であるが、非寛解期の疾患に対しての成績は不良である。(表1)

本邦におけるハプロ移植

4) noninherited maternal antigens (NIMA) 移植

母児間免疫寛容を利用したハプロ移植である。GVHD予防はTACとshort term MTXを用いている。この下でgrade II-IVの急性GVHDの発症率は30%程度と報告されている²¹。NIMA移植がGVHDの軽減につながることは報告されている²²が、GVL効果に与える影響を直接検討した報告はなく、今後の検討が待たれる。母児間免疫寛容に関しては、様々な分野からこれにまつわる報告が出ており、単に

ハプロ移植の成立機序にとどまらず、臍帯血移植や臓器移植、免疫疾患等にも応用可能な概念であり、興味が尽きない。

5) alemtuzumabを用いた移植

TCDを用いない移植 (T cell replete移植) においては、post-transplant CYを除いては、ATG baseのレジメンが趨勢を占めている。このATGの代わりに、alemtuzumabを用いて、T細胞を中心としたドナー由来の免疫担当細胞を抑制する移植が神田らにより報告されている²³。GVHD予防はCsAとshort term MTXが用いられる。最近、再生不良性貧血にもalemtuzumabを用いたハプロ移植が行われており、その安全性は確固としたものとなってきた²⁴。今後はalemtuzumabの用量調整によるハイリスク疾患へのさらなる成績向上が期待される。

6) 大阪大/兵庫医大方式

小川らが、かつて大阪大学、現在は兵庫医科大学で行っている方法である。いくつかのレジメンの変遷を経たものの、共通する特徴は、GVHD予防としてステロイドを最初から入れていることである。GVHDの発症にケモカイン/サイトカインが重要な役割を負っていることは周知の事実であるが、カルシニューリン阻害剤でT細胞の活性化を抑えるとともに、ステロイドでGVHD標的臓器での炎症を抑えることにより、ケモカイン/サイトカイン産生を最小限にするという発想である。(25, 26) このことについては、我々のグループのハプロ移植のrationaleとしていることなので、以下に再掲したい。

—chemokine blockade—

(急性) GVHDの病態生理に関する一連のシナリオは、まずドナーのリンパ球が2次リンパ組織で活性化し増殖する。この時、GVHD標的臓器での炎症によって、ケモカイン/サイトカインが産生され、このケモカインによって活性化したドナーT細胞が各標的臓器に移動して、その臓器を障害する。従来から2次リンパ組織におけるT細胞の活性化や増殖においてGVHDとGVLを分ける様々な試みがなされてきたが、いまだ臨床に応用できるほどに確立したものはない。一方GVHDの発症におけるケモカインの重要性はますます注目されつつある。ミシガンからの報告では、CXCR3のノットアウトマウス (CXCR3^{-/-}) をドナーとして移植を行った時の、組織へのT細胞浸潤数を検討している。これによると、2次リンパ組織である脾臓でのT細胞は野生型に比較して、CXCR3^{-/-}をドナーとした方が多いのに対して、GVHD標的臓器である腸管ではCXCR3^{-/-}のT細胞浸潤は少なく、GVHDも軽かった²⁷。また最近、ヒトの系では、CCR5アンタゴニストを通常の

ミニ移植に併用することにより、腸管及び肝臓のGVHDが著明に減ったことが確認された²⁸。我々の用いているステロイドは2次リンパ組織におけるT細胞活性化抑制というよりも、GVHD標的臓器での炎症を抑えることでケモカイン産生を少なくして、GVHDを起こすドナーT細胞のリクルートを減らすことが主体かもしれない。GVLにおけるサイトカイン/ケモカインの依存性はGVHDほどには明らかでないと思っていて^{29,30}、ここにGVHD/GVLのseparationの隙間を期待している。

HLA不適合移植におけるGVHD治療

HLA不適合移植における急性GVHDの1次治療は、HLA適合移植と同様にステロイドである。実際にはmethylprednisolone 1-2mg/kg/day程度を用いられることが多い。ステロイドパルスについては血栓性微血管障害、(TMA) をきたすことが多いことから³¹、その使用には賛否両論がある。

2次治療としては、保険適応のある抗T細胞抗体 (サイモグロブリン) が挙げられる。抗T細胞抗体は、皮膚、肝臓、腸管のいずれの急性GVHDにも有効と思われるが、(図1) その使用量は、添付文書どおりだと多すぎるのではないかと、その意見がある。通常0.5-1mg/kgの一回投与で、末梢血リンパ球は翌日には100/ μ l程度まで減少する。頻回の投与は、ウイルス感染や再発の憂き目に会う (会った) ので、GVHDだけでなく、GVLや感染に対する免疫も抑えてしまうと感ずる。

MMFは保険適応はまだないものの、実際の臨床現場ではGVHDの予防および治療として、しばしば用いられている。著効例もなくはないが、効果は一般にマイルドであり、単剤よりは他剤、例えばステロイドの節約効果が期待される。TMAの副作用はないが³¹、骨髄抑制が問題となる。

infliximabはもともとの適応である炎症性腸疾患の類推から、腸管GVHDに試されることが多い。有効例では極めてキレのよい効き方をすることが経験されるが、論文上ネガティブな結果が報告され³²、保険適応がないことから、その使用は限定的となっている。

経口Beclomethasone dipropionate (BDP) は上部消化管GVHDに対する液剤と、下部消化管GVHDに対する腸溶剤カプセルとして用いる。治療に用いる場合は、軽症の上部消化管GVHDに対してが、最も効果があるようであるが、BDPカプセルの不用意な中止で下痢をきたすことも経験されるので、それなりに効果を実感させられる。ただし重症の消化管GVHDに対する治療効果は限定的と思われる。

mesenchymal stromal cell (MSC) は最初の印象的なLancetの報告³³およびその続報³⁴以降、国内外で使用経験

ATG投与前

PSL 120mg/day (+ mPSL 500mg)
+
tacrolimus po (4-5 ng/ml)

ATG投与後

PSL 20mg/day
+
tacrolimus po (3-4 ng/ml)

図1. 皮膚GVHDに対するATGの効果

ATG投与前(左図)では、PSL 120 mg/day とTAC(血中濃度4-5 ng/ml)の併用下でも活動性のある紅色の皮膚GVHDがみられるが、ATG投与後(右図)では、皮疹は褐色化し、免疫抑制剤の必要量もPSL 20 mg/day とTAC(血中濃度3-4 ng/ml)まで減量可能となった。

が蓄積されてきている。まだロット間にばらつきはあるものの、HLA不適合移植においてもおおむね良好な成績が発表されつつあり、今後有望な治療として期待される。

利益相反

本論文に関して申告すべき利益相反はない。

謝辞

本稿にあたり、これまで多くの症例とともに経験してきた先輩、同僚、後輩および病棟スタッフ達に感謝します。またハプロ移植を確立し、ご指導いただいた小川啓恭教授に深謝いたします。

参考文献

1. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 2003; **102**: 1541-1547.
2. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012; **119**: 2409-2416.
3. Aversa F, Reisner Y, Martelli MF. Hematopoietic stem cell transplantation from alternative sources in adults with high-risk acute leukemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2004; **33**: 294-302.
4. Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood*. 1994; **84**: 3948-3955.
5. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998; **339**: 1186-1193.
6. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002; **295**: 2097-2100.
7. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 3447-3454.
8. Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood*. 2007; **110**: 433-440.
9. Ji SQ, Chen HR, Wang HX, et al. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002; **30**: 861-866.
10. Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*. 2006; **107**: 3065-3073.
11. Huang XJ, Zhu HH, Chang YJ, et al. The superiority of haploidentical related stem cell transplantation over chemotherapy alone as postremission treatment for patients

- with intermediate- or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood*. 2012; **119**: 5584–5590.
12. Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Prevention of relapse using granulocyte CSF-primed PBPCs following HLA-mismatched/haploidentical, T-cell-replete hematopoietic SCT in patients with advanced-stage acute leukemia: a retrospective risk-factor analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 1099–1104.
 13. Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer*. 2013; **119**: 978–985.
 14. Lee KH, Lee JH, Lee JH, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2011; **118**: 2609–2617.
 15. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002; **8**: 377–386.
 16. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; **14**: 641–650.
 17. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; **16**: 482–489.
 18. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; **18**: 1859–1866.
 19. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011; **118**: 282–288.
 20. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; **19**: 117–122.
 21. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood*. 2004; **104**: 3821–3828.
 22. van Rood JJ, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*. 2002; **99**: 1572–1577.
 23. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. 2005; **79**: 1351–1357.
 24. Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol*. 2013; **88**: 294–300.
 25. Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, et al. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Exp Hematol*. 2008; **36**: 1–8.
 26. Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, et al. Unmanipulated HLA 2–3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; **12**: 1073–1084.
 27. Duffner U, Lu B, Hildebrandt GC, et al. Role of CXCR3-induced donor T-cell migration in acute GVHD. *Exp Hematol*. 2003; **31**: 897–902.
 28. Reshef R, Luger SM, Hexner EO, et al. Blockade of lymphocyte chemotaxis in visceral graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 135–145.
 29. Coghill JM, Carlson MJ, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Separation of graft-versus-host disease from graft-versus-leukemia responses by targeting CC-chemokine receptor 7 on donor T cells. *Blood*. 2010; **115**: 4914–4922.
 30. Cho KA, Woo SY, Park YS, Macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2)/CXCR2 blockade attenuates acute graft-versus-host disease while preserving graft-versus-leukemia activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; **426**: 558–564.
 31. Ishikawa Y, Nishio S, Sasaki H, et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy after steroid pulse therapy for polyserositis related to graft-versus-host disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011; **15**: 179–183.
 32. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; **15**: 1555–1562.
 33. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 2004; **363**: 1439–1441.
 34. Le Blanc K, Frasson F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*. 2008; **371**: 1579–1586.

Current status of GVHD control in HLA mismatched stem cell transplantation from family donor

Kazuhiro Ikegame MD, PhD.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Abstract

To date, a variety of HLA-mismatched (haploidentical, haplo) stem cell transplantation regimens have been reported. The three most common regimens outside of Japan involve 1) ex vivo T cell depletion, 2) high dose anti-thymocyte globulin, and 3) post-transplant cyclophosphamide. According to reports, GVHD is sufficiently controlled, and each regimen could be considered a standard therapy. The magnitude of graft-versus leukemia/lymphoma (GVL) effect in each haplo regimen, however, remains unclear. All of these three regimens are generally used to target patients in complete remission (CR). In Japan, on the other hand, haplo transplants tend to be used for patients not achieving CR or in post-transplant relapse. In the haplo regimen employed at our institute, we have utilized chemokine blockage with steroid-containing GVHD prophylaxis. There are many opportunities to test various GVHD therapies for severe GVHD in haplo transplantation. In this review, I will discuss our experience with thymoglobulin, mycophenolate mofetil, infliximab, oral beclomethasone dipropionate, and mesenchymal stem cells M. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 2(4): 94-100, 2013.)