

表1 HLA-AおよびCのマッチングと移植片CTL, KIR-positive CTL, NK cellの宿主細胞に対する反応 (仮説)

|                  | HLA-A mismatch<br>HLA-C match |                               | HLA-A match<br>HLA-C mismatch |                               | HLA-A mismatch<br>HLA-C mismatch |                               |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|                  | Response to HLA-A             | Interaction of KIR with HLA-C | Response to HLA-A             | Interaction of KIR with HLA-C | Response to HLA-A                | Interaction of KIR with HLA-C |
| CTL              | allo-response                 | -                             | anti-tumor response           | -                             | allo-response                    | -                             |
| KIR-positive CTL | allo-response                 | +                             | anti-tumor response           | -                             | allo-response                    | -                             |
| <hr/>            |                               |                               |                               |                               |                                  |                               |
|                  | cytotoxicity                  | Interaction of KIR with HLA-C | cytotoxicity                  | Interaction of KIR with HLA-C | cytotoxicity                     | Interaction of KIR with HLA-C |
| NK cell          | -                             | +                             | anti-tumor response           | -                             | allo-response                    | -                             |
| <hr/>            |                               |                               |                               |                               |                                  |                               |
|                  |                               | ▶                             |                               | ▶                             |                                  | ▶                             |
| GvHD             | +                             |                               | GvHD                          | ±                             | GvHD                             | ++                            |
| GvL              | +                             |                               | GvL                           | ++                            | GvL                              | ++                            |
| Survival         | ▶                             |                               | Survival                      | ▲                             | Survival                         | ▶▶                            |

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）  
分担研究報告書

研究課題 HLA以外のヒトアロ抗原に関する研究  
—日本人のMICA遺伝子の多型解析—

分担研究者 十字猛夫 日本赤十字社中央血液センター所長  
研究協力者 徳永勝士 東京大学医学部教授

**研究要旨** HLA一致の骨髄移植におけるGVHD発症にmHaが重要な要因のひとつであると考えられる。そこでHLAの近傍に位置して多型性を有し、mHaとして移植成績に影響を及ぼす可能性があるMICAのエクソン2、3、4についてPCR-SSCP法を用いて多型解析を行った。その結果、日本人集団において8種のMICAアリルが確認され、そのうち7種が既知のアリルと一致した。またMICAとHLA-Bとの間に強い連鎖不平衡があることが判明した。さらにB\*4801と関連の強いMICA、MICBのどちらも発現していないnullハプロタイプを同定した。

#### A. 研究目的

非血縁者間の骨髄移植においては、ドナー・レシピエント間でのHLA型を適合させることで、飛躍的に移植成績が向上した。しかし、HLA一致の非血縁者間移植例や血縁者間移植例においても重篤なGVHD発症例があり、minor histocompatibility antigen (mHa)が重要な要因のひとつであると考えられる。MHC class I chain-related gene A (MICA)は、HLA-Bから約46 kbセントロメア側に位置する、HLAクラスI遺伝子様分子であり、多型性を有し、HLA-Bと関連することが知られている。さらにMICAの約80 kbセントロメア側には同様に多型性を有するMICBが存在する。また、MICAは古典的なクラスI抗原と異なり、主に上皮系細胞に発現し、 $\gamma\delta$ 型T細胞の認識分子であると考えられている。これまでにMICAのエクソン5（膜貫通部）における多型頻度の報告はあるが、今回は同様に多型性を有することが知られているエクソン2、3、4について解析し、HLA-Bとの関連を調べることで、HLA適合移植におけるMICAミスマッチの可能性を検討した。

#### B. 研究方法

健常なHLA既知の日本人114人のゲノム

DNAを用いてMICAの多型解析を行った。MICAとMICBの塩基配列を比較し、MICAに特異的なプライマーをそれぞれエクソン2、3、4に設定した。これらを用いて増幅されたPCR産物をSSCP法でパターン解析し、エクソンごとのパターンの組み合わせによりアリルを決定した。既報の文献中で解析の対象となった細胞株のゲノムDNAを得て、それらを本研究を通してスタンダードとして用いた。既知の16種のMICAアリルと一致しないと思われるアリルは、クローニングして塩基配列を決定した。また、統計学的解析には今西らによって開発されたプログラムを用いてMICAとHLA-Bとの間の連鎖不平衡を検討した。

さらにMICAを含む欠失の存在が示唆されたので、健常者からホモ接合のB\*4801の検体を集め、欠失の解析を行った。GenBankに登録されているHLAクラスI領域の塩基配列を基に、MICBとHLA-Bとの間に短いPCRフラグメントを増幅するプライマーを21ペア設定し、増幅の有無で欠失の位置を推定した。次に欠失を起こしたと思われる領域をはさんでPCRを行い、その全長をダイレクトシーケンス法により解析した。

#### C. 研究結果

### 1. MICA の多型解析

PCR-SSCP 法を用いて MICA のエクソン 2、3、4 のそれぞれについて多型解析を行った結果、健常日本人集団においてエクソン 2 で 4 種、エクソン 3 で 6 種、エクソン 4 で 4 種の SSCP パターンが得られた。それらの組み合わせにより 8 種のアリルの存在が確認され、うち 1 種は既知の MICA アリルと異なり新しい対立遺伝子であり、MICAMW とした。日本人集団においては MICA008 がアリル頻度 25.2% と最も高く、次いで高かったのが MICA009 の 18.4% で、MICAMW も 1.8% の頻度を示した。

### 2. MICA と HLA-B との関連

今西らが開発したプログラムを用いて MICA と HLA-B との関連を検討したところ、強い連鎖不平衡の存在が確認された (表 1)。また MICA は HLA-B の血清学的なタイプと関連が強いことが判明した。例外的に B\*3901 のみ 2 種類のハプロタイプを示したので、健常者から B\*3901 ホモ接合の 7 検体を集め追加実験を行ったところ、少なくとも MICA002、008、010 の 3 種類とのハプロタイプを示した。さらに、ブランクと判定されたアリルは B\*4801 と関連しており、このアリルはエクソン 2~5 の全てが PCR で増幅されないことから MICA 遺伝子欠失の可能性が高いと思われた。

### 3. MICA deletion の解析

B\*4801 ホモ接合のサンプルを用いて MICB と HLA-B との間に短いフラグメントを増幅する PCR を行った結果、MICA からセントロメア側に約 70 kb とテロメア側に約 12 kb の領域に及んで PCR の増幅が得られなかった。次にその欠失を含んでロング PCR を行い 4.1 kb のフラグメントを得、この全長をダイレクトシーケンシングしたところ、セントロメア側から 0.2kb の領域は MICB 上流と、テロメア側から 0.7kb の領域は MICA 上流と

一致した。その間の 3.2kb の領域はどちら側とも断定できず、この 3.2kb の領域のどこかで MICA 遺伝子の全長を含み約 100kb におよぶ大規模な欠失が起こったと考えられた。

### 4. MICA-MICB null ハプロタイプ

本研究の進行中に MICB の多型解析に関する論文が発表され、そのなかで B48 を持つ細胞株からストップコドンが入った MICB の null アリルが同定されていたので、MICB のタイピングも行った。健常者からホモ接合の B\*4801 の検体を 6 つ集め、タイピングを行った結果、表 2 のように MICB0107N という null アリルと MICA の deletion と B\*4801 との間に強い連鎖不平衡の存在が認められたが、HLA-DRB1 と HLA-A のアリルは一定ではなかった。

### D. 考察

本研究では健常な日本人集団より 8 種の MICA アリルの存在が確認され、そのうち 7 種が既知のアリルと一致し、残り 1 種は新しいアリルであった。さらに MICA の欠失も確認された。

MICA と HLA-B との間に強い連鎖不平衡の存在が確認されたが、日本人集団においては B\*3901 などいくつかのアリルが MICA アリルと少なくとも 2 種類以上のハプロタイプを組んでおり、HLA 適合の非血縁者間骨髄移植ペアの MICA ミスマッチと GVHD 発症との関連に興味を持たれる。

また、これまでに MICA の膜貫通部に相当するエクソン 5 の 5 種のマイクロサテライト多型と HLA-B との間にも連鎖不平衡の存在が知られており、エクソン 5 を含めた解析でさらに MICA アリルのサブタイプが分かる可能性があるため解析中である。

MICA、MICB のどちらも発現していない null ハプロタイプと B\*4801 との間に連鎖不平衡の存在が認められ、3.8% のハプロタ

イブ頻度を示した。B\*4801 ホモ接合のサンプルは健常ドナーからのものであり、MICA-MICB null ハプロタイプの意義については不明である。

#### E. 結論

日本人集団において9種のMICAアレルが観察され、そのうち7種が既知のアレルと一致した。MICAとHLA-Bとの間に強い連鎖不平衡の存在が確認された。MICA、MICBのどちらも発現していないnullハプロタイプとB\*4801との間に連鎖不平衡の存在が認められた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Wakui MK, Tokunaga K, Ishikawa Y, Kashiwase K, Moriyama S, Tsuchiya N, Ando H, Shiina T, Geraghty DE, Inoko H, Juji T. Polymorphism of MICA in Japanese and a MICA-MICB null haplotype. *Immunogenetics* 1999; in press.

##### 2. 学会発表

1) 涌井美紀、石川善英、柏瀬貢一、森山哲、土屋尚之、徳永勝士、十字猛夫：MICA遺伝子の多型解析とHLA-Bとの関連。第7回日本組織適合性学会大会。1998.7.16. 箱根。

2) 涌井美紀、石川善英、柏瀬貢一、土屋尚之、Geraghty DE、椎名隆、猪子英俊、十字猛夫、徳永勝士：日本人集団におけるMICAの多型解析およびMICA-MICB nullハプロタイプ。日本人類遺伝学会第43回大会。1998.10.15. 山梨。

3) Wakui MK, Ishikawa Y, Kashiwase K, Tsuchiya N, Geraghty DE, Shiina T, Inoko H, Juji T, Tokunaga K. Polymorphism of MICA in Japanese and a MICA-MICB null haplotype. 1998 ASEATTA/6A0H Meeting. New Delhi,

India.

4) Chida S, Wakui MK, Hohjoh H, Ishikawa Y, Tsuchiya N, Juji T, Tokunaga K. A possible new gene encoding and RNA binding protein in the class II region and a MICA-MICB null haplotype. 10th International Congress of IMMUNOLOGY. 1998, New Delhi, India.

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 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

表 1 . Association between *MICA* and *HLA-B* alleles (N=114)

| <i>MICA</i> | Associated <i>HLA-B</i> allele | <i>HLA-B</i> serology | HF(%) <sup>a)</sup> | LD <sup>b)</sup> | RLD <sup>c)</sup> | $\chi^2$ |
|-------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------|-------------------|----------|
| 002         | <i>B*3501</i>                  | <i>B35</i>            | 7.9                 | 6.9              | 1.00              | 137.3    |
|             | <i>B*3901</i>                  | <i>B39(16)</i>        | 2.6                 | 2.2              | 0.71              | 29.7     |
|             | <i>B*3902</i>                  | <i>B39(16)</i>        | 0.9                 | 0.8              | 1.00              | 14.2     |
|             | <i>B*6701</i>                  | <i>B67</i>            | 1.3                 | 1.1              | 0.71              | 14.6     |
| 004         | <i>B*4403</i>                  | <i>B44(12)</i>        | 11.8                | 10.5             | 1.00              | 244.8    |
| 007         | <i>B*1301</i>                  | <i>B13</i>            | 0.9                 | 0.9              | 1.00              | 221.0    |
| 008         | <i>B*0702</i>                  | <i>B7</i>             | 5.3                 | 3.9              | 1.00              | 37.5     |
|             | <i>B*3701</i>                  | <i>B37</i>            | 1.3                 | 1.0              | 1.00              | 9.0      |
|             | <i>B*3901</i>                  | <i>B39(16)</i>        | 0.9                 | -0.0             | -0.01             | 0.0      |
|             | <i>B*4001</i>                  | <i>B60(40)</i>        | 6.1                 | 4.6              | 1.00              | 44.2     |
|             | <i>B*4002</i>                  | <i>B61(40)</i>        | 6.6                 | 4.9              | 1.00              | 27.6     |
|             | <i>B*4006</i>                  | <i>B61(40)</i>        | 4.8                 | 3.6              | 1.00              | 34.3     |
| 009         | <i>B*5101</i>                  | <i>B51(5)</i>         | 7.0                 | 5.7              | 1.00              | 76.5     |
|             | <i>B*5201</i>                  | <i>B52(5)</i>         | 11.4                | 9.3              | 1.00              | 130.4    |
| 010         | <i>B*1501</i>                  | <i>B62(15)</i>        | 5.7                 | 4.9              | 0.92              | 88.4     |
|             | <i>B*4601</i>                  | <i>B46</i>            | 5.7                 | 5.0              | 1.00              | 96.9     |
| 012         | <i>B*5401</i>                  | <i>B54(22)</i>        | 7.0                 | 6.3              | 1.00              | 140.4    |
|             | <i>B*5502</i>                  | <i>B55(22)</i>        | 1.8                 | 1.6              | 1.00              | 33.2     |
|             | <i>B*5601</i>                  | <i>B56(22)</i>        | 1.3                 | 1.2              | 1.00              | 24.8     |
|             | <i>B*5901</i>                  | <i>B59</i>            | 0.9                 | 0.8              | 1.00              | 16.5     |
| <i>MW</i>   | <i>B*1518</i>                  | <i>B71</i>            | 1.8                 | 1.7              | 1.00              | 221.3    |
| deletion    | <i>B*4801</i>                  | <i>B48</i>            | 3.8                 | 3.5              | 0.87              | 108.6    |

<sup>a)</sup> Haplotype frequency; haplotypes with frequencies of over 0.9% are shown

<sup>b)</sup> Linkage disequilibrium parameter

<sup>c)</sup> Relative linkage disequilibrium value

表 2. MICA-MICB "null" haplotype in HLA-B\*4801 homozygous individuals

| ID #  | HLA-DRB1        | MICB         | MICA                   | HLA-B        | HLA-A        |
|-------|-----------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
| 3716  | DRB1*0901, 0901 | 0107N, 0107N | del, del <sup>a)</sup> | B*4801, 4801 | A*2402, 2402 |
| 7646  | DRB1*0901, 1407 | 0107N, 0107N | del, del               | B*4801, 4801 | A*2402, 2601 |
| 12533 | DRB1*0407, 1406 | 0103, 0107N  | 008, del               | B*4801, 4801 | A*0206, 3101 |
| 12668 | DRB1*1401, 1401 | 0107N, 0107N | del, del               | B*4801, 4801 | A*0201, 2601 |
| 15397 | DRB1*1201, 1405 | 0107N, 0107N | del, del               | B*4801, 4801 | A*0201, 2402 |
| 16221 | DRB1*1401, 1407 | 0107N, 0107N | del, del               | B*4801, 4801 | A*0206, 2601 |

<sup>a)</sup>MICA gene deletion

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）  
分担研究報告書

研究課題 HLA-DNAタイピングと移植成績に関する研究  
分担研究者 森島泰雄（愛知県がんセンター血液化学療法部長）

研究要旨 日本骨髄バンク（JMDP）を介した非血縁者間骨髄移植において患者とドナーの HLA の違いが移植成績に及ぼす影響につき解析した。重症移植片対宿主病（GVHD）の頻度は HLA-A, B, C, DR 座不適合座数が増すにつれて高率になる傾向を示し、複数座の不適合では HLA-A, B 座に加え、HLA-C 座の違いが重要であった。移植後の生着不全は HLA-A, B, C, DR, DQ 座 1 つ以上の不適合との関連が認められた。臨床的には HLA-DNA 型不適合移植において GVHD 予防のための FK506+MTX 法が、生着不全予防には TBI 法が有効であった。

#### A. 研究目的

非血縁者間骨髄移植においてはドナーと患者間の主要組織適合性抗原（HLA）の違いが移植の成績を大きく左右している。本厚生科学研究班では日本骨髄バンク（JMDP）を介した非血縁者間骨髄移植 440 症例の HLA-DNA 型をレトロスペクティブに解析し、HLA クラス I 抗原（HLA-A, B, C）の違いが急性 GVHD の発症や移植後の生存に関与していることを見出した（Sasazuki T. et al. *New Engl J Med* 339:1177 - 1185, 1998）。その後の本研究班における HLA-DNA 型の解析結果と臨床成績とを合わせて、HLA 適合度から見た急性 GVHD ならびに生着不全につき新たに解析を加えたので報告する。

#### B. 研究方法

JMDP において 1993 年 1 月から 1998 年 2 月までに実施された HLA-A, B, DR の血清型が適合し、かつ、本研究班の HLA 研究者によって HLA-A, B, C, DR, DQ の DNA タイピングがレトロスペクティブに実施された 715 症例を対象とした。臨床データは移植後 6 ヶ月後の症例初回調査と年 1 回の追跡調査から得られた 1998 年 7 月 1 日付けのデータを用いた。一部解析（GVHD 予防法など）では JMDP における 3 次検査時の HLA-DNA 型のデータを

加えて解析した。GVHD については Kaplan-Meier 法による log-rank test 検定を、生着不全は  $\chi^2$  検定を用いた。

生着不全は以下のように定めた。生着を移植後 3 日間好中球数 500/cmm 以上が持続することとし、1 次的生着不全は移植後 21 日以上生存症例で生着しない場合、2 次的生着不全は生着後重度の骨髄低形成を呈し、好中球数が 500/cmm 以下になった場合とし、1 次的と 2 次的生着不全を合わせて生着不全とした。

#### C. 研究結果

##### 1. 急性 GVHD

1-1 HLA-DNA 型不適合抗原座数との関連（表 1）： HLA-A, B, C, DR 抗原が完全に適合している場合の重症（3 度以上）の GVHD の頻度は 9.5%であったが、不適合抗原座数が増加するに従って重症 GVHD の頻度が増加した

1-2 抗原座との関連： クラス I 抗原である HLA-A, B, C 座の HLA 1 抗原不適合症例は適合症例に比べ GVHD の頻度は有意に高率（20.2%-37.3%）になっているが、HLA-DR 座 1 座不適合例では有意ではなかった（表 2）。HLA 2 座抗原不適合症例についての解析結果を表 3 に示した。不適合座が A と B, A と C, B と C, C と DR の組み合わせの場合に適

合症例に比べ有意に重症 GVHD の頻度は高くなっていた。

**1-3 GVHD 予防法との関連 (表 4) :**HLA-DNA 型適合度別に cyclosporine (CSP)+methotrexate (MTX)法と FK506+MTX 法における重症 GVHD の頻度を T 細胞除去未実施例について調べた。HLA-A, B, DR DNA 型完全適合例においては両 GVHD 予防法間で有意差はなかった。A, B, DR の 1 つ以上の不適合例においては FK506+MTX 法では 11.8%、不適合例では 31.1%であり、明らかに FK506+MTX 法の頻度が低率であった。

**1-4 ドナーの年齢との関連 :**HLA-A, B, C, DR 適合症例におけるドナーの年齢別の重症 GVHD の頻度は 20 代 (n=94) 10.0%、30 代 (n=123) 7.5%、40 代 (n=108) 11.4%で関連は認められなかった。また、ドナーの年齢と移植後の患者の生存率との関連も認められなかった。

## 2. 生着不全

**2-1 疾患との関連 (表 5) :**急性白血病と骨髄異形成症候群症例での生着不全率は 5%以下であったが、慢性骨髄性白血病症例では 8.8%であり、再生不良性貧血症例では 12.5%、小児の遺伝性疾患 (代謝疾患と免疫不全症を含む) では 15.8%と増加していた。

**2-2 HLA 適合度との関連 :**HLA-A, B, C, DR, DQ の DNA 型が適合している場合には 3.9% (n=307)、1 つ以上不適合例では 10.6% (n=359)  $p=0.001$  と明らかに適合例で生着不全は少なかった。再生不良性貧血における同様な解析では適合例で 9.1% (n=33)、不適合例で 14.8% (n=54)  $p=0.43$  であった。

HLA-DNA 型各座の適合度別に生着不全の頻度を調べた (表 6)。各座とも不適合症例において生着不全率がやや高い傾向を示し、HLA-C においては有意差を示した。

**2-3 全身放射線照射 (TBI) の影響 :**全症例で HLA-A, B, C, DR, DQ の DNA 型が適合している症例において TBI を移植前処置に用いた場

合の生着不全は 3.5% (n=231)、用いない場合には 4.1% (n=74) と差がなかったが、1 つ以上の HLA-DNA 型不適合例では TBI あり群 6.5% (n=263)、なし群 22.8% (n=263)  $p < 0.0001$  と明らかに TBI の生着不全抑制効果を認めた。

## D. 考察

JMDP を介した非血縁者間骨髄移植の HLA 適合性に関する研究班ならびに引き続きの本研究班において、日本における非血縁者間骨髄移植の成績は HLA クラス II 抗原よりも HLA クラス I 抗原の適合が重要であり、HLA-A, B 抗原の違いが急性 GVHD の発症と移植後の生存に大きく影響している事、ならびに HLA-C 抗原が移植抗原として GVHD と移植後の白血病の再発に関与している可能性が明らかになっている。ここではその後集積されたデータを加えて急性 GVHD と生着不全ならびにこれらの予防法につき検討した。

急性 GVHD に関しては、従来の知見を確認するとともに、HLA-DNA 型不適合抗原座との関連を解析した結果、クラス I (HLA-A, B, C) の 2 抗原間の違いとともに HLA-C と DR の両座の違いに有意差が生じたことは GVHD 発症において HLA-C 抗原が HLA-A, B とは異なった役割を演じている可能性が示唆された。臨床的には現在のドナー選択のための HLA-A, B, DR の DNA 検査により 1 座 DNA 不適合ドナーを選択した場合に HLA-C の違いがあると重症 GVHD が高率に生じる可能性がでてきた。今後症例数を増して生存への影響などを考慮しての検討が必要である。

HLA 不適合症例において GVHD 予防法である FK506+MTX 併用療法の GVHD 抑制効果が示された。適合、不適合症例とも今後のプロスペクティブな臨床研究が不可欠である。

生着不全に関しては本研究により非血縁者間骨髄移植において HLA-A, B, C, DR, DO の違いが生着不全に関与していることが示唆さ



れた。HLA-Cの違いにが生着不全に関与している可能性についてはシアトルの Fred Hutchinson Cancer Center からの matched-pair 解析による予備的な報告がある。今後、生着不全についての臨床データも含めた多変量解析により HLA 抗原の関与について明らかにしたい。HLA の DNA 型不適合症例において TBI を移植前処置として用いる事により生着不全を低率に防止できること、DNA 型適合症例では non-TBI 法でも生着不全の率は変わらないという事実は臨床的に有用なものである。

#### E. 結語

非血縁者間骨髄移植においてドナーと患者間の HLA-DNA 型の違いは急性 GVHD だけではなく生着不全にも関与していることが明らかになった。

最後に、ここで示した成果は JMDP ならびに本研究班全体の成果であることを強調したい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, 9 other authors. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic cell transplantation from an unrelated donor. *New Engl. J. Med.* 339: 1177 - 1185, 1998

2) Sao H, Morishima Y, Kitaori K,

Shimokawa T, Kato C, Yamanishi H, Ueda R. A new T cell depletion method using anti-CD6 monoclonal antibody-conjugated magnetic beads and its application for prevention of acute graft-vs.-host disease in allogeneic bone marrow transplantation : results of a phase I-II trial. *Int.em J. Hematol.* 69: 27 - 35, 1999.

3) Kagami Y, Nakamura S, Morishima Y, 8 other authors. Establishment of an IL-2 dependent cell line derived from "nasal-type" NK/T-cell lymphoma of CD2<sup>+</sup>, sCD3<sup>-</sup>, CD3e<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> phenotype and associated with the Epstein-Barr virus. *Br J Haematol* 103: 669 - 677, 1998.

4) Taji H, Kagami Y, Okada Y, Andou M, Nishi Y, Saito H, Seto M, Morishima Y. Growth inhibition of CD20 positive B lymphoma cell lines by IDEC-C2B8 anti-CD20 monoclonal antibody. *Jpn. J Cancer Res.* 89: 748 - 756, 1998

5) Uehira K, Kagami Y, Ogura M, Morishima Y, 6 other authors. A high dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support combined with the CD34<sup>+</sup> selection method in cycline D1+ mantle cell lymphoma. *Intern J Hematol* 67: 187 - 190, 1998.

#### G. 知的所有権の取得状況

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

表1

急性GVHDとHLA不適合抗原座数  
HLA-A B C DR DNA型

## 重症GVHDの頻度

| 不適合抗原数 | % (n)      |
|--------|------------|
| 0      | 9.5 (325)  |
| 1      | 20.3 (189) |
| 2      | 32.4 (103) |
| 3      | 53.4 ( 25) |

p&lt;0.0001

表2

急性GVHDとHLA1抗原不適合  
抗原別重症GVHDの頻度

| DNA型不適合抗原 * | % (n)      | p     |
|-------------|------------|-------|
| なし          | 9.6 (323)  | -     |
| A           | 20.2 ( 51) | 0.017 |
| B           | 37.5 ( 6)  | 0.029 |
| C           | 20.2 ( 99) | 0.006 |
| DR          | 16.1 ( 45) | 0.18  |

\* 他の抗原は適合症例

表3

急性GVHDとHLA2抗原座不適合  
重症GVHDの頻度

| 不適合HLA-DNA型 | % (n)      | p      |
|-------------|------------|--------|
| なし          | 9.6 (323)  | -      |
| A と B       | 37.5 ( 6)  | 0.02   |
| A と C       | 39.5 ( 27) | <0.001 |
| A と DR      | 25.0 ( 8)  | 0.100  |
| B と C       | 25.2 ( 25) | 0.010  |
| B と DR      | 20.0 ( 5)  | 0.384  |
| C と DR      | 34.8 ( 32) | <0.001 |

表4

## GVHD予防法と急性GVHD

HLA適合度別重症GVHDの頻度

| HLA適合度    | GVHD予防法      |            | p     |
|-----------|--------------|------------|-------|
|           | CSP+MTX      | FK+MTX     |       |
| A B DR適合  | 12.7% (597*) | 7.8% (52)  | 0.304 |
| A B DR不適合 | 31.1% (279)  | 11.8% (34) | 0.026 |

\*症例数

表5

## 疾患別生着不全

|           | 症例数   | %    | 1次的  | 2次的 |
|-----------|-------|------|------|-----|
| 急性リンパ性白血病 | (162) | 4.9  | 3.7  | 1.3 |
| 急性骨髄性白血病  | (129) | 4.7  | 2.3  | 2.3 |
| 慢性骨髄性白血病  | (217) | 8.8  | 4.6  | 4.3 |
| 骨髄異形成症候群  | (46)  | 4.3  | 4.3  | 0   |
| 再生不良性貧血   | (88)  | 12.5 | 9.1  | 3.9 |
| 遺伝性疾患     | (19)  | 15.8 | 10.5 | 5.9 |

HLA-A B C DR DQ判明症例

表6

## HLA適合度別生着不全

| HLA-DNA型 | 適合% (n)   | 不適合% (n)   | p    |
|----------|-----------|------------|------|
| A        | 6.9 (551) | 9.6 (125)  | 0.30 |
| B        | 6.8 (559) | 12.2 (74)  | 0.10 |
| C        | 5.8 (451) | 10.6 (226) | 0.02 |
| DR       | 6.8 (557) | 10.3 (117) | 0.20 |
| DQ       | 6.7 (549) | 10.2 (127) | 0.17 |

#### IV. テーマー3

#### 臍帯血移植

研究要旨 非血縁者間臍帯血移植における移植細胞数と生着の有無と生着速度について検討した。腫瘍性疾患においては大多数の症例で生着がえられているが、非腫瘍性疾患においては半数以上が生着不全に終わっている。腫瘍性疾患においては、移植有核細胞数と網状赤血球や血小板の生着速度との間に相関が認められている。

A. 研究目的

非血縁者間臍帯血移植においては、移植有核細胞数と生着の有無・生着速度との間に相関があることが欧米から報告されている。わが国における非血縁者間臍帯血移植においても同様の相関が認められるかどうかを検討することを研究目的とした。

B. 研究方法と対象

1998年10月末までに移植を受けた22例の血縁者間臍帯血移植症例と52例の非血縁者間臍帯血移植症例における移植細胞数、移植CD34陽性細胞数、移植CFU-GM数と生着の有無、生着速度との間の相関を検討した。

血縁者間臍帯血移植22例の内訳は、14例が腫瘍性疾患、5例が再生不良性貧血、3例が免疫不全・代謝異常であった。このうち1例は骨髄と臍帯血の併用移植であったため、比較検討から除外した。非血縁者間臍帯血移植52例の内訳は腫瘍性疾患38例、再生不良性貧血5例、免疫不全・代謝異常9例であった。1例において拒絶後の再移植についても報告があったため、23回の移植について検討した。

C. 研究結果

a) 移植細胞数

血縁者間移植、非血縁者間移植それぞれにおける移植有核細胞、CD34陽性細胞数、CFU-GM数は以下のとおりで有意の差は認めなかった。

|                                       | 血 縁           | 非血縁           |
|---------------------------------------|---------------|---------------|
| 有核細胞<br>( $\times 10^7/\text{kg}$ )   | $3.4 \pm 1.8$ | $3.5 \pm 2.2$ |
| CD 34<br>( $\times 10^5/\text{kg}$ )  | $3.6 \pm 2.6$ | $1.9 \pm 2.3$ |
| CFU-GM<br>( $\times 10^4/\text{kg}$ ) | $2.3 \pm 2.3$ | $3.5 \pm 3.7$ |

b) 生着率

ドナーの臍帯血の持続的な生着がえられた症例は、血縁者間移植21例中20例、非血縁者間移植52例中41例であった。非血縁者間移植の内腫瘍性疾患38例中35例、非腫瘍性疾患15回中6回で生着がえられた。

c) 生着速度

生着達成の日数を好中球が $500/\mu\text{l}$ 、血小板が5万/ $\mu\text{l}$ 、網状赤血球が20%として、これらの生着に影響する因子を解析した。

① ドナー別

すべての疾患をまとめて、血縁ドナ

一と非血縁ドナーでの生着率を図1～3に示した。好中球、血小板、網状赤血球のいずれにおいても血縁ドナーからの移植の方が早く生着していた。

ところが、腫瘍性疾患のみに限って同様にドナー別の生着率を比較すると、好中球と網状赤血球では両者に差がなくなり、血小板においてのみ差が認められた(図4～6)。

#### ② 移植細胞数

腫瘍性疾患に対する非血縁者間臍帯血移植において、移植された有核細胞数と生着率を比較した(図7～9)。 $3.6 \times 10^7/\text{kg}$ 以上と未満の2群に分けると、好中球では差がなく、血小板と網状赤血球では差が認められた。

#### D. 結論と考察

① 血縁ドナーからの移植では、疾患、HLA、移植細胞数などの差に関わらず、高い生着率が期待できる。

② 非血縁ドナーからの移植では、腫瘍性疾患では高い生着率が期待できるが、非腫瘍性疾患では約3分の2において十分な生着がえられていない。

これは臍帯血中の幹細胞数が少ないことに加えて、リンパ球の機能が未熟であるために宿主側に残存するリンパ球を駆逐できないためと考えられる。

非腫瘍性疾患で非血縁者間骨髄移植を行う場合には前処置の強化が必要であると考えられるが、適切な前処置は現時点では存在しない。

③ 移植細胞数が多いほど早い生着が可能である。HLAの果たす役割と重要度については今回の解析からは十分には解明できなかったが、非血縁者間骨髄移植におけるほど決定的な役割は演じていないことだけは明確であろう。

#### E. 提言

以上のような結果は、欧米から報告されているものと同様であり、今後臍帯血移植、とくに非血縁者間臍帯血移植の適応を考える際に重要な示唆を与えるものである。

① 小児の腫瘍性疾患では非血縁者間臍帯血移植の効果を期待でき、適応のある症例では骨髄バンクへの登録をせずに臍帯血バンクをつうじての移植を急ぐこともありえる。

② 小児の非腫瘍性疾患では、現状の治療法では非血縁者間臍帯血移植への期待は少なく、骨髄バンクでのドナーを確保することが望ましい。

③ 成人においては、十分な細胞数が確保される場合に限って非血縁者間臍帯血移植を考慮すべきであろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Kato S, et al: Cord blood transplantation from sibling donors in Japan. *Int.J.Hematol*, 67:389-396, 1998.

② 加藤俊一: 日本における臍帯血移植の現況. *低温医学*, 24:153-156, 1998.

##### 2. 著書

① 加藤俊一: 臍帯血幹細胞移植. 「血液疾患」(溝口英昭編), 436-439, 1998.

② 加藤俊一: 臍帯血移植の概要. 臍帯血移植の臨床. 「新しい造血幹細胞移植」(原田実根、加藤俊一編), 107-112, 132-142, 1998.

##### 3. 学会発表

① 加藤俊一、堀田知光: シンポジウム「造血細胞移植から細胞治療へ. 臍帯血移植の現状と展望」、日本臨床血液学会、1998年11月、金沢。

G. 知的所有権の取得状況 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

図 1  
ドナー別生着率  
好中球 > 500/μl

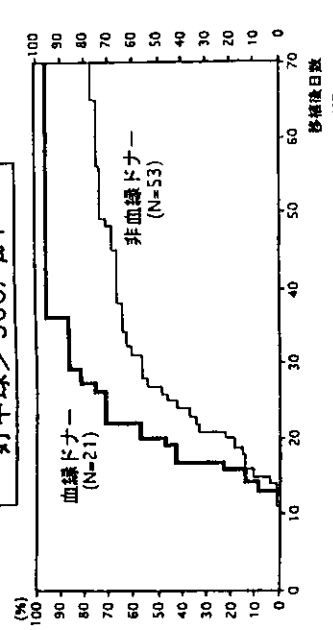


図 4  
腫瘍性疾患ドナー別生着率  
好中球 > 500/μl

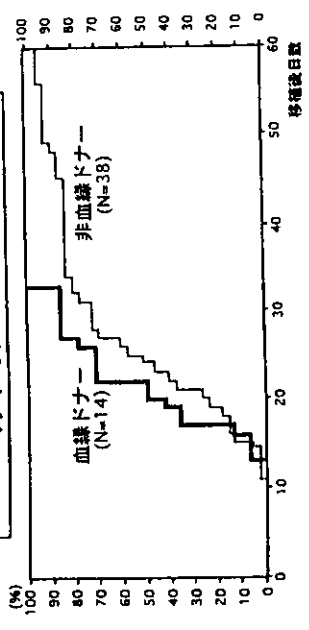


図 2  
ドナー別生着率  
血小板 > 5万/μl

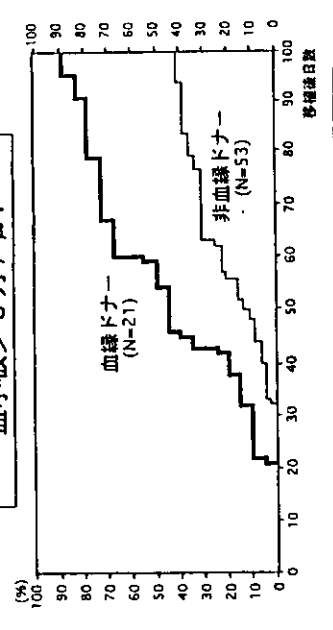


図 5  
腫瘍性疾患ドナー別生着率  
血小板 > 5万/μl

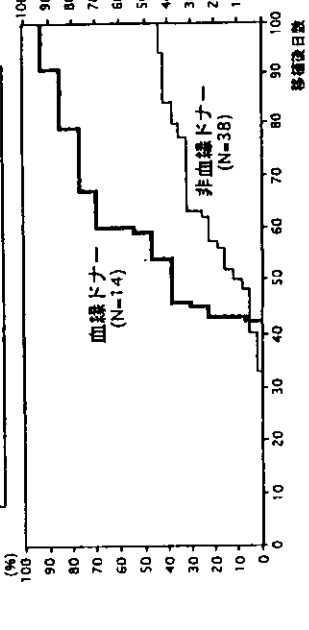


図 3  
ドナー別生着率  
網状赤血球 > 20%

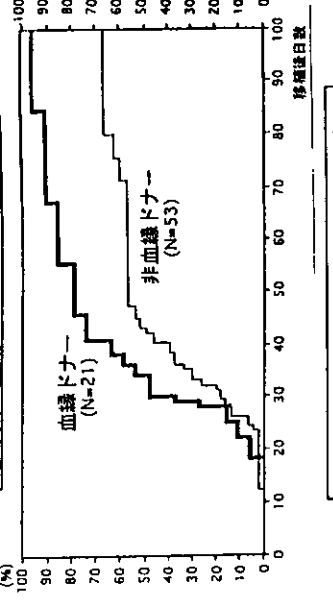
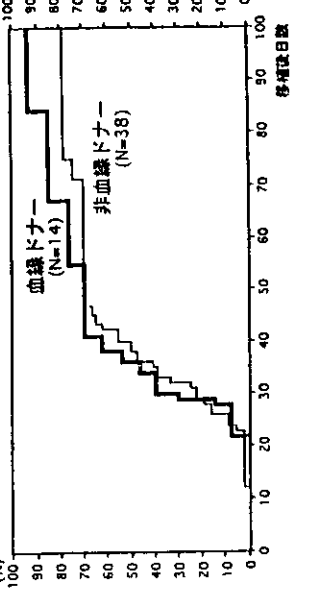
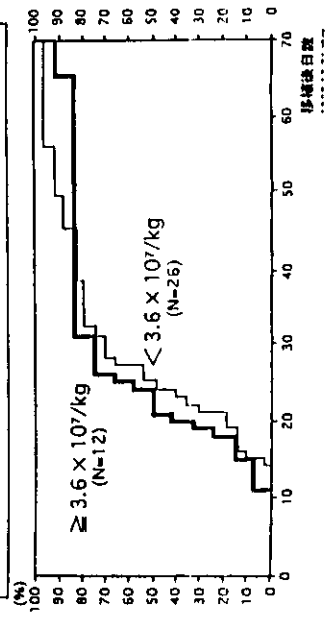


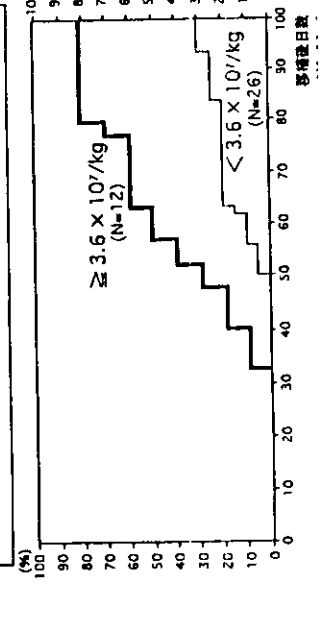
図 6  
腫瘍性疾患ドナー別生着率  
網状赤血球 > 20%



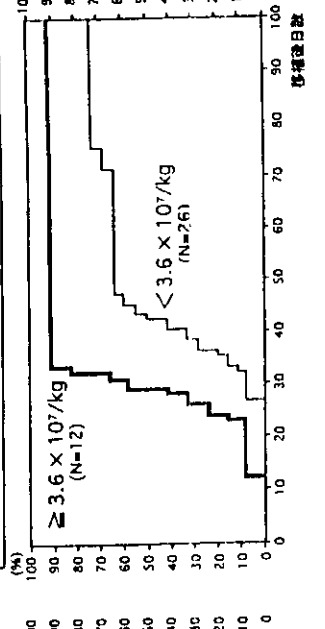
7  
腫瘍性疾患・非血縁ドナー移植細胞数別生着率  
好中球 > 500/μl



8  
腫瘍性疾患・非血縁ドナー移植細胞数別生着率  
血小板 > 5万/μl



9  
腫瘍性疾患・非血縁ドナー移植細胞数別生着率  
網状赤血球 > 20%



研究成果の刊行に関する一覧表

| 刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）   | 刊行年月日        | 刊行書店名                            | 執筆者氏名                         |
|--|--------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Cord blood transplantation from sibling donors in Japan. Report of the national survey. Int J Hematol, 67:389-396      | 1998年<br>6月  |                                  | Kato S et al                  |
| A simple and efficient purification of transduced cells by using green fluorescent protein gene as a selection marker. | 1998年<br>8月  |                                  | Shimizu T,<br>Kato S, et al   |
| Human monoclonal anti-HCMV neutralizing antibody from phage display libraries. J Virological Methods, 74:89-98.        | 1998年        |                                  | Takekoshi M,<br>Kato S, et al |
| 臍帯血幹細胞移植。「血液疾患」<br>436-439.  | 1998年        | 医歯薬出版<br>溝口英昭・<br>平井久丸・<br>坂田洋一編 | 加藤俊一                          |
| 臍帯血移植の概要。臍帯血移植の臨床。107-112,132-142.<br>「新しい造血幹細胞移植」   | 1998年<br>9月  | 南港堂<br>原田実根・<br>加藤俊一・<br>蓮田精昭編   | 加藤俊一                          |
| HLA一致同胞以外の血縁者から行った小児同種骨髄移植の成績。臨床血液、39:631-639.   | 1998年<br>11月 |                                  | 森本 克、<br>加藤俊一ほか。              |
| 臍帯血移植と臍帯血バンク。Modern Physician, 18:1253-55.   | 1998年        |                                  | 加藤俊一                          |
| 日本における臍帯血移植の現況。低温医学、24:153-156.  | 1998年<br>12月 |                                  | 加藤俊一                          |
| 東海大学病院における臍帯血バンクと臍帯血採取。日本産科婦人科学会神奈川地方会誌、35:142-144.  | 1999年<br>1月  |                                  | 岩崎克彦、<br>加藤俊一ほか。              |



厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）  
分担研究報告書

研究課題 臍帯血バンクの整備に関する研究

|       |       |                     |
|-------|-------|---------------------|
| 分担研究者 | 西平浩一  | 神奈川県立こども医療センター小児科部長 |
| 研究協力者 | 生田孝一郎 | 横浜市大医学部 小児科 講師      |
|       | 磯山恵一  | 昭和大学藤が丘病院 小児科助教授    |
|       | 豊田恭徳  | 神奈川県立こども医療センター小児科部長 |
|       | 大沼 圭  | 神奈川県立こども医療センター小児科   |
|       | 中島文明  | 神奈川県赤十字血液センター検査3課   |

研究要旨 臍帯血バンクを設立し、非血縁臍帯血移植を実施、バンクを利用した臍帯血移植の手順を確立した。神奈川臍帯血バンクが提供した臍帯血による22例の移植成績は生着率98%,生存率60%と良好である。HLAは大部分の例が不一致であったが重症GVHDの頻度は少なく、造血幹細胞移植の有力な方法であることが明らかになった。国内の非血縁移植例を調査した55例の成績でも白血病等の悪性疾患では生存率60%と骨髄移植と同等の結果が得られた。地域バンクが整備され臍帯血の採取、処理、保存等の統一基準の完成間近でありHLA検索等で密接な連携を持つことによって非血縁者間臍帯血移植はさらに発展することが期待される。

A. 研究目的

出産後の胎盤に残っている臍帯血には造血幹細胞が豊富に含まれており、臍帯血は造血幹細胞の新たな供給源であり、臍帯血を利用した造血幹細胞移植すなわち臍帯血移植が注目されている。

同胞間の臍帯血移植の有効性はすでに明らかにされている。しかし、臍帯血を造血細胞移植に有効利用するには臍帯血バンクを設立し、非血縁者間でも臍帯血移植を可能にすることが必要である。

そこで、本研究では臍帯血バンクの設立に必要な技術的課題、各地区の臍帯血バンクの連携方法など臍帯血移植に利用できる臍帯血保存件数を増加させることにより、非血縁者間臍帯血移植が容易に実施出来る組織作りと移植に必要な臍帯血細胞数、生着率、HLA適合度あるいは不適合の許容度、GVHDの頻度など臨床データを解析することを目的とした。わが国の地域臍帯血バンクに保存されてい

る臍帯血の件数は米国に比べてきわめて少なく臍帯血バンクの整備、拡充することが急務である。本報告では神奈川臍帯血バンクにおける非血縁者間臍帯血移植に関する研究、すなわち臍帯血の採取、保存方法、移植に関する基準の設定、移植に必要な細胞数、HLA適合の程度とGVHDの関係などにつき検討し、神奈川臍帯血バンクおよびわが国における非血縁者間臍帯血移植の成績につき報告する

B. 研究方法

1. 神奈川臍帯血バンクの組織と非血縁者間臍帯血移植の方法

臍帯血の採取、保存、移植システムの手順の概略は次の通りである。すなわち、分娩→臍帯血採取→HLA・微生物(細菌・真菌・ウイルス)検査→造血細胞分離・算定→凍結保存→データセンターへ臍帯血母体・小児のデータ登録である。臍帯血採取方法は胎盤娩出前あるいは娩出後いずれでも良いことにした。

HLAの検査は神奈川県赤十字血液センターで行った。微生物(細菌、真菌、HIV、HCVウイルス等)の検査は採取施設責任で行った。細胞保存前の細胞分離はハイドロキシエチルスターチ(HES)を使用して、赤血球除去した。分離した細胞の凍結保存はプログラムフリーザーを使用し、-80℃まで約60分かけて冷却し、その後は液体窒素の入った保存容器に保管した。

臍帯血、母体、小児の情報の管理、移植を希望する患者の登録事務局は神奈川県立こども医療センターである。移植を希望する患者は主治医がデータセンターへ登録し、HLAの検索は神奈川県赤十字血液センターで行い、適合する臍帯血があれば、移植審議委員会で移植の適否を判定し、臍帯血を提供するか否かを決定した。

## 2. 神奈川県臍帯血バンク参加施設

1995年9月に神奈川県立こども医療センター横浜市立大学、横浜市愛児センター、昭和大藤が丘病院、神奈川県赤十字血液センター、帝京大学溝口病院などが中心になり任意団体として『神奈川県臍帯血バンク』を設立発足させ、臍帯血の保存を開始し非血縁者間臍帯血移植が出来るようになっていく。臍帯血採取施設はこども医療センター、横浜市立大学、横浜市愛児センター、昭和大藤が丘病院の4施設である。保存施設はこども医療センター、横浜市立大学、昭和大藤が丘病院の3施設である。現在、神奈川県臍帯血バンク参加施設の他、全国から患者登録を受けて、HLA適合し保存細胞数が $2 \times 10^7$ /kg(体重)あれば移植施設へ臍帯血を提供している。HLA適合度は原則として血清型で1座不一致までとし、患者・家族、主治医の希望があれば2座不一致の臍帯血も提供した。

## 3. わが国の非血縁者間および同胞間臍帯血移植症例の全国調査とその解析

当研究班(小寺良尚班長)として、全国の地域バンクを通じて臍帯血の提供を受けて非血縁者間臍帯血移植を平成10年10月末現在までに実施された症例の調査を行い、移植成績を解析した。また、同胞間の臍帯血移植症例についても移植施設の協力で調査を実施して、その成績を解析した。

## C. 研究結果

### 1. 神奈川県臍帯血バンクにおける臍帯血の保存件数と非血縁者間臍帯血幹細胞移植実施例数

神奈川県臍帯血バンクで臍帯血幹細胞移植を目的に保存している臍帯血の件数は平成10年10月現在、約600件である。非血縁者間臍帯血移植ではHLAの移植適合は原則として1座不一致までとしたが、患者の病状によっては2座不一致の臍帯血も提供した。平成9年1月から平成10年10月までに全国76施設から250件のHLA検索依頼があった。HLA適合率は、30%の割合で移植適合臍帯血があり、きわめて高率に適合していた。しかし、患者の病状や臍帯血細胞数不足などから実際に移植を実施されたのは次のとおりである。

平成9年2月、神奈川県臍帯血バンクを利用したわが国最初の非血縁者間臍帯血移植が行われ、平成10年10月末までに22例に実施された。移植実施施設は神奈川県臍帯血バンク参加施設のみでなく国立がんセンター、日本大学、千葉大学など関東地区の病院、さらに広島、福岡などの遠隔地へも臍帯血を搬送し移植が実施された臍帯血の搬送は液体窒素(-196℃)の容器を使用した。

移植症例の疾患名:腫瘍性疾患は白血病16例でそれぞれALL 11, AML 3, CML 1, JCML 1, MDS 1例であった。移植時の患者の状態は第1寛解期が6例、その他10例は複数回再発を繰り返している条件の悪い患者であった。

非腫瘍性疾患は6例で先天性代謝異常症4例で、先天性貧血2例であった。

年齢は6歳未満が11例、6-15歳が9例、成人1例であった。性別では男性は13例、女性は9例であった。

体重は7kg-55kgで、中央値は18kgであった。患者と移植臍帯血のHLAの適合度は血清型で完全一致は1例のみで、その他の症例は1座不一致15例、2座不一致6例であった。遺伝子型では完全一致と1座不一致は11例その他は2-4座不一致であった。

急性GVHDの発症は3度以上は2例のみで、その他は0度または1度であった。すなわち、HLAは1例以外は不一致例であったにも拘わらず重度のGVHDは2例のみであった。

移植細胞数は18例では $2 \times 10^7$ /kg以上であり4例は $2 \times 10^7$ /kg未満であった。生着は19例(90%)に得られ、生着日(好中球  $500/\mu l$  以上)は14-49日で中央値34日あった(図1)。血小板 $5万/\mu l$ 到達日は中央値75日であり遷延した。3例(再生不良性貧血、先天代謝異常症)では生着不全であった。

生存、死亡に関して3カ月以上経過した16例で評価すると、12例は生存、4例は死亡した。Kaplan-Meier法による生存率は図2に示すように58%であった。

死因は肝不全、肺炎、白血病再発であった。

## 2. わが国の全国調査による臍帯血移植成績

国内における臍帯血移植(非血縁及び同胞)を受けた患者数は平成10年末現在、総数80例である。表1に示すように非血縁者間移植55例、同胞間25例、疾患別では白血病など悪性疾患が53例(66%)、非腫瘍性疾患27例(34%)であった。

### 1) 悪性腫瘍性疾患の成績

疾患別分布は表2に示すように非血縁者間38例のうち29例は急性白血病で大部分を占めた。同胞間15例中12例は急性白血病であった。年齢分布は表3に示すように3例以外はすべて16歳未満の小児であった。体重は40kg未満が大部分であった。

HLA適合度は表4に示した。非血縁者間では完全一致2例(5%)、1座不一致29例(78%)、2座不一致6例(16%)であり、同胞間は表5に示す通りである。

移植前の患者の状態は非血縁者間では第2寛解期以上または再発時が約80%、同胞間でも70%で条件の悪い患者が大部分であった。

生着率は表6に示すように移植後60日で95%であり、好中球 $500/\mu l$ に達した日の中央値は29日(11-65日)で、血小板 $20,000/\mu l$ 到達日は74日(30-114日)、移植後100日で63%が $20,000/\mu l$ となった(図3,4)。

Kaplan-Meier法による生存率は図5に示すように非血縁移植では60%、同胞間では53%であり、有意差はなかった。非血縁者間移植後1年における生存率は62%、無病生存率は60%であった(図6)。急性白血病のみ高危険群と低危険群の生存率はそれぞれ68%、55%であったが有意差はみられなかった(図7)。重症GVHDの頻度は図8に示すように11%であった。

死因はほとんど原病再発と感染症であった

### 2) 非腫瘍性疾患の成績

27例の疾患分布は表7に示した。先天性代謝異常症がもっとも多かった。HLA適合度は表8に示した。非血縁者間移植では92%は不一致であり、同胞間では全例一致していた。重症GVHDは3例にみられた。

生着率は非血縁者間移植では36%と不良であったが、同胞間では88%と良好であった。

生存率は非血縁者間移植では64%、同胞間では88%であった。

## D. 考察

今回の報告は神奈川臍帯血バンクの組織とバンクを利用した非血縁者間臍帯血移植に関する成績と全国調査の成績を示した。非血縁者間移植は国内では1997年年2月、神奈川臍帯血バンクを利用して横浜市立

大学病院小児科実施されたのが最初であり神奈川臍帯血バンクでは1998年10月末に10施設に臍帯血を提供し22例に移植を実施された。臍帯血の提供に際しては移植審議委員会で移植の適否を判定した。

疾患の種類は急性白血病が大部分でその他MDS、先天性免疫不全および先天代謝異常症であった。白血病16例における臍帯血移植施行前の患者の条件は複数回再発を繰り返していたり、骨髄移植後の再発例あるいは非寛解が10例を占め、きわめて厳しい条件の患者が多かったが、全症例に生着が確認された。死亡は4例で75%は生存しており、観察期間は短例も含まれているが、現在のところ良好な成績である。

HLAの適合度は1例を除いて不一致であったが重症GVHDの発症は極めて少なく、2例のみであった。

全国調査による80例の臍帯血移植症例のうち、各地区の臍帯血バンクを利用して行われた非血縁者間臍帯血移植は平成10年10月末現在55例であった。提供した臍帯血バンク名と症例数の多い順に、神奈川臍帯血バンク20、東海臍帯血バンク13、近畿臍帯血バンク8、東海大学臍帯血バンク7、東京臍帯血バンク2であった。これは非血縁者間臍帯血移植が実施されて20カ月間であるので、きわめて順調に臍帯血移植が普及していることを示すものである。

移植成績につき、悪性腫瘍では急性白血病が38例中29例を占めていた。HLAの適合度は95%は1または2座不一致であった。移植前の患者の80%は条件の悪い状態であった。

生着率は移植後60日で92%であり、諸外国の成績に劣るものではなかった。好中球が $500/\mu\text{l}$ 到達日は29日、血小板 $20,000/\mu\text{l}$ 到達日は74日であり、従来から指摘されている結果と同様であった。

Kaplan-Meier法による生存確率はoverall survivalは62%、無病生存率は60%であり、

非血縁骨髄移植の小児の成績とほぼ同様であった。また、欧米の臍帯血移植の成績ともほぼ同様であった。

一方、非腫瘍性疾患では非血縁者間臍帯血移植の生着率が36%と不良である。ただし同胞間移植では80%であるので臍帯血移植が悪いとは言えず、今後の検討課題である。臍帯血移植で重症GVHDが少ない理由は明らかでないがリンパ球の機能の未熟性にあることが考えられる。すなわち、臍帯血と成人のリンパ球機能の主な差異は1)インターロイキン(IL)-10, 12の産生低下、2)インターフェロン $\alpha$ および $\gamma$ の産生低下、3)腫瘍壊死因子(TNF)産生低下、4)alloantigenに対する細胞障害反応の低下である。これらの事項は重症GVHD発症に関与するサイトカインであり、特にIL-12, インターフェロン $\alpha$ ,  $\gamma$ などの産生能の低下があるので重症GVHDが少ないものと推定される。

移植された有核細胞数は $1.2\sim 10\times 10^7/\text{kg}$ であったが、大半の症例は $2\sim 4\times 10^7/\text{kg}$ であり、生着率は90%ときわめて良好な結果であった。すなわち臍帯血幹細胞移植では骨髄移植の10分の1以下の細胞数で造血能が再生することが明確に示された。

今後は各地区の臍帯血バンクが密接に連携することで、臍帯血移植症例はさらに急速に増加するものと思われる。現在の国内の臍帯血バンクは小規模であり、さらに各バンクの採取、処理保存方法もまちまちであるので、統一した基準作成が早急に必要である。そのため厚生省臍帯血移植検討会で臍帯血採取から移植に至るすべての過程に関する基準書の作成が進行中であり、近々完成予定である。平成11年4月より公的臍帯血バンクの設立が決定されており、国の予算措置も4億円が予定されており、非血縁者間臍帯血移植が促進され、造血幹細胞移