

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

Health and Labour Sciences Research Grants,

Research on Human Genome, Tissue Engineering, Ministry of Health, Labour and Welfare.

骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の
運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小寺良尚

名古屋第一赤十字病院 第四内科、骨髄移植センター

ミレニアム平成 15 年度研究報告書序文

2000 年度（平成 12 年度）から複数省庁横断のプロジェクトとして所謂ミレニアム研究が 5 年計画で開始され、「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」が発足し、「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究班」は、従来の造血細胞移植こそ再生医療を最も具現したものであるとの認識からこの中に位置づけられた。そして平成 12, 13, 14 年度の 3 年間、血液・骨髄系の細胞の再生能力、自己修復能力に富んでいるという特質を利用した同種ならびに自己造血細胞移植療法（同種骨髄、末梢血、臍帯血、自己骨髄、末梢血幹細胞移植ならびに同種リンパ球系細胞輸注-DLI）を一体的に捉え、そのさらなる成績向上、適用範囲の拡大、ならびにドナーの負担の軽減を目的として多数の班員、研究協力者とともに研究を進めてきた。平成 13 年度には「ミニトランスプラント」に関する研究班の独立を、平成 14 年度には「同種末梢血幹細胞移植並びにHLAに関する研究班」の独立を見たが、毎年度末にこれら友班と共催してきた公開シンポジウムにおいて示されてきたように、当初掲げた目標の幾つかは臨床の場で実践され、患者の救命、社会復帰に貢献するまでになっている。これら 3 年間の成果を背景に、平成 15 年度は班員構成は基本的に残しつつも、新たに「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」をテーマに掲げ、これまでの多様な造血細胞移植の効率的な運用を可能にする仕組みを構築するとともに、班研究により得られた前臨床試験の成果を公共性、広域性、公平性をもって患者に届ける仕組み、即ち基本的には健康保険適用医療にするために必要な作業、を下記のテーマ毎に考え、実践することとした。

1. 非血縁者間造血細胞移植と骨髄バンクの効率的運用に関する研究
2. 自家造血幹細胞移植と海外骨髄バンクの適正運用に関する研究
3. HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究
—母児間移植—
4. HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究
—成分移植—
5. 各種造血幹細胞移植の患者及、ドナーの登録システムの一元化と
その運用方法に関する研究
6. 膠原病に対する造血幹細胞移植療法のための臨床試験体制の確立と実施に
関する研究

7. 活性化 CD-4 による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究
8. ウイルス抗原特異的 T 細胞による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究
9. マイナー抗原特異的 T 細胞による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究
10. 造血幹細胞の骨髄内直接移植法に関する研究
11. 造血細胞移植の潜在需要の策定とその充足法に関する研究
12. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与
13. HLA-DNA タイピングの意義
14. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索
15. 造血幹細胞移植における NK 細胞受容体の解析
16. 同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究 (1)
17. 非血縁者間末梢血幹細胞移植の有用性と採取に関する研究
18. 同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究 (2)

以上の計画の下に一年間研究を行い、今ここに年度末報告書を作成したわけであるが、ミレニアム研究友班、日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団、さい帯血バンクネットワーク等との共同作業により、例えば骨髄バンクドナーHLA情報のDNA化によるコーディネート期間の短縮化、末梢血幹細胞ドナーの安全性を担保するために必要なリスク因子の確定、HLA2~3座不適合移植のサルベージ移植法としての定着、活性化CD4細胞によるDLIの前臨床試験における有用性の確認、膠原病に対する自家末梢血幹細胞移植の有用性の確認などに一定の成果が見られる。本報告書が班員、研究協力者、関係者各位の、今後の研究の一助になることを願うと共に、研究途上のこれら課題を全国民の医療にするため今一層のご尽力をお願いするものである。

平成 16 年 6 月

主任研究者 記

目 次

I. 研究組織	3
II. 総括研究報告書	7
小寺良尚 主任研究者	
III. 分担研究報告書	
テーマI. <u>細胞治療とその適正運用</u>	
1. 非血縁者間造血細胞移植と骨髄バンクの効率的運用に関する研究	39
小寺良尚	
2. 自家造血幹細胞移植と海外骨髄バンクの適正運用に関する研究	49
岡本真一郎	
3. HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究 — 母児間移植 —	55
— 戸辰夫	
4. HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正運用に関する研究 — 成分移植 —	64
谷口修一	
5. 各種造血幹細胞移植の患者及、ドナーの登録システムの一元化とその運用方法に 関する研究	68
浜島信之	
6. 膠原病に対する造血幹細胞移植療法のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究	70
小池隆夫	
7. 活性化CD-4によるDLIのための臨床試験体制の確立と実施に関する研究	76
伊藤仁也	
8. マイナー抗原特異的T細胞によるDLIのための臨床試験体制の確立と実施に関する研究	84
赤塚美樹	
9. ウイルス抗原特異的T細胞によるDLIのための臨床試験体制の確立と実施に関する研究	90
小島勢二	
10. 造血幹細胞の骨髄内直接移植法に関する研究	92
池原進	
11. 造血細胞移植の潜在需要の策定とその充足法に関する研究	93
浅野茂隆	
テーマII. <u>同種末梢血造血幹細胞移植</u>	
1. 同種末梢血造血幹細胞移植の有用性に関する研究	97
原田実根	
2. 非血縁者間末梢血造血幹細胞移植の有用性と採取に関する研究	104
坂巻壽	
3. 同種末梢血造血幹細胞移植の有用性に関する研究	105
谷本光音	
テーマIII. <u>造血幹細胞移植とその組織適合性抗原</u>	
1. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与に関する研究	111
森島泰雄	

2. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究	117
笹月 健彦	
3. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索に関する研究	121
猪子 英俊	
4. 造血幹細胞移植におけるNK細胞受容体の解析に関する研究	127
屋部 登志雄	

IV. 研究班会議発表者報告書

一. 平成15年度第一回研究班会議

2003年7月12日【土】午前10時～午後5時30分

会場：名古屋第一赤十字病院 古川講堂

主任研究者挨拶並びに報告

小寺良尚

名古屋第一赤十字病院 第四内科、骨髄移植センター

分担研究報告

テーマⅠ. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

1. 日本骨髄バンクにおけるHLA検査のあり方	135
森島泰雄	愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部
2. HLA-DNAタイピングの意義の確立 —非血縁者間骨髄移植におけるHLAクラスⅡ遺伝子マッチングの影響—	139
山本 健 ^① 笹月健彦 ^②	①九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門 ②国立国際医療センター研究所
3. 非血縁者間骨髄移植におけるNK受容体の関与 —— HLA-C型からの解析 ——	140
森島泰雄	愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部
4. NK受容体KIRの移植成績への関与：活性化KIR不適合とGVHD発症	142
屋部登志雄	東京都赤十字血液センター 技術部
5. マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索	144
成瀬妙子 猪子英俊	東海大学医学部 生命科学系
6. HLA-A24拘束性マイナー抗原ACC-1が移植後経過に及ぼす影響の検討	145
赤塚美樹 ^① 西田徹也 ^②	①②愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部 ②現名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科
7. HLA-A24拘束性マイナー組織適合性抗原（ACC-1）の適合性とGVL/GVHとの相関	148
丸屋悦子 佐治博夫	特定非営利活動法人HLA 研究所
8. ドナー欠損型マイナー抗原UGT2B17の同定およびその臨床的意義に関する検討	150
村田 誠	名古屋大学大学院医学系研究科 血液内科

テーマⅡ. 同種末梢血造血幹細胞移植

1. 難治性自己免疫疾患に対する自己CD34陽性末梢血幹細胞移植	151
長藤宏司 原田実根	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科
2. 同種末梢血幹細胞至適採取時期決定における末梢血 circulating immature cell count の有効性に関する検討	153
小塚輝彦 ^① 原 雅道 ^① 谷本光音 ^②	①愛媛県立中央病院 内科 ②岡山大学医歯学総合研究科 病態制御
3. 同種末梢血採取における適正な採取量に関する研究	154
比留間潔 坂巻 壽	都立駒込病院 造血細胞移植チーム

4. 自家造血幹細胞移植と海外ドナーバンクの適正使用に関する提案	155
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 内科

テーマⅢ. 細胞治療とその適正運用

1. 非血縁者間造血細胞移植と骨髄バンクの効率的運用に関する研究	157
小寺良尚	名古屋第一赤十字病院 骨髄移植センター
2. 骨髄バンクを介して行われたドナーリンパ球輸注の成績	159
堀部敬三	JMDP 医療委員会
3. AML,CML,MDS を対象とした G-CSF 併用前処置法による臍帯血・骨髄移植の比較 — 東大医科研における経験 —	161
高橋 聡 浅野茂隆	東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
4. FK506 を GVHD 予防に用いた NIMA 相補的血縁者間 造血幹細胞移植に関する臨床第 I - II 相試験	163
一戸辰夫	京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学
5. CD34 陽性細胞純化法を用いた HLA2,3 抗原不一致血縁者ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の 安全性及び有効性の検討	165
谷口修一	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科
6. HLA Class - 1 抗原 2 座不一致同胞ドナーより RIST を行った重症再生不良性貧血の 1 例	167
政氏伸夫① 佐治博夫②	①市立函館病院 内科 ②特定非営利活動法人 HLA 研究所
7. HLA haploidentical ミニ移植	169
小川啓恭	大阪大学大学院大学医学系研究科 分子病態内科学
8. 膠原病に対する造血幹細胞移植のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究	171
天崎吉晴 小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学
9. 臨床試験におけるデータセンターの役割	173
熱田由子 浜島信之	名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学医学推計・判断学
10. 活性化 CD-4 リンパ球による DLI のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究	175
伊藤仁也	先端医療センター 再生医療研究部
11. ウイルス抗原特異的 T 細胞による細胞療法	177
工藤寿子 渡辺修大 小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 小児科
12. マイナー抗原特異的 T 細胞による養子免疫療法	179
赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
13. 樹状細胞を用いたペプチド特異的 T 細胞の増幅とヘルパー抗原の効果	181
北脇年雄 門脇則光	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
14. 骨髄内骨髄移植の有用性——マウス、ラット、モンキーを用いて	182
池原 進	関西医科大学 第一病理学

二. 平成 15 年度第二回研究会議

2004 年 2 月 27 日 (金) 午後 1 時～午後 5 時 30 分

28 日 (土) 午前 9 時～午後 1 時

会場：東京慈恵会医科大学 1 号館 5 階講堂、本館 2 階講堂

主任研究者挨拶並びに報告	185
--------------------	-----

小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 第四内科、骨髄移植センター

厚生労働省挨拶

井内 努 厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室

分担研究報告

テーマⅠ. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

1. 組織適合性研究の現状と今後の方向性 187
森島泰雄 愛知県がんセンター 血液・細胞療法部
2. 非血縁者間移植における HLA-C 抗原適合の臨床的意義と
ドナースクリーニング検査への導入 188
森島泰雄 愛知県がんセンター 血液・細胞療法部
3. NK受容体KIR適合性と非血縁者間骨髄移植成績 190
屋部登志雄^① 森島泰雄^② ①東京都赤十字血液センター 技術部
②愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部
4. 非血縁者間骨髄移植における、HLAクラスⅡマッチングの重要性 上記1、2に記載
山本 健^① 笹月健彦^② ①九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門
②国立国際医療センター研究所
5. 非血縁者間骨髄移植におけるゲノムワイドなマイナー組織適合抗原遺伝子の検索 192
成瀬妙子 猪子英俊 東海大学 生命科学系

テーマⅡ. 非血縁者間造血幹細胞移植

1. 遺伝子多型研究における匿名化 194
浜島信之 名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学/医学推計・判断学
2. HLAⅠ抗原不一致(血清型)ドナーからの非血縁者間骨髄移植 196
加藤俊一 財)骨髄移植推進財団医療委員会
3. 臍帯血移植後のCMV反応性Tリンパ球回復動態の解析 198
高橋 聡 浅野茂隆 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
4. 海外における造血幹細胞移植に関する regulation の動向 199
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部 内科

テーマⅢ. 同種末梢血造血幹細胞移植

1. 同種末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する研究
1) 日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の現況 201
2) 同種造血幹細胞ドナー(骨髄、末梢血)の安全性に関する日欧共同アンケート中間報告 201
小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 骨髄移植センター
3) 同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査—統計解析報告— 203
小寺良尚^① 福島雅典^② ①日本造血細胞移植学会同種PBSCT小委員会
②先端医療振興財団 臨床研究情報センター
2. 同種末梢血幹細胞移植レシピエント短期調査事業からの報告 205
山本一仁 小寺良尚 日本造血細胞移植学会 事務局・PBSCT小委員会
名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学/医学推計
3. 同種末梢血幹細胞採取における適正な採取量に関する研究 207
山下卓也 比留間潔 坂巻 壽 都立駒込病院 造血細胞移植チーム
4. ドナー候補者にみられた染色体異常 209
平岡 諱 大阪府立成人病センター 第五内科

テーマⅣ. 細胞治療とその適正選別

1. FK506をGVHD予防に用いたNIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植
に関する臨床第Ⅰ・Ⅱ相試験 210
一戸辰夫 京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

2. HLA haploidentical ミニ移植	212
小川啓恭	大阪大学大学院大学医学系研究科 分子病態内科学
3. CD34 陽性細胞純化法を用いた HLA2,3 抗原不一致血縁者ドナーからの同種末梢血 幹細胞移植の安全性及び有効性の検討	214
谷口修一	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科
4. 強皮症に対する造血幹細胞移植療法に関する研究	216
小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学
5. 若年性関節リウマチに対する auto SCT のその後の経過	218
河 敬世	大阪府立母子保健総合医療センター 小児血液
6. 腎細胞癌の多発性肺転移に対し骨髄非破壊的造血幹細胞移植を行った1例	222
宮村耕一 ^① 佐々木毅 ^②	①名古屋第一赤十字病院 第四内科 ②東北大学大学院医学系研究科 病態制御学
7. 活性化 CD-4-DLI の生着促進効果の検討	224
伊藤仁也	先端医療センター 再生医療研究部
8. 東京医科歯科大学細胞治療センターにおける活性化 T 細胞培養と細胞の安全保証	226
清水則夫	東京医科歯科大学細胞治療センター
9. 難治性 CMV 感染症・アデノウイルス感染症に対するドナー活性化 CD4 陽性 T 細胞輸注療法	228
森尾友宏	東京医科歯科大学細胞治療センター
10. 養子免疫療法に向けての基礎的研究および整備状況	230
赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
11. MHC テトラマーによる EB ウイルス特異的 CTL のモニタリング	231
谷ヶ崎 博 工藤寿子 小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 小児科
12. 骨髄内骨髄移植 —— 小動物からモンキーへ ——	233
池原 進	関西医科大学 第一病理学

V. (財)ヒューマンサイエンス振興財団「平成15年度ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業」 に基づく研究班事業報告並びに研究実績報告書	237
--	-----

VI. 公開シンポジウム記録	245
----------------------	-----

VII. 研究会議記録	249
-------------------	-----

VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表	253
----------------------------	-----

IX. 資 料

同種造血幹細胞採取（骨髄、末梢血）ドナーに関する日欧共同調査 資料1-4	257
--	-----

I. 研究組織

平成15年度 厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業
「骨髓等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と
臨床試験体制の確立に関する研究」班

研究組織

	氏名	所属
主任研究者	小寺良尚	名古屋第一赤十字病院 第四内科、骨髓移植センター
分担研究者	岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 血液内科
	一戸辰夫	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科
	谷口修一	国立公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科
	浜島信之	名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学/医学推計・判断学
	小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 病態制御学
	伊藤仁也	先端医療振興財団先端医療センター 再生医療研究部
	赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
	小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達医学
	池原進	関西医科大学 病理学第一講座
	浅野茂隆	東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
	原田実根	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学
	坂巻壽	東京都立駒込病院 血液内科
	谷本光音	岡山大学医歯学総合研究科 病態制御科学
	森島泰雄	愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部
	笹月健彦	国立国際医療センター研究所
	猪子英俊	東海大学医学部 分子生命医学
	屋部登志雄	東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課
研究協力者	河敬世	大阪府立母子保健総合医療センター 小児血液科
	清水則夫	東京医科歯科大学難治疾患研究所 ウイルス感染学分野
	塩原信太郎	金沢大学医学部附属病院 輸血部
	玉木茂久	山田赤十字病院 内科
	小川啓恭	大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学
	佐治博夫	特定非営利活動法人 HLA研究所
	丸屋悦子	特定非営利活動法人 HLA研究所
	山本健	九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門
	十字猛夫	日本赤十字社中央血液センター

研究協力者	赤座達也	日本赤十字社中央血液センター
	成瀬妙子	東海大学医学部 分子生命医学
	柏瀬貢一	東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課
	濱口元洋	(独)国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科
	佐尾 浩	名鉄病院 血液内科
	江崎幸治	藤田保健衛生大学 内科
	吉田俊治	藤田保健衛生大学 感染症・リウマチ内科
	松山孝治	名古屋第一赤十字病院 小児医療センター血液腫瘍科
	加藤俊一	東海大学総合医学研究所 細胞移植再生医療科
	佐々木 毅	東北大学大学院医学系研究科 病態制御学
	土肥博雄	広島赤十字・原爆病院 第四内科
	森下剛久	愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院 内科
	恵美宣彦	名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学
	吉田 喬	富山県立中央病院 内科
	鈴木律朗	愛知県がんセンター研究所 化学療法部
	平岡 諦	大阪府立成人病センター 第五内科
	関根暉彬	株式会社リンフォテック
	政氏伸夫	市立函館病院 内科
	島崎千尋	京都府立医科大学 第二内科
	古川達雄	新潟大学医学部附属病院 高密度無菌治療部
	今村雅寛	北海道大学大学院医学研究科 病態制御学
	上田龍三	名古屋市立大学医学部 内科

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総括研究報告書

「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験
体制の確立に関する研究」

主任研究者 小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 骨髄移植センター長

研究要旨：同種造血幹細胞ドナー2,784名の安全性を検討し、比較的重篤な短期有害事象率1.7%、中長期有害事象率0.2%であることを示すとともに、危険予測因子並びに移植に必要な幹細胞数の下限を定めた。骨髄、末梢血ドナー双方の安全性に関する日欧共通調査を開始した。活性化CD-4細胞によるDLIの前臨床試験を移植後再発並びに重症ウイルス感染症例において継続しその有用性を示した。CD-34陽性細胞移植のための臨床試験（医師主導型）を開始した。母児間移植などHLA 1~2座不適合移植がタクロリムスをはじめとする強力な免疫抑制の下で良好な成績を上げうることを示した。骨髄バンク新規登録ドナー（年間2万人）及び既登録ドナー18万人のHLA情報全てをDNA化するための方略を定めた。HLA-C座抗原の臨床的意義およびNK細胞受容体との関連性に関する情報を蓄積した。HLA適合ドナー-レシピエント間で一方のみがマイナー抗原を欠損している組み合わせがあることを発見した。

分担研究者

小寺良尚	名古屋第一赤十字病院
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部
一戸辰夫	京都大学大学院医学研究科
谷口修一	虎の門病院
浜島信之	名古屋大学大学院医学系研究科
小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科
伊藤君也	(財)先端医療センター
小島勢二	名古屋大学大学院医学研究科
赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所
池原進	関西医科大学
浅野茂隆	東京大学医科学研究所
森島泰雄	愛知県がんセンター病院
笹月健彦	国立国際医療センター
猪子英俊	東海大学医学部
屋部登志雄	東京都赤十字血液センター
原田実根	九州大学大学院医学研究院
坂巻壽	東京都立駒込病院
谷本光音	岡山大学歯学総合研究科

A. 研究目的

骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植は難治血液病等に高い確立で治療をもたらす現行医療であるが、現在のシステムによる供給率は需要の50%を満たすに過ぎず、これに比較的高齢者（50~65歳）や他の疾患も加えた場合の潜在需要に対してはその25%程度を満たすにとどまる。本研究はこれら潜在需要を充足することを目的とし、造血幹細胞移植医療の効率的な運用を、患者並びにドナーの登録システムを充実しつつ、又新しい移植法等を健保適用医療にしてゆくために必要な臨床試験のあり方を具体的なテーマ毎に考え実践しつつ研究するものである。即ち、1) 非血縁者間造血細胞移植（骨髄、DLI）とそれを支える骨髄バンクの効率的運用に必要な技術開発（幹細胞の凍結保

存、DLI用リンパ球の増幅等)並びに非血縁者間への末梢血幹細胞移植導入を目指した、2)血縁者間同種末梢血幹細胞移植の有用性の確立、3)末梢血幹細胞の安全且つ効率的な採取システムの確立、4)末梢血幹細胞ドナーの安全性(危険性)の確立、を試みると共に、5)自家造血幹細胞移植並びに海外ドナーからの移植の適正運用、6)HLA不適合血縁者間造血幹細胞移植、特に母児間免疫寛容に立脚した移植法並びに、7)純化CD-34による移植法の確立、8)各種造血幹細胞移植における患者及びドナーの登録システムの一元化とその運用方法、9)造血幹細胞移植の適応疾患の拡張、特に膠原病に対する造血幹細胞移植療法の確立、10)効率的で有用性の高いDLI、特に活性化CD-4による移植後再発並びに難治感染症等の制御、11)特異的で有用性の高いDLI、特に抗原特異的T細胞による移植後再発並びに、12)ウイルス感染症等の治療、13)造血幹細胞の骨髄内直接投与方法による移植細胞数の飛躍的節減、14)造血細胞移植の潜在需要の策定とそれを満たすための各種造血細胞源の適正運用、に関する研究を実施する。更に15)同種造血幹細胞移植(骨髄、末梢血、血縁、非血縁)の成績を規定する新しい組織適合抗原の同定と作用機序の解析、16)HLA-DNAタイピングの意義の確立、17)ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索、18)造血幹細胞におけるNK細胞受容体の解析、に関する研究を実施する。

B. 研究方法

研究方法=課題一1;凍結保存骨髄を用いた

血縁者間骨髄移植例の血液、免疫回復に関わるデータ(全国調査結果あり)の再検討し安全性を確認する。同法の非血縁者間移植を対象とした臨床試験を、患者一ドナー間で日程調整がつかなかった事例を対象に実施する。非血縁ドナーを対象とした、従来型DLI実施症例の総括を行い、後述の活性化CD-4細胞によるDLI適応規準策定のためのデータを作成する。課題一2,3,4;非血縁者間同種末梢血幹細胞移植実施にむけ、血縁者間同種末梢血幹細胞移植の患者における有用性をラージスケールで後方視的に検討する。同種末梢血幹細胞採取のために必要な条件(G-CSF投与量、投与スケジュール、採取時期、採取時間、採取機器等)並びに採取施設の実態を、全国集計データを基に整理、検討し、安全且つ効率的な採取システムを確定する。同種末梢血幹細胞ドナーの短期、中、長期の安全性に関わる情報を全国集計データを基にラージスケールで後方視的に検討し、非血縁ドナーからの採取規準を策定する。課題一5;自家造血幹細胞移植の疾患、移植時病期別後方視的評価の継続、それに基づく同移植法の適応の確立、課題一6,7;血縁内、国内、海外の骨髄、臍帯血バンクでHLA適合ドナーが得られない患者を救済するために、血縁者からのHLA1ハプロ不適合母児間造血幹細胞移植の第I、II相臨床試験の実施並びに新しい磁気細胞分離システムを用いて精製したHLA2-3座不適合ドナーからのCD-34+細胞移植の実施、課題一8全造血幹細胞移植、非血縁者間骨髄移植、同種末梢血幹細胞移植、さい帯血移植登録を一元化するための基盤整備、課題一9;膠原病における造血細胞移植療法の

対象疾患（病態）の検討、同種移植、自家移植の選択に関する検討、情報収集を行なうとともに適応があると思われる膠原病を対象とした自家移植の継続、課題—10、11、12；ドナーリンパ球を、IL-2を含む固相培地で Ex vivo 培養することによって得られる CD-4 陽性細胞を用いた細胞治療が比較的安全に行なえるとの初期のデータを得たので、これを第二世代の DLI として位置づけ、AML など従来の DLI が無効例であったものに対し作られたプロトコルスタディーの継続、7) マイナー抗原特異的クローン化 T 細胞を用いた細胞治療の基盤整備と実施、課題—13；骨髓内注入移植法に関する動物実験の検証、臨床応用に当たっての適格症例条件の検討、プロトコルの策定、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会への提案、課題—14；流動的な状況下で正確な潜在需要を試算するための因子解析、算定方法の検討、を行う。課題—15～18；非血縁者間骨髓移植ドナー—患者リンパ球の検体保存事業を継続しつつ、その保存検体を用いて、イ) HLA-DR と HLA-DQ 抗原の移植免疫反応に対する役割、ロ) HLA-C 抗原の移植片対白血病効果への影響、ハ) HLA-E 抗原の移植免疫反応に対する影響、ニ) 特定の HLA 型の不適合の組み合わせが移植免疫反応に及ぼす効果の検討と、移植許容抗原の同定、ホ) DNA チップによるマイクロサテライト多型の検索と移植成績との相関の検討、ヘ) C 座抗原の不適合と NK 細胞活性化の関係の検討、を行なう。

C. 研究結果

1) 骨髓バンク新規登録ドナー（年間 2 万

人）に対しては SSO 法 (middle resolution) による DNA タイピングを HLA Class-1, 2 とも行い、既登録ドナー 18 万人の内、Class-1, 2 とも DNA タイピング済み 2 万人、血清型=DNA 型と考えられる 5 万人を除いた 11 万人には同意を取り直した上で保存検体を用い SSO 法によって DNA タイピングを行うことにより、全ドナーの HLA を DNA 型とするための方略を定めた（課題—1、14、15、16）。2) 日本造血細胞移植学会に連続して登録されている血縁者間同種末梢血幹細胞移植ドナー—2,784 例（2000 年 4 月から 2004 年 3 月までの 4 年間）を解析し、短期、中期、長期の有害事象率を示すと共に、骨髓、末梢血双方ドナーの有害事象の頻度、性質を把握するための日欧共同調査を開始し、中間結果を示した（課題—1、2、3、4）。3) 末梢血幹細胞ドナーの安全性予測因子を確定した（課題—1、2、3、4）。4) 末梢血幹細胞移植成功に必要な幹細胞数の下限を定めた（課題—1、2、3、4）。5) 自家造血幹細胞移植並びに海外ドナーからの移植の適正運用（課題—5）、6) 母児間免疫寛容に立脚した血縁者間 HLA 不適合移植を継続した（課題—6）。又、7) 純化 CD-34 による HLA 1 ハプロ不適合移植を実施した（課題—7）。8) 血縁者間骨髓、末梢血、非血縁者間骨髓移植の患者登録システムを基本的に一元化した。臍帯血移植についてもこれに組み込むことを検討中である（課題—8）。9) 膠原病に対する造血幹細胞移植療法を継続した（課題—9）。班関連施設だけでも実施例数は 10 例を超え成績も良好であるので更なる普及を目指したい。10) 活性化 CD-4 による移植後再発並びに難治感染症の制御を継続

した(課題-10)。従来型 DLI に比べ副作用 (GVHD) が少ないことは大きな特徴であると考え。11) マイナー抗原特異的 T 細胞の培養細胞株を樹立した(課題-11, 12)。12) HLA 適合ドナー-レシピエント間で一方のみがマイナー抗原を欠損する組み合わせがあることを発見した(課題-11, 12)。13) 造血幹細胞の骨髄内直接投与方法臨床試験に必要な情報を略入手した(課題-13)。14) 造血細胞移植の潜在需要を策定した(課題-14)。15) 非血縁者間移植における HLA-C 抗原適合の臨床的意義とドナースクリーニング検査への導入に関する方略を定めた。16) HLA-DNA タイピングの意義の確立、17) ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索、18) 造血幹細胞における NK 細胞受容体の解析、に関する研究を実施した(以上、課題-15, 16, 17)。

D. 考察

1) 骨髄バンク全ドナーの HLA 情報を DNA タイピング化することは、ドナー検索の初期段階より最適ドナーを選択することが出来るので、非血縁者間骨髄移植実施までの期間短縮、ひいては移植成績向上に極めて有用であると考え。

2) 血縁同種末梢血幹細胞ドナーにおける短期有害事象で頻度の高いものは血小板減少、肝機能異常、発熱等であったが、頻度は低いものより重篤と考えられる間質性肺炎、くも膜下出血、胆のう炎の増悪等が散見され、これらの予測因子を明らかにすることが必要と思われる。骨髄、末梢血双方の採取法で、いずれも一定度の短期重篤有害事象並びに血液学的悪性腫瘍の発症例

があり、安全性(危険性)という点で両者に差は無いものと思われた。只、本課題に関しては未だ調査途上であり最終集計を待って結論を出したいと考える。そしてこれらのデータを日本造血細胞移植学会として確認した上、厚生科学審議会を介して骨髄移植推進財団へ提供することにより、非血縁者間末梢血幹細胞移植の実施に資するものとした。

3) HLA2 座以上不適合血縁者間移植が様々な条件下(母児間免疫寛容成立ドナー、精製 CD34 陽性細胞等)で可能であることが示されつつある。これらの情報は造血細胞移植を必要とするほとんど全ての患者に移植の機会を提供するものである。

4) 活性化 CD4 細胞やマイナー抗原特異的 T 細胞による第二世代の DLI は臨床応用の準備が整った。これらは、腫瘍免疫にも大きな影響を与えるものであると考える。

5) 膠原病に対する自家造血幹細胞移植の有用性を示す症例は数を増しており臨床試験を経て健康保険適用が望まれるところである。

6) HLA-C 座抗原と NK 細胞受容体との関係に代表されるような HLA の新しい役割に関する発見は非血縁移植患者-ドナーのペア検体が保存されていて初めて可能になるものであり、その意味で骨髄移植推進財団における検体保存事業は今後とも続けられるべきであると考え。

E. 結論

難病に高い確率で治癒をもたらしつつある造血細胞移植は近年更に多様化し、この治療を受ける機会も高くなってきているが、それでも尚その供給率は移植の潜在需要の

5割にも満たない。又、その成績も主として拒絶やGVHD、移植関連合併症や移植後白血病再発等によりここ数年あまり向上を阻まれている。本研究の一見多様なテーマはこれら現在の問題が相互に関連しているとの認識に立ち、テーマ相互間の情報交換を密にして研究を進めるものであり、その成果は既に、HLA不適合移植の成績向上と普及、同種末梢血幹細胞ドナーの安全情報等の確立、活性化T細胞によるDLIの普及、膠原病に対する造血幹細胞移植療法の進展、HLA情報の深化等において現れてきている。

F. 健康危険情報

日本造血細胞移植学会との共同事業として行なわれている同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の中で、血縁者末梢血幹細胞ドナーにおける比較的重篤な短期有害事象率は1.7%、中長期有害事象率は0.2%であった。これら情報は逐一同学会のホームページ上に開示される（一般からもアクセス可能）。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki R., Murata M., Kami M., Ohtake S., Asou N., Kodera Y., Tomonoaga M., Masaki Y., Kusumoto S., Takeuchi J., Matsuda S., Hirai H., Yorimitsu S., Hamajima N., Seto M., Shimoyama M., Ohno R., Morishima Y., Nakamura S. :Prognostic Significance of CD7⁺CD56⁺Phenotype and Chromosome 5 Abnormalities for Acute Myeloid Leukemia M0. *International Journal of Hematology*. 77: 482-489,2003.
2. Fukuno K., Tsurumi H., Yamada T., Oyama M., Matsuyama T., Terakura S., Kodera Y., Moriwaki H. :Case reports: Lymphoid blast crisis of chronic myelogenous leukemia occurring more than 11 years after receiving an allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis at onset. *Bone Marrow Transplantation*. 31: 211-213,2003.
3. Kanda Y., Chiba S., Hirai H., Sakamaki H., Iseki T., Kodera Y., Karasuno T., Okamoto S., Hirabayashi N., Iwato K., Maruta A., Fujimori Y., Fukukawa T., Mineishi S., Matsuo K., Hamajima N., Imamura M. :Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *BLOOD*. 102(4):1541-1547,2003.
4. Akatsuka Y., Nishida T., Kondo E., Miyazaki M., Taji H., Iida H., Tsujimura K., Yazaki M., Naoe T., Morishima Y., Kodera Y., Kuzushima K., Takahashi T. :Identification of a Polymorphic Gene, BCL2A1, Encoding Two Novel Hematopoietic Lineage-specific Minor Histocompatibility Antigens. *The Rockefeller University Press*. 197(11):1489-1500,2003.
5. 小寺良尚 :必携 造血細胞移植 一わが国のエビデンスを中心に一、医学書院編集：小寺良尚、加藤俊一,2003.
6. Iida H., Sao H., Kitaori K., Gotoh S., Yazaki M., Kojima S., Wakita A., Morishima Y., Kodera Y., Morishita Y. :Twenty Years' Experience in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia

- Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *International Journal of HEMATOLOGY*. 79:79-84,2004.
7. Izutsu K., Kanda Y., Ohno H., Sao H., Ogawa H., Miyazaki Y., Kawa K., Kodera Y., Kato S., Morishima Y., Hirai H. :Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a study from the Japan Marrow Donor Program. *BLOOD*. 103(5): 1955-1960,2004.
 8. Ozeki K., Kiyoi H., Hirose Y., Iwai M., Ninomiya M., Kodera Y., Miyawaki S., Kuriyama K., Shimazaki C., Akiyama H., Nishimura M., Motoji T., Shinagawa K., Takeshita A., Ueda R., Ohno R., Emi N., Naoe T. :Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. *BLOOD*. 103(5): 1901-1908,2004.
 9. Nishida T., Akatsuka Y., Morishima Y., Hamajima N., Tsujimura K., Kuzushima K., Kodera Y., Takahashi T. :Clinical relevance of a newly identified HLA-A24-restricted minor histocompatibility antigen epitope derived from BCL2A1,ACC-1 in patients receiving HLA genotypically matched unrelated bone marrow transplant. *British Journal of Haematology*. 124:629-635,2004.
 10. Kondo E., Akatsuka Y., Kuzushima K., Tsujimura K., Asakura S., Tajima K., Kagami Y., Kodera Y., Tanimoto M., Morishima Y., Takahashi T. :Identification of novel CTL epitopes of CMV-pp65 presented by a variety of HLA alleles. *BLOOD*. 103(2):630-638,2004.
 11. Matsuoka S., Okamoto S., Watanabe R., Mori T., Nagayama H., Hamano Y., Yokoyama K., Takayama N., Ikeda Y. : Granisetron plus dexamethasone versus granisetron alone in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *International Journal of Hematology* 77 : 86-90, 2003.
 12. Tsukada Y., Nagayama H., Mori T., Shimizu T., Sato N., Takayama N., Ishida A., Handa M., Ikeda Y., Okamoto S. : Granulocyte transfusion as a treatment for enterococcal meningoencephalitis after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Bone Marrow Transplantation* 31 : 69-72, 2003.
 13. Naito K., Mori T., Miyazaki K., Tsukada Y., Ikeda Y., Okamoto S. : Successful treatment of extramedullary blast crisis of chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate (STI571). *Internal Medicine* 42 (8) : 740-742, 2003.
 14. Kanda Y., Chiba S., Hirai H., Sakamaki H., Iseki T., Kodera Y., Karasuno T., Okamoto S., Hirabayashi N., Iwato K., Marurta A., Fujimori Y., Furukawa T., Mineishi S., Matsuo K., Hamajima N., Imamura M. : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* 102 (4) : 1541-1547, 2003.
 15. Mori T., Mori S., Kanda Y., Yakushiji K., Mineishi S., Takaue Y., Gondo H., Harada M., Sakamaki H., Yajima T., Iwao Y., Hibi

- T., Okamoto S. : Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 33 : 431-434, 2004.
16. Zheng Y., Watanabe N., Nagamura-Inoue T., Igura K., Nagayama H., Tojo A., Tanosaki R., Takaue Y., Okamoto S., Takahashi TA. : Ex vivo manipulation of umbilical cord blood-derived hematopoietic stem / progenitor cells with recombinant human stem cell factor can up-regulate levels of homing-essential molecules to increase their trans migratory potential. *Experimental Hematology*, 2004 (in press).
17. Umeda K, Adachi S, Ishihara H, Higashi Y, Shiota M, Watanabe K, Hishizawa M, Ichinohe T., Kitoh T, Maruya E, Saji H, Uchiyama T, Nakahata T.: Successful T-cell-replete peripheral blood stem cell transplantation from HLA-haploidentical microchimeric mother to daughter with refractory acute lymphoblastic leukemia using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1061-1063.
18. Kitawaki T, Kadowaki N, Ishikawa T, Ichinohe T., Uchiyama T.: Compromised recovery of natural interferon- α / β - producing cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation complicated by acute graft-versus-host disease and glucocorticoid administration *Bone Marrow Transplant* 2003;32:187-194.
19. Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, Kusumi E, Kishi Y, Kobayashi K, Murashige N, Hamaki T, Kim SW, Ueyama J, Mori S, Morinaga S, Muto Y, Masuo S, Kanemaru M, Hayashi T, Takaue Y, and Taniguchi S. :Successful engraftment following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation (RI-UCBT) for adult patients with advance hematological diseases. *Clin Can Res* 2004 in press
20. Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Hori A, Kojima R, Kishi Y, Kim SW, Ueyama J, Miyakoshi S, Tanosaki R, Morinaga S, Mori S, Heike Y, Muto Y, Masuo S, Taniguchi S., Takaue Y. :Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant.* 2004 in press.
21. Hori A, Kami M, Kim SW, Chizuka A, Kojima R, Imataki O, Sakiyama M, Hamaki T, Onishi Y, Usubuchi N, Kishi Y, Murashige N, Tajima K, Miyakoshi S, Heike Y, Masuo S, Taniguchi S., Takaue Y. :Development of early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 10: 65-72, 2003.
22. Yamamoto R, Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Saito A, Murashige N, Hori A, Kim SW, Makimoto A, Ueyama J, Tanosaki R, Miyakoshi S, Mori S, Morinaga S, Heike Y, Taniguchi S., Masuo S, Takaue Y, Mutou Y. :Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation

- (RIST). *Bone Marrow Transplant* 32: 1089-95, 2003.
23. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, Murashige N, Kanda Y, Tanosaki R, Takaue Y, Taniguchi S, Hirai H, Ozawa K, Kasai M. :Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* 120: 304-9, 2003.
 24. Kusumi E, Miyakoshi S, Murashige N, Katayama Y, Kim SW, Yuji K, Taniguchi S. :Successful reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) with mismatched cord blood in a 70-year-old patient with severe aplastic anemia (SAA). *Bone Marrow Transplant* 32: 1111-2, 2003.
 25. 久住英二、谷口修一 :リンパ増殖性疾患に対するミニ移植. *日本臨床* 61:1579-84, 2003.
 26. Tanimoto TE, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Taniguchi S. :High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 32:131-7, 2003.
 27. Hamaki T, Kami M, Igarashi M, Kusumi E, Arase Y, Ishibashi T, Taniguchi S. :Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell lymphoma in a patient with advanced hepatic impairment. *Leuk Lymphoma* 44:703-8, 2003.
 28. Kami M, Hamaki T, Murashige N, Kishi Y, Kusumi E, Yuji K, Taniguchi S. :Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Hematol J* 4:159-62, 2003.
 29. Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaye T, Harada M, Mineishi S. :Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two-or three –loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 33:279-289, 2004.
 30. Hamajima N., et al. :Precise definition of anonymization in genetic polymorphism studies. *Asian Pac J Cancer Prev* (in press).
 31. Li N, Nakamura K, Jiang Y, Tsurui H, Matsuoka S, Abe M, Nishimura H, Kato K, Kawai T, Atsumi T, Koike T, Shirai T, Ueno H, Hirose S. :Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk :implications for the pathogenesis of lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* 13(2):171-179,2004.
 32. Endo T, Nakao S, Koizumi K, Nishio M, Fujimoto K, Sakai T, Kuwano K, Obara M, Koike T. :Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonalgammopathy in a post-nonmyeloblastic stem cell transplant patient. *Ann Hematol.* 83:114-116,2004.
 33. Amengual O, Atsumi T, Koike T. :Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies.