

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—

関西医科大学第一病理

同 移植センター

同 再生医学難病治療センター

同 癌治療センター

池原 進

骨髄移植(BMT)は、これまで、ドナーの骨髄細胞を腸骨より吸引法により採取し、静脈内へ点滴で注入していた。我々は、放射線に感受性(<8.5Gy)でchimerism-resistantなMRL/lprマウスを用いて、静脈内骨髄移植(IV-BMT)では治療できないこのマウスの自己免疫疾患を骨髄内骨髄移植(IBM-BMT)によって治療できることを明らかにした(Blood 97: 3292, 2001)。

さらに、これをヒトへ応用するために、モンキーを用いた実験を開始した。モンキーにおいても、腸骨に5~6箇所、骨髄穿刺針を刺し、吸引法によって骨髄細胞を採取すると、末梢血が混入し、T細胞が20%以上含まれるため、GvHDが発症するが、長管骨(上腕骨、大腿骨等)に2本の骨髄穿刺針を刺し、骨髄細胞を灌流法によって採取すると、末梢血の混入が少なく(T cells <6%)、GvHDも発症しないことが明らかになった(Stem Cells 18: 453, 2000; Stem Cells 20: 155, 2002)。さらに、灌流法で採取した骨髄細胞中には、造血幹細胞(HSC)のみならず、間葉系幹細胞(MSC)も含まれるため、この両者を骨髄内に直接注入(IBM-BMT)すると、肺や肝にtrapされることもなく、効率良く造血機能が回復することを発見した。

この灌流法と骨髄内骨髄移植(IBM-BMT)方法の併用は、これまでのアロのBMTの問題点(①GvHD②Graft failure③T細胞機能の不完全な回復)を解決できる画期的な方法で、遺伝子治療や再生治療にも有力な武器となり得るものと考えられる。

さらに、このIBM-BMTをSCID/huに応用することによって、ヒトの“真”の造血幹細胞の同定が可能であるだけでなく、ヒト難病のモデルマウスを作出(SCID/hu by IBM-BMT)することも可能と考えられる。

二. 平成 15 年度第二回研究班会議

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 206

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 諦 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運用

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 ^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	

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

主任研究者報告

小寺良尚

平成16年2月27, 28日
於 東京、慈恵会医科大学

分担研究課題

I. 細胞治療とその適正運用

1. 非血腫者間造血幹細胞移植と骨髓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髓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 (CD34+細胞移植)—
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. 造血幹細胞の骨髓内直接移植法に関する研究
11. 造血幹細胞移植の潜在需要の策定とその充足法に関する研究

II. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

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

III. 同種末梢血幹細胞移植

16. 同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究
17. 非血腫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

本研究班を中心とした臨床試験等の実施状況

1. DLIと細胞治療

- 1) 移植後再発に対する活性化CD-4細胞を用いたDLI
- 2) 移植後感染性疾患に対する活性化CD-4細胞を用いたDLI
- 3) マイナー抗原特異的T細胞によるDLI

2. HLA不適合移植

- 4) 母児間移植
- 5) CD-34+細胞移植

3. 6) 膠原病に対する造血幹細胞移植

4. その他

- 7) FK506第Ⅲ相試験
- 8) MMFによるC-GVHDの制御

本研究班に関連した研究段階の事業等 (他の研究班のものを除く)

- 1) 同種末梢血幹細胞移植ドナーの安全性の検討(JSHCTと)
- 2) 血腫者間同種末梢血幹細胞移植成績の解析
(Day 100まで、JSHCT)
- 3) 末梢血幹細胞ドナーと骨髓ドナーとの安全性の比較(JMDPと)
- 4) 骨髓ドナー一時検査のDNAタイピング化(JMDP)

課題	現行	進行中	将来
供給率:	非血縁者間骨髓移植、臍帯血移植、自家移植、 母児間移植、成分移植(ClimiMACX)、 ドナー安全、非血縁者間同種末梢血幹細胞移植、		
対象年齢:	Mini-transplant ↑ ↓		
対象疾患:	膠原病、その他の病など ↑ ↓		
拒絶とGVHD:	組織適合性抗原(MHC, mHa) ↑ ↓		
再発:	DLI、CD-4細胞治療、 HLA-C、mHa、特異的T細胞治療 ↑ ↓		
TRM:	同種末梢血幹細胞移植、Mini-transplant		

小寺班会議 2004年2月27日

組織適合性研究の現状と 今後の方向性

愛知県がんセンター
血液細胞療法部
森島泰雄

JMDPを介したUR-HSCTにおけるHLA研究

- 臨床データの集積: JMDP症例登録システムの確立
- 統一したHLA typing システムの確立

Patient (移植病院) ———→ 骨髄データセンター
Donor (採取病院) ———→ HLAタイピング・HLA型照合

- HLA適合性に関する研究班

(厚生労働科学研究 笹月班→小寺班→森島班→小寺班)

HLA-DNA typing (A B C DR DQ DP) と臨床データ

HLA-DNA typing法の開発(基礎研究)

- 移植の臨床研究に導入
- HLAクラスI抗原の重要性
- ドナー選択検査に導入
- 移植成績の向上

Japan Marrow Donor Program (JMDP) and Histocompatibility Research

- Jan. 1994 – Aug. 2003. 5000 transplants (170,000 donor pool)
- Research project for histocompatibility in UR-BMT
440 pairs : HLA-A B C DRA1 DRB1 DQA1 DQB1 DPA1 DPB1 alleles
→ Sasazuki T et al. N Engl J Med 339:1177-84, 1998.
→ HLA-A, B DNA typingのドナースクリーニングへの導入
- 1500 pairs : HLA-A B C DRB1 DQB1 alleles
→ Morishima Y et al. Blood 99:4200-6, 2002
→ Multiple HLA locus mismatchの生存への影響
- 2500 pairs : HLA-A B C DRB1 DQB1 alleles (and KIR genotypes)
→ Current study
→ HLA-C mismatch解析
→ HLA-C DNA typingのドナースクリーニングへの導入

組織適合性研究

HLA解析担当

- HLA-A, B 赤十字血液センター(東京都)
- HLA-C 東海大 HLA研究所
- HLA-DQ 九州大
- HLA-E minor HA 愛知県がんセンター

平成15年度 HLA-DP 900ペア

研究目的

- 許容できない、できるHLA-座、型のミスマッチの同定
- 新規組織適合性遺伝子 NKレセプター サイトカイン多量
マイナー抗原 マイクロサテライト多量
- 適切なドナー選択 移植法の選択

検体保存事業

平成15年度小寺班 2004年2月27日

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

Yasuo MORISHIMA
Aichi Cancer Center Hospital
Department of Hematology and Cell Therapy

Patients and Methods

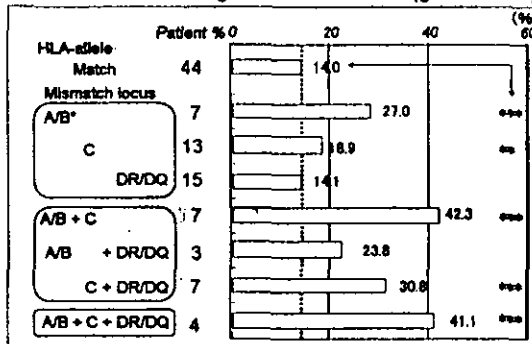
1471 pts (AML 400 ANLL 378 CML 412 MDS 128 AA 70 ML 56)

- transplanted non-T cell depleted marrow
- GVHD prophylaxis
cyclosporine + short term methotrexate
- HLA-A, B and DR serological match
- HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1 alleles were retrospectively analyzed.

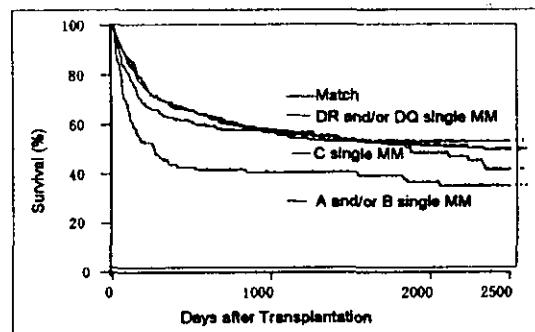
→ HLA-C allele mismatch 485 pairs (33%)
HLA-C allele single mismatch 190 pairs (13%)

- 16 kinds of KIR genotype in 121 pairs (HLA-C mismatch) were analyzed.

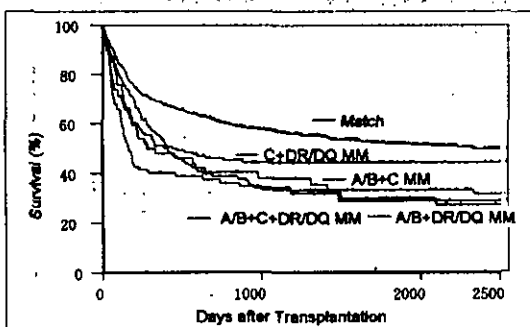
HLA Allele Matching and Acute GVHD(grade III-IV)



Single HLA Locus Mismatch and Survival

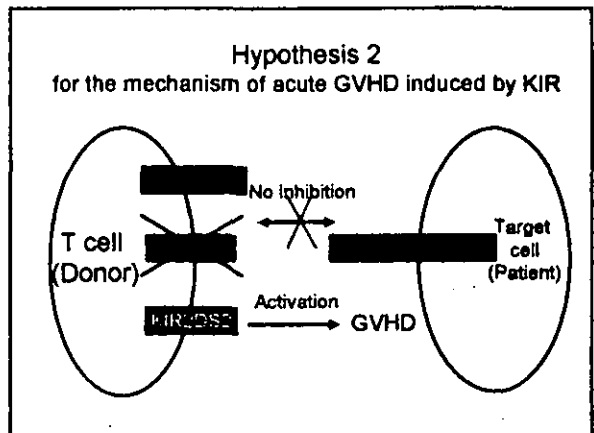
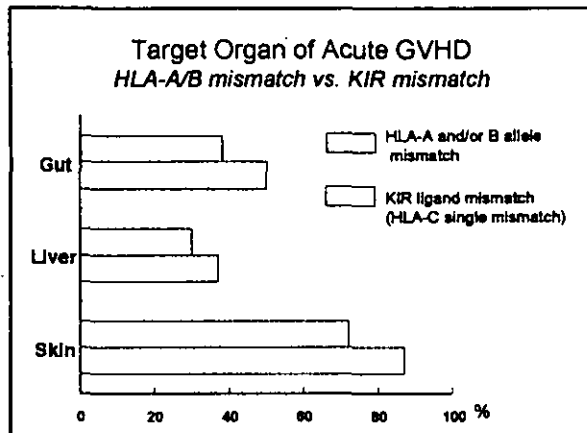
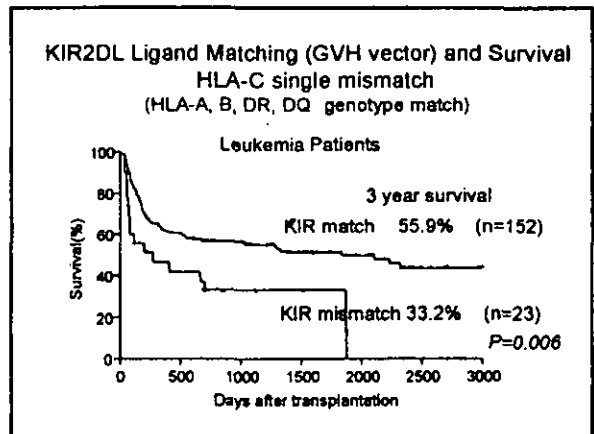
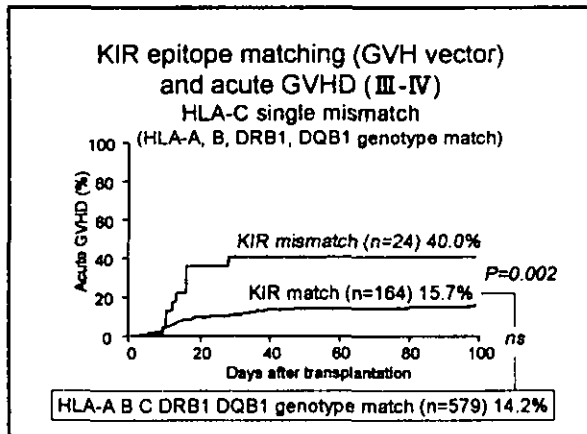


Multiple HLA Locus Mismatch and Survival



Summary of HLA Locus Barrier in UR-BMT

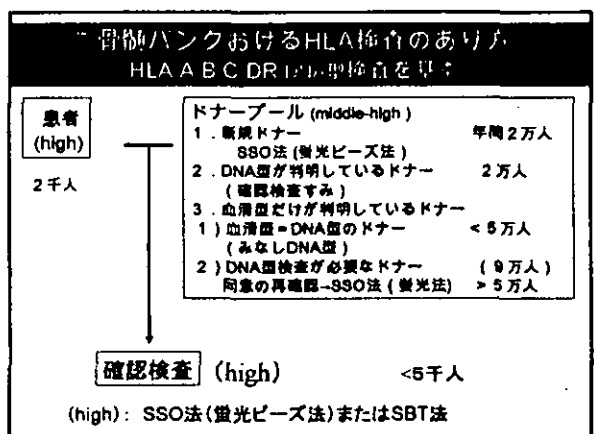
- | | |
|---------------------|--|
| Acute GVHD | HLA-A, B single mismatch
HLA-C single mismatch
Multiple HLA locus mismatch
(HLA-DR/DQ single mismatch is not HLA barrier) |
| Chronic GVHD | HLA-A and/or B mismatch |
| Engraftment failure | HLA class I mismatch |
| Leukemia relapse | No significant HLA locus |
| Survival | HLA-A, B single mismatch
Multiple HLA locus mismatch
(HLA-C, DR/DQ single mismatch is not HLA barrier) |



Summary of HLA KIR Barrier

Permissive, non-permissive(NP) HLA and KIR ligand mismatch

Mismatch Locus (MM:mismatch M:match)	Pts (%)	Severe a-GVHD	Survival
HLA-A allele and/or B allele MM	7	27%	↓ NP
HLA-C allele MM KIR ligand MM	2	40%	↓ NP
HLA-C allele MM KIR ligand M	11	16%	→ Permissive
HLA-DRB1 and/or DQB1 MM	15	14%	→ Permissive
HLA-C MM + other HLA MM	4	39%	↓ NP
	20	35%	↓ NP
HLA-A B C DRB1 DQB1 allele Match	44	14%	→ Permissive



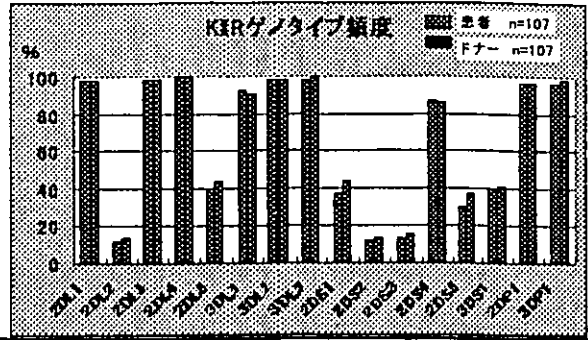
厚生労働科学研究ヒトゲノム、再生医療等研究事業
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用、
登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班
平成15年度第二回研究班会議 平成16年2月27日

NK受容体KIR適合性と 非血縁者間骨髄移植成績

東京都赤十字血液センター 技術部研究一課
厚部登志雄、佐竹正博

愛知県がんセンター 血液、細胞治療部
森島泰雄

患者、ドナーのKIRゲノタイプ



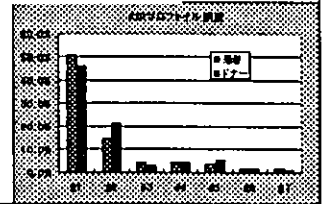
非血縁者間骨髄移植 (CyA+MTX、T細胞非除去、ATG未投与)

HLA-C	KIRリガンド特異性	活性化KIR	抑制KIR
group 1 (G1) Lys ^a	-Cw2,4,5,6	2DS1	2DL1
group 2 (G2) Asn ^a	-Cw1,3,7,8	2DS2	2DL2, L3

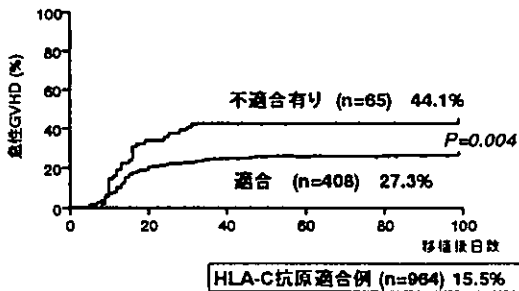
	患者	ドナー
適合	1312症例 (89.2%)	
不適合 (抑制KIRから見て)		
GVH方向	67症例 (4.6%)	
拒絶方向	85症例 (5.8%)	
両方向	7症例 (0.5%)	

患者、ドナーのKIRプロファイル

プロファイル	KIRプロファイル頻度							患者 n=107	ドナー n=107
	2L2	2L5	3L1	2S1	2S2	2S3	2S4		
#1	-	-	+	-	-	-	-	50.9%	45.3%
#2	-	+	+	-	-	-	-	14.6%	21.3%
#3	-	+	+	+	-	-	-	4.6%	2.6%
#4	-	+	+	+	+	-	-	4.6%	4.6%
#5	+	+	+	-	-	-	-	3.7%	5.6%
#6	+	+	+	+	+	-	-	1.9%	1.9%
#7	+	+	+	+	+	+	-	1.9%	0.9%



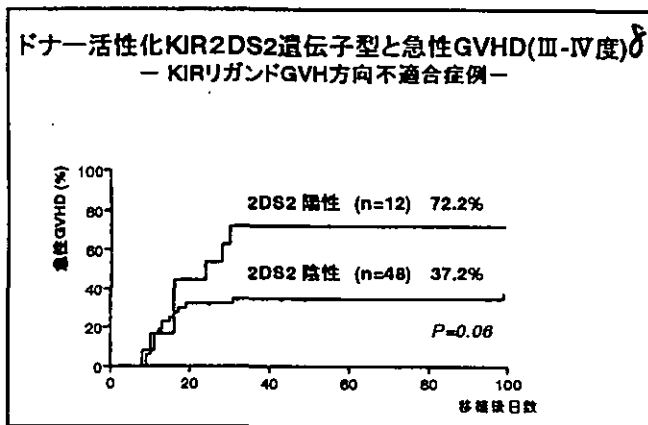
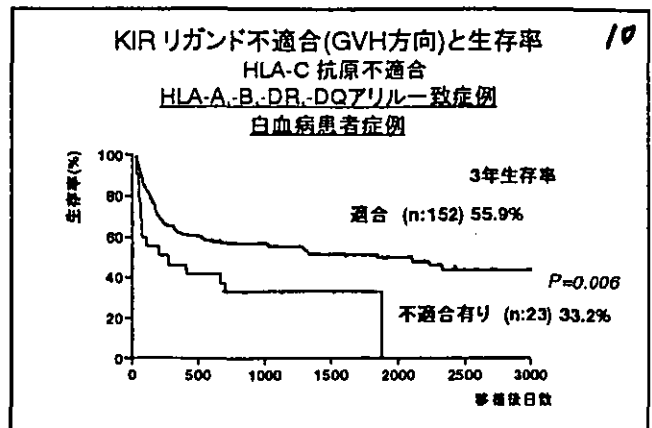
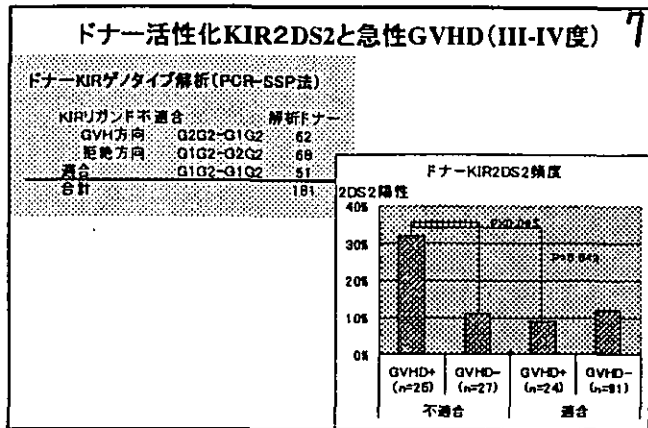
KIRリガンド不適合 (GVH方向) と急性GVHD (III-IV度) — HLA-C抗原不適合例 —



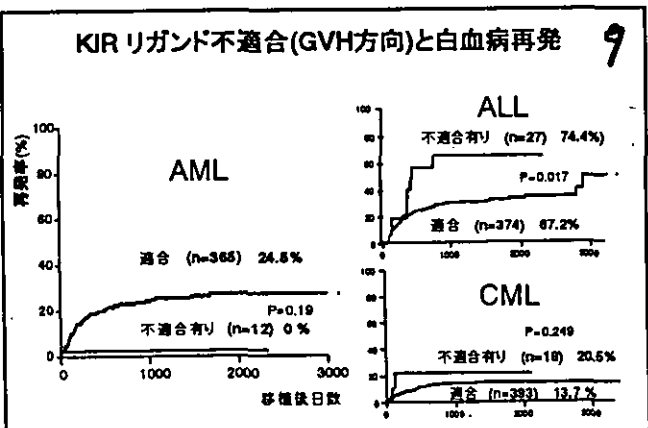
KIRゲノタイプと移植成績

ドナー	#5プロファイル陽性	P	%	n
ドナー	#5プロファイル陽性	0.034	40.0%	8
	2DL2陰性	< 0.1	42.3%	14
	2DL2陽性	< 0.1	42.9%	14
患者	2DS5陰性	0.017	31.9%	72
	2DS1陰性	0.072	31.3%	64
	2DL5陰性	0.096	31.1%	61
	3DS1陰性	0.096	31.1%	61

患者	2DS2陽性	P	%	n
患者	2DS2陽性	0.014	66.7%	9
	2DL2陽性	0.014	66.7%	9



- ### まとめ 11
- HLA-C不適合において
KIRリガンド不適合ではGVHD高く、生存率が低い
(AMLではKIRリガンド不適合で再発低い傾向か?)
 - KIRリガンド不適合時にドナーが活性化KIR2DS2遺伝子陽性の場合GVHD頻度高い。
 - T細胞除去を行わない非血縁者間骨髄移植においては
AML以外ではKIRリガンド型適合させることが重要
(HLA-C抗原タイピングが不可欠)
- リガンド型不適合時にはKIR遺伝子型との適合性を考慮する必要あり



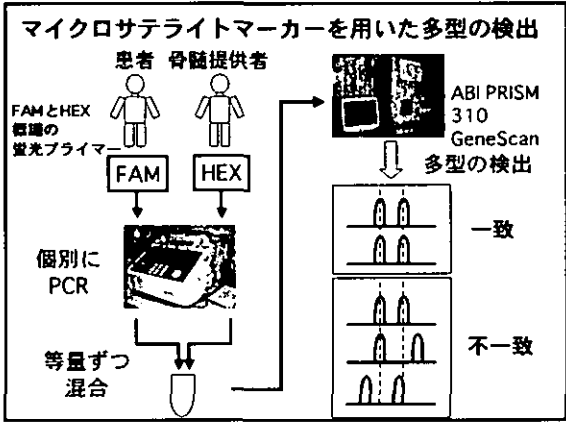
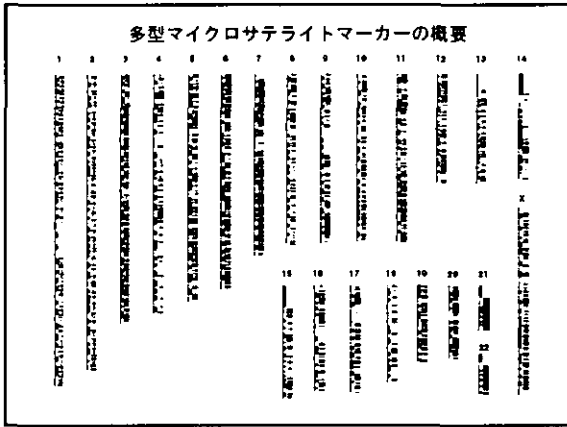
- ### 共同研究者 12
- KIR解析**
東京都赤十字血液センター
柏瀬賢一、武田(佐藤)昌子、石井(川村)純代、
田中秀則、佐竹正博
- 愛知県がんセンター血液、細胞治療部
森島泰雄
- 東京大学大学院人間遺伝学
宮下リサ、土屋尚之、徳永勝士
- HLA-C抗原解析**
東海大学 HLA研究所
精子英俊 成瀬妙子
佐治博夫 丸屋悦子

**非血縁者同骨髄移植における
ゲノムワイドなマイナー組織適合抗原遺伝子の検索**

東海大学医学部基礎医学系
成瀬妙子、李 真雲、佐々木佳奈、
志知大輔、河田寿子、猪子 英俊

信州大学医学部法医学教室
太田正穂、勝山善彦

愛知県がんセンター
森島泰雄

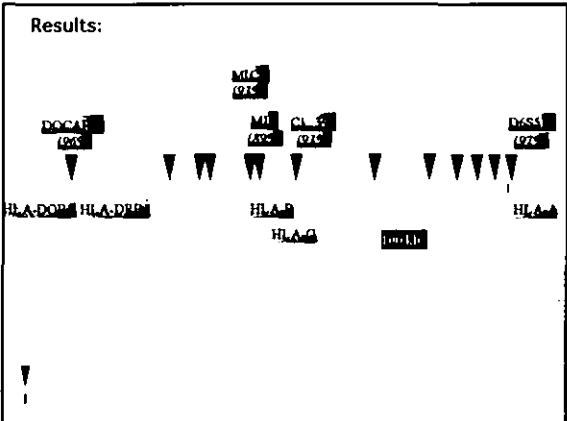
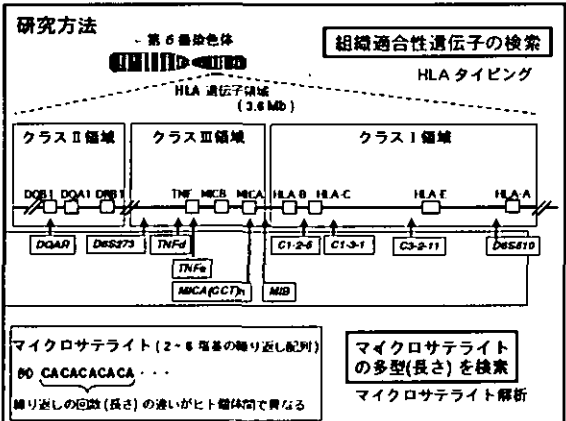


**HLA遺伝子領域におけるドナー、レシピエントの
マイクロサテライト多型の一致度についての解析**

対象 HLA-A,B,C,DR,DQ 適合の非血縁骨髄移植施行例 計100組

急性GVHD		患者性別		患者年齢		疾患名	
0度	25組	男性	43例	1才~50才 (平均年齢28.4才)		ALL	27例
I度	25組	女性	57例			ANLL	39例
II度	25組					CML	34例
III度	17組						
IV度	8組						

方法 HLA領域に設定された13種のマイクロサテライトマーカーについて多型検索を行い、ドナーとレシピエントの一致度を検索する



Microsatellite allele matching in different grades of acute GVHD (AG)

Markers	grade 0 AG	grade I AG	grade II AG	grade III-IV AG
DQCARI	24 (96%)	24 (96%)	23 (92%)	25 (100%)
D6S273	14 (56%)	18 (72%)	16 (64%)	16 (64%)
TNFD	18 (72%)	21 (84%)	19 (76%)	16 (64%)
TNFA	17 (68%)	19 (76%)	18 (72%)	19 (76%)
MICA	23 (92%)	24 (96%)	24 (96%)	22 (88%)
MIB	22 (88%)	23 (92%)	21 (84%)	23 (92%)
C1-3-1	24 (96%)	23 (92%)	23 (92%)	23 (92%)
C3-2-11	14 (56%)	11 (44%)	8 (32%)	13 (52%)
C5-3-1	16 (64%)	14 (56%)	11 (44%)	13 (52%)
C5-4-5	19 (76%)	16 (64%)	14 (56%)	14 (56%)
C5-2-7	17 (68%)	17 (68%)	16 (64%)	18 (72%)
D6S265	21 (84%)	23 (92%)	18 (72%)	19 (76%)
D6S510	23 (92%)	24 (96%)	25 (100%)	25 (100%)

Comparison of the ratio of mismatching and matching in microsatellites between the grade II-IV and grade 0-I groups

Markers	AC grade II-IV		AC grade 0-I		R.R.	P
	Mismatching	Matching	Mismatching	Matching		
DQCARI	2	48	1	48	2	1
D6S273	14	32	15	32	0.93	1
TNFD	9	35	9	39	1.11	1
TNFA	9	37	13	36	0.67	0.472
MICA	4	46	3	47	1.36	1
MIB	6	44	5	45	1.23	1
C1-3-1	4	46	3	47	1.36	1
C3-2-11	26	21	24	25	1.29	0.548
C5-3-1	19	24	17	30	1.4	0.52
C5-4-5	11	28	13	35	1.06	1
C5-2-7	13	34	13	34	1	1
D6S265	12	37	4	44	3.57	0.053
D6S510	0	49	2	47	0	0.495
SEX	21	29	19	31	1.18	0.838

Summary:

- Incompatibility of D6S265 revealed a possible trend correlated with grade II-IV acute GVHD as compared with grade 0-I acute GVHD.
- Allele matching at the microsatellite TNFD was found to be significantly associated with decreased survival in the grade III/IV acute GVHD group.
- Matching of microsatellite polymorphisms within the HLA region, especially the ones near the HLA classical loci, is a good indicator for the outcome of unrelated HSC transplantation.
- Genome-wide microsatellites genotyping of HLA matched donor-reipient pairs may allow to identify microsatellites in linkage disequilibrium with minor histocompatibility genes that could be potential predictive markers for the occurrence of acute GVHD and survival rate in HSC transplantation.

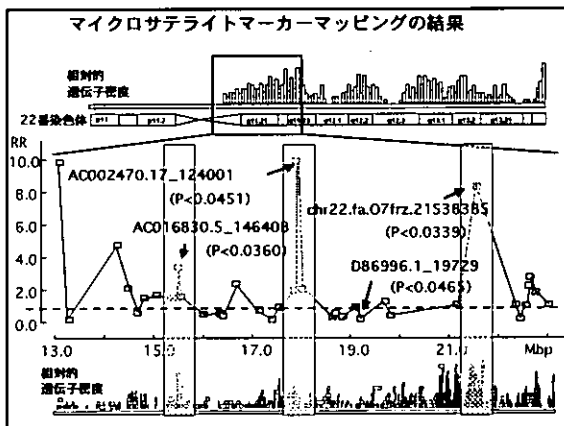
22番染色体におけるドナー、レシピエントのマイクロサテライト多型の一致度についての解析

22番染色体

- コンパクトな長さ(約30Mb)
- 塩基配列解析が終了している
- 機能不明の新規遺伝子が多く存在する

↓

308種のマイクロサテライトを設定



結果

4種のマイクロサテライト多型マーカーにおいてP値が有意に認められた

正の相関

- AC016830.5_146408 (RR=3.38)
- AC002470.17_124001 (RR=9.84)
- chr22.fa.07frz.21538385 (RR=8.25)

負の相関

- D86996.1_19729 (RR=0.20)

遺伝子型の不適合が重症のGVHD発症に關与

遺伝子型の適合が重症のGVHD発症に關与

遺伝子多型研究における匿名化

遺伝子多型研究は臨床試験においても、ますます重要になってくる

米国FDAは薬の承認審査のため
遺伝子型情報の提出を製薬会社に要請

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
浜島 信之



ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 平成13年3月29日

文部科学省・厚生労働省・経済産業省

5 研究責任者の責務

(6)研究責任者は、原則として、匿名化された試料等又は遺伝情報を用いて、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を実施しなければならない。

(7)研究責任者は、匿名化されていない試料等又は遺伝情報を原則として外部の機関に提供してはならない。

(8)研究責任者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の業務の一部を委託する場合には、受託者に対しては、試料等又は遺伝情報を原則として匿名化しなければならない。

6 個人情報管理者の責務

(1)個人情報管理者は、原則として、研究責任者からの依頼に基づき、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施前に試料等又は遺伝情報を匿名化しなければならない。ただし、研究担当者等が補助者として匿名化作業を行う場合にあつては、それが適正に行われるよう、監督しなければならない。

14 用語の定義

(7)個人情報管理者

試料等の提供が行われる機関を含め、個人情報を取り扱う研究機関において、研究機関の長の指示を受け、提供者等の個人情報がその機関の外部に漏洩しないように個人情報を管理し、かつ、匿名化する責任者をいう。

14 用語の定義

(6)匿名化

ある人の個人情報が法令、本指針又は研究計画に反して外部に漏洩しないように、その個人情報から個人を識別する情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。...

a 連結可能匿名化

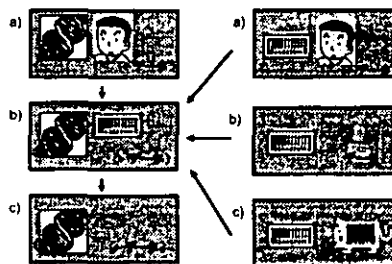
必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化

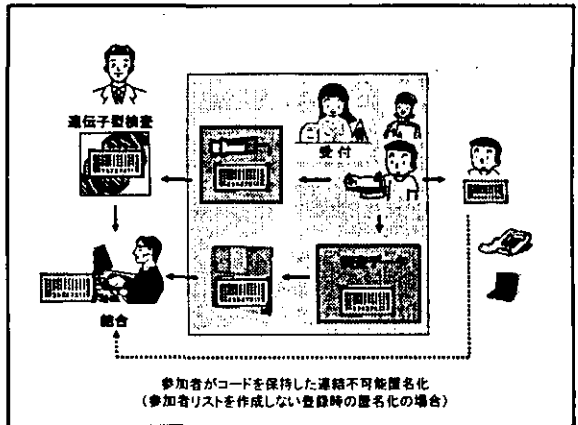
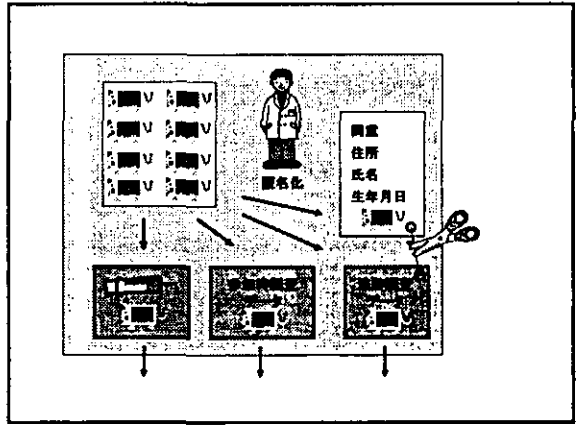
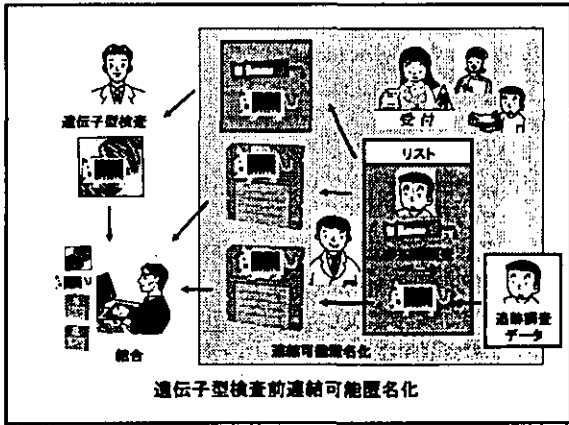
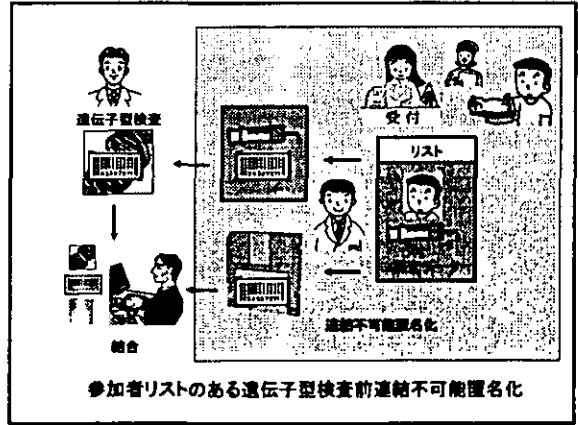
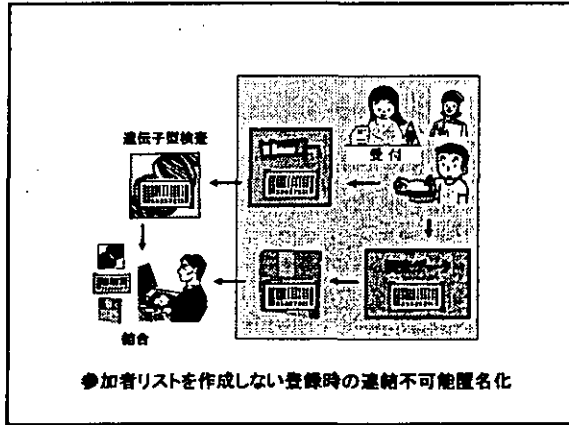
b 連結不可能匿名化

個人を識別できないように、上記aのような対応表を残さない方法による匿名化

遺伝子型データを含む表

連結表





HLA1抗原不一致(血清型)ドナーからの非血縁者間骨髄移植

(財)骨髄移植推進財団
医療委員会
加藤俊一

HLAミスマッチUBMT

- 期間 1996～2003年
(96年7, 97年3, 98年2, 99年3, 00年18, 01年22, 02年44, 03年19)
- 症例数 138例
- 報告書提出数 107例
- 年齢 1～66歳(中央値28歳、小児17例、成人90例)
- 疾患 (スタンダードリスク35例、ハイリスク76例)
ALL 27例 (1CR9, 2CR7, 3CR2, 再発8, 不明1)
AML 25例 (1CR2, 2CR7, 3CR1, 再発14, 不明1)
CML 19例 (1CP6, 2CP6, 3CP1, AC～BC7)
MDS 18例 (RA5, RAEB5, RAEBT3, CMMOL4, 不明1)
ML 6例 (2CR1, 非寛解4, Hodgkin1)
SAA 6例
その他 6例 (ATL3例, MM1例, 他2例)

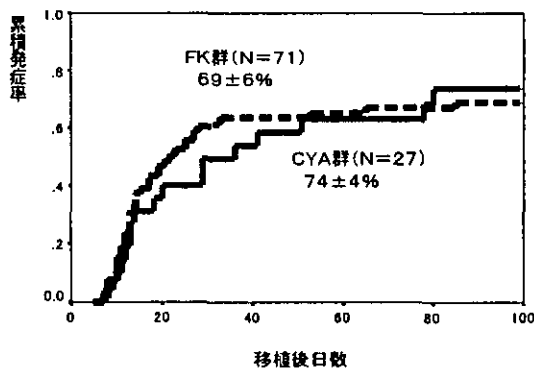
血清型不一致抗原の組合せ

		GVHD方向			合計
		0	クラスI	クラスII	
拒絶方向	0	0	3	12	15
	クラスI	7	10	0	17
	クラスII	21	0	74	95
合計		28	13	86	127

急性GVHDの重症度別頻度

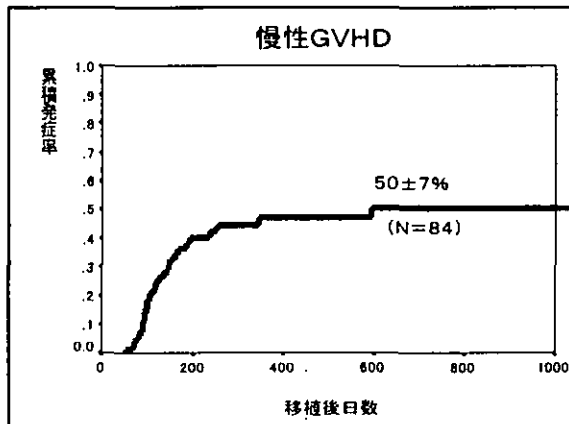
	UBMT全体 (N=3991)	血清型不一致 (N=100)
0	1167 (29%)	25 (25%)
I	1110 (28%)	12 (12%)
II	980 (25%)	34 (34%)
III	439 (11%)	18 (18%)
IV	295 (7%)	11 (11%)

Ⅱ度以上の急性GVHD; 予防法別



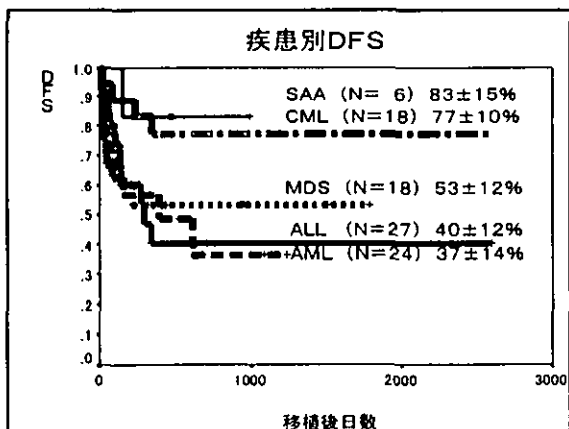
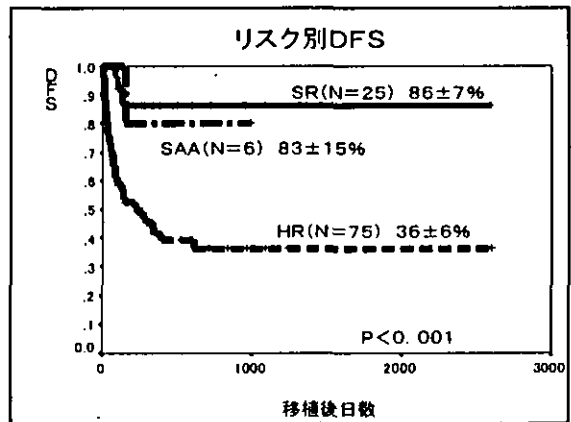
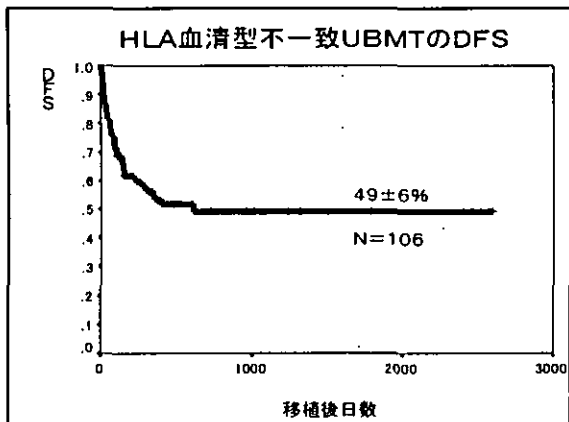
Ⅲ～Ⅳ度の最重症GVHD GVHD予防法別

	CYA+ MTX	FK+ MTX	全体
HLA完全一致 (N=1336)	15%	14%	14%
DNA不一致 (N=778)	26%	19%	23%
血清不一致 (N=107)	30%	29%	29%



HLA一致度と慢性GVHD

	評価可能	発症	頻度
UBMT全体	3394	1384	41%
HLA一致	1324	570	43%
DNA不一致	730	317	43%
血清型不一致	73	30	41%



- ### まとめ
- 移植症例数が100例程度であるので、統計学的に意味のあるデータとみなすべきではない。
 - 急性GVHDは重症化する傾向がある。
 - 生存率、無病生存率はUBMT全体、あるいはDNA不一致移植と同等ではないと思われる。
 - 再生不良性貧血とCMLでは好成績であった。

平成14年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業「造血細胞の自己修復能力、再生能力を有する造血細胞の増殖と分化に関する研究」第
第二回研究会議（平成14年2月27日）

「臍帯血移植後のCMV反応性Tリンパ球 回復動態の解析」

研究協力者： 高橋 聡、渡辺 信和、大井 洋、友成 康、高杉 晋志也、下村 陽子、
山田 俊樹、井岡 徹、長村 登紀子、高橋 恒夫（東大医科研）
森 毅彦、岡本 真一郎（慶応大学）

分担研究者： 浅野 茂隆（東大医科研・先端医療研究センター）

研究背景および目的：

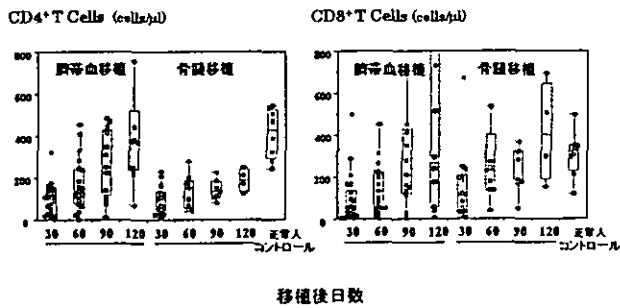
医科研における臍帯血移植の臨床成績から以下の点が示唆されている。

- HLA不一致であるが、骨髄移植に比べて急性GVHDは軽度であり、急性GVHD II度以上でもステロイドによる治療が不要である場合が多い。
- 大多数は移植後にCMV抗原血症の陽性化を認め、抗ウイルス療法を早期に開始するものの、CMV感染症の発症には至らず、移植後の生命予後は良好である。

すなわち、臍帯血移植後に回復する免疫系は、骨髄移植の場合とは異質である可能性が考えられる。

我々は移植後の末梢血メモリーTリンパ球の回復過程について、CMV反応性Tリンパ球についての解析をおこない、臍帯血移植後における本抗原特異的なT細胞性免疫の回復動態について検討した。

臍帯血・骨髄移植におけるCD4⁺、CD8⁺T細胞回復動態の比較

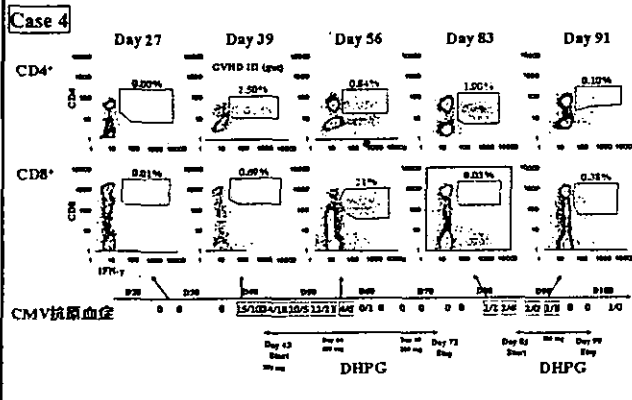


CMV抗原特異的T細胞の回復動態の解析

対象患者：

	非血縁臍帯血移植患者(16名)	骨髄移植患者(8名)
年齢：	中央値：45.5歳(範囲：23 - 50歳)	中央値：25歳(範囲：16 - 47歳)
性別(男性/女性)：	11/5	4/4
HLA不一致度：	1座：2名；2座：2名；3座：3名	HLA一致 同姓：3名；非血縁：5名
疾患：	AML：9名；MDS：4名；ALL：2名； MFL：1名	AML：2名；MDS：4名；HD：1名； SAA：1名
前処置：	TBI(12Gy/レジメン)：16名	TBI(12Gy/レジメン)：7名； WBU/CY/FBu：1名
GVHD予防：	短期MTX+CsA：15名； 短期MTX+FK506：1名	短期MTX+CsA：3名； 短期MTX+FK506：5名
CMV(ドナー/患者)：	-/+：1名；-/-：15名	-/+：1名；+/+：1名；-/-：3名； +/+：3名

臍帯血移植後におけるCMV反応性CD4⁺/CD8⁺T細胞



結果

- 骨髄移植と比べ、臍帯血移植後では早期にCD4⁺T細胞数の回復を認める傾向にあった。
- 臍帯血移植後の患者では全例で移植後7週以内にCMV抗原血症が陽性化したが、CMV感染症を免れたものはいなかった。
- 骨髄移植に比べ臍帯血移植では多くの場合にCMV反応性CD4⁺T細胞が、移植後早期(30日頃)に検出された。一方で、CMV反応性CD8⁺T細胞は16例中2例で認めた。
- CMV反応性CD8⁺T細胞は、CD45RA(-)CD62L(+) (effector memory分画)が主体であった。

海外における造血幹細胞移植に関する
Regulationの動向

慶應義塾大学医学部血液内科
岡本真一郎

Regulation for Hematopoietic
Stem/Progenitor Cells

- Internal (Self) regulation
FDA
- External regulation (Guideline)
WMDA WHO

Proposed Approach Addressed:

- Prevention of transmission of communicable diseases
- Processing
- Clinical safety / effectiveness
- Surveillance - establishment registration and product listing
- Promotional claims / labeling
- Types of cells and tissues subject to this regulatory approach, including: musculo-skeletal, ocular, heart valves, dura mater, reproductive, hematopoietic stem / progenitor cells, and combination products

Which Cell / Tissue Products will Require
FDA Approval?

- Expanded, activated, genetically modified or encapsulated
- Combined with a drug, device or biologic
- Labeled or advertised for non-homologous use
 - Example: HPC delivered for cardiac repair
- The clinical effect is systemic or dependent upon the metabolic activity of the cells for its primary function
 - Examples: allogeneic, unrelated cord and peripheral blood stem / progenitor cell
- Yes to any = Pre-market approval from FDA required

Some HPC will not Require FDA Approval

- Regulated solely under the provisions of section 361 of the Public Health Service Act if all apply:
 - Autologous or first / second degree blood relative
 - Minimally manipulated
 - For hematopoietic reconstitution
 - Not combined with a drug or device

Effective Dates

- April 4, 2001 -required for part 1270 tissues (musculoskeletal, skin, ocular - others can register voluntarily)
- January 21, 2004 -required for all other HCT / Ps:
 - Hematopoietic stem / progenitor cells from cord and peripheral blood (but not if under IND)
 - Other somatic cell therapy / gene therapy products (but not if under IND)
 - Human dura mater; human heart valve allografts
 - Reproductive cells / tissues-- semen, oocytes, embryos
 - Combination products containing human cells / tissue

Donor Suitability Proposed Requirements

- Communicable disease testing of donors
 - Requirements based on risk-vary for type of tissue
-- example: Leukocyte-rich
 - Performed in a CLIA - approved testing facility
 - Use of tests approved or cleared by FDA
 - Exceptions for autologous use
- Donor screening for risk factors and clinical evidence of disease
- Specifics in guidance document to be published

Proposed Requirements for Donor Testing

- A donor sample must be tested for relevant communicable diseases
 - HIV 1 and 2, HBV, HCV, Treponema pallidum, HTLV 1 and II, CMV
- In the case of a fetal or neonatal donor, a specimen from the mother is generally acceptable for testing
- The sample must be obtained at time of recovery or within 48 hours after recovery
 - Sample may be collected up to 7 days prior to recovery of an HPC product
- Donor eligibility determination is not required for cells and tissues for autologous use

Possible issues for international exchange with U.S. (1)

- Non-US manufacturers will be required to annually register with FDA if HPC used in U.S.
 - Form 3356
 - Indicate a U.S. Agent
 - Currently 5 voluntary registrants from HPC facilities in Australia, Belgium, Finland
 - Non-U.S. manufacturers will be subject to FDA inspection

Possible issues for international exchange with U.S. (2)

- Differences in donor suitability testing and screening criteria
 - Requirements for testing may differ from U.S. requirements
 - Testing performed in CLIA certified labs
 - Use of FDA approved test kits
 - Evaluation of high risk behaviors vary
 - Timing of donor sample for testing
 - Documentation of donor suitability - summary of records to accompany HCT/ P

World Marrow Donor Association

- WMDA is devoted to ensuring the availability of high quality hematopoietic stem cells for patients in need , to protecting the right of hematopoietic stem cell donors and to facilitating the donation process across international boundaries.
- WMDA works on several fronts, primarily through its Working Group (Donor Registry, Quality Assurance, Clinical, IT, Accreditation, Ethics)

World Marrow Donor Association

- Standards for International Registry Operation
- Accreditation of Volunteer Donor Registry

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
「骨髄など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
平成15年度第二回班会議

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状
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

分担研究者
小寺良尚
平成15年2月27、28日
東京

登録状況

- 総登録数
2560 例 (うち重複: 65件)
- 総登録施設数
223施設

(平成15年10月31日現在)

ドナーの背景

年齢	0歳~9歳	37 (1.4%)
	10歳~14歳	65 (2.5%)
	15歳~18歳	102 (4.0%)
	19歳~54歳	1903 (74.3%)
	55歳~59歳	250 (9.8%)
	60歳~65歳	159 (6.2%)
	66歳以上	44 (1.7%)
	N	2560
	Mean±SD	40.4±14.7
	Median	43.0
	Min~Max	10ヵ月~77歳
性別	男	1275 (49.8%)
	女	1285 (50.2%)
レジピエントとの関係	HLA一致同意	1870 (73.0%)
	HLA 高親型一致血縁者	126 (4.9%)
	HLA 部分一致血縁者	564 (22.0%)
ドナー資格性 ¹⁾	適切な基準を満たす	2506 (97.9%)
	適切な基準を満たさない	54 (2.1%)

¹⁾ 登録時に登録されたドナーの属性

(平成15年10月31日現在)

登録センターに報告された短期有害事象

↓
センターよりPBSCT小委員会、関連企業へ同時報告

↓
緊急安全情報発信の可否の検討、相互協議

↓
可: 緊急安全情報発信(学会、企業が連絡を取りながら独自に)
現在数: 5件(短期: 3、中長期: 2)

否: 学会: 学会、ホームページにおいて適宜報告
企業: 安全情報として報告
現在数: 45件

短期有害事象発生率
(2003. 10. 31現在)

$$44 / 2,560(\text{登録総数}) = 1.7\%$$

Dear Doctor

We apologize sending a sudden letter to ask about the case which you experienced at peripheral blood stem cell harvest (PBSC).

For the confirmation of the safety of PBSC donors, The Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) started the system of prospective registration of PBSC donors through the country as well as the collection of the information about any severe adverse events of donors in the world under the cooperation of compantex which produces G-CSF since April 2000, when our national government approved peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Through this project, we realize 8 or 9 donors died during or right after the PBSC donation. Some of them have been reported in scientific journals but the others have been reported only in the company of G-CSF production (Austgen Co.). Therefore, we asked the company to allow making communication with the institutes which experienced the unfortunate outcome of PBSC donors. The followings are the data which we could have collected so far and we hope you confirm these data and answer the questions which will make the information more solid. We can assure you that the information offered from you will be treated confidentially. In order to maintain the power of confidentiality, it is essential that the answers be sent directly to the following address.

We believe this is the important step to establish PBSC and PBSCT as an admissible technique for both donors and patients and we hope you generously cooperate in our action.

Sincerely yours,

Yoshihisa Kadera MD Alois Gratwohl MD, Norbert Schmitz MD