

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

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小寺良尚

平成17年3月

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 16 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 16 年度研究報告書

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 年度から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

- 1 0. 造血幹細胞の骨髄内直接移植法に関する研究
- 1 1. 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
- 1 2. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与
- 1 3. HLA-DNA タイピングの意義
- 1 4. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索
- 1 5. 造血幹細胞移植における NK 細胞受容体の解析
- 1 6. 同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究 (1)
- 1 7. 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
- 1 8. 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2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のDNA情報化に基づくドナー選定アルゴリズムの策定とそれを利用すること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と同ドナーにおける白血病等血液系悪性腫瘍発症頻度は骨髄ドナーと比べ高くないことの確認、骨髄・末梢血両ドナー全例事前登録システムの開設(日本造血細胞移植学会との共同作業)、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と臨床試験の開始、膠原病に対する自家末梢血幹細胞移植の有用性の確認、HLA-C座抗原とNK細胞受容体との関わり及びマイナー抗原を利用した細胞療法に関わる情報の深化、などに一定の成果が見られる。5年間のミレニアム研究の集大成である本報告書が班員、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、なお研究途上にあるこれら課題を完遂し、その成果を全国民の医療にするためのポストミレニアム研究が発展してゆくことを願うものである。

平成17年9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	37
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	47
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 —	57
— 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 —	68
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	70
山本一仁	
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	73
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. 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	84
小島勢二	
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	86
赤塚美樹	
10. 造血幹細胞の骨髄内直接移植法に関する研究	90
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. 同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究	112
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	119
森島泰雄	

2. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究	119
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	125
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	130
屋部 登志雄	

#### IV. 研究班会議発表者報告書

##### 1. 平成16年度第一回研究班会議

2004年6月19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	139
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. 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	140
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
2. 日本造血細胞移植学会における各種造血細胞移植登録システム一元化の取り組み	145
山本一仁 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
3. 第5回国際骨髄バンク会議報告	147
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 内科
4. FK506を用いた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	152
一戸辰夫	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
5. AM9802(磁気細胞分離システム)臨床試験HLA2,3抗原不一致血縁者間同種造血幹細胞移植に関する研究	154
谷口 修一	虎の門病院 血液科
6. HLA haploidentical ミニ移植	155
小川啓恭	大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学
7. 高齢者白血病に対する標準的前処置を用いた臍帯血移植の成績	157
高橋 聡 <sup>①</sup> 浅野茂隆 <sup>②</sup>	①東京大学医科学研究所 先端医療研究センター ②(財)パブリックヘルスリサーチセンター
8. 膠原病とくに強皮症に対する末梢血幹細胞移植に関する研究	159
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. 難治性膠原病に対する自己末梢血純化CD34陽性細胞移植	161
長藤宏司 原田実根	九州大学医学部大学大学院医学研究院 病態修復内科学
10. マイナー抗原を標的とした養子免疫療法の準備状況	165
赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
11. GVL効果を惹起するmHaの研究—接着多型分子とHA-1分子の重要性	166
片桐孝和、塩原信太郎、中尾眞二	金沢大学大学院医学系研究科 保健学科/輸血部/機能再生学
12. MHCテトラマーによるウイルス特異的細胞障害性T細胞(CTL)のモニタリングの有用性と治療への応用	168
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

13. 造血幹細胞移植後の難治性 CMV 感染症、アデノウイルス感染症に対するドナー CD4 T 細胞輸注療法 プロトコール (案) .....	169
伊藤仁也① 清水則夫② 森尾友宏② ①神戸先端医療センター 再生医療研究部 ②東京医科歯科大学医学部附属病院 細胞治療センター	
14. 抑制性 NK 細胞受容体発現 T 細胞の GVHD/GVL 制御への応用 .....	174
田中淳司 今村雅寛 北海道大学大学院医学研究科 血液内科学	
15. 同種骨髄移植における UGT2B17 遺伝子欠損の影響 .....	176
寺倉精太郎 村田 誠 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科	
16. 骨髄内骨髄移植の有用性 .....	178
池原 進 関西医科大学 第一病理学/移植センター/再生医学難病治療センター	
<b>テーマ II. 同種末梢血造血幹細胞移植</b>	
17. KG1a 細胞を用いた CD34 陽性細胞測定の精度管理 .....	179
比留間 潔 坂巻 壽 東京都立駒込病院 造血細胞移植チーム	
18. 健常人ドナーアフェレーシスの安全性に関する検討 .....	180
小林直樹 笠井正晴 札幌北楡病院 血液内科	
<b>テーマ III. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原</b>	
19. HLA-DP 抗原適合の臨床的意義 .....	181
山本 健① 笹月健彦② 成瀬妙子③ 猪子英俊③ 丸屋悦子④ 佐治博夫④ 屋部登志雄⑤ 十字猛夫⑥ 柏瀬貢一⑤ 森島泰雄⑦ /組織適合抗原部会 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 ⑤東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課 ③東海大学医学部 分子生命医学 ⑥日本赤十字社中央血液センター ④特定非営利活動法人 HLA 研究所 ⑦愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部	
20. JMDP を介した非血縁者間造血幹細胞移植における HLA 遺伝子型ミスマッチの検討 .....	182
川瀬孝和 赤塚美樹 森島泰雄 愛知県がんセンター/組織適合抗原部会	
21. ゲノムワイドなマイナー組織適合抗原遺伝子の検索 .....	184
成瀬妙子 猪子英俊 東海大学医学部 分子生命医学	
22. NK 細胞受容体と非血縁者間造血幹細胞移植: LIR 領域の解析 .....	186
屋部登志雄 柏瀬貢一 東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課 森島泰雄 愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部	
23. 日本列島人を対象とした蛍光ビーズ法による HLA-A および B ローカス DMA タイピング法の開発 その現状と 919 組の非血縁者間骨髄移植におけるリタイピング結果 .....	187
柏瀬貢一 東京都立赤十字血液センター 技術部・研究一課 森島泰雄 愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部	
24. 炎症性サイトカイン阻害因子: IL-10 Promoter 多型性と a-GVHD の相関 — IL-10 高分泌型は a-GVHD を抑制するか? — .....	189
丸屋悦子 佐治博夫 特定非営利活動法人 HLA 研究所	
25. 移植後間質性肺炎と遺伝子多型性に関する研究 .....	191
鬼塚真仁 堀田知光 東海大学医学部 内科学第四内科	

## 2. 平成 16 年度第二回研究会議

2005 年 1 月 28 日(金)午後 1 時～午後 5 時 30 分 会場東京慈恵会医科大学高木 2 号館南講堂  
29 日(土)午前 9 時～午後 1 時 同

主任研究者挨拶並びに報告 .....	195
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. 細胞治療とその適正運用

1. 日本造血細胞移植学会血縁同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の現況と  
血縁骨髄ドナーフォローアップ事業に関する私案 ..... 196  
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  
日本造血細胞移植学会ドナー委員会
2. 造血細胞移植データ一元化事業の中間報告ならびに **Asian Pacific BMT** のレジストリー  
構想について ..... 200  
山本一仁① 平岡 諱② 小島勢二③ 小寺良尚④  
①③名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学／小児科  
②大阪府立成人病センター 第五内科  
④名古屋第一赤十字病院 骨髄移植センター  
日本造血細胞移植学会全国集計データ管理委員会
3. 海外における造血幹細胞移植に関する Regulation — update — ..... 202  
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部 内科
4. 児母間移植後に後期生着不全を認め、別の児より再移植を行った  
**MDS over leukemia** の一例 ..... 204  
淵田真一 島崎千尋 京都府立医科大学 第二内科
5. **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相試験報告 ..... 206  
一戸辰夫 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科
6. **T** 細胞非除去 **HLA-haploidentical NST** ..... 208  
小川啓恭 大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学
7. **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 ..... 210  
谷口 修一 虎の門病院 血液科
8. 慢性 **GVHD** における **memory T cell** サブセットの解析 ..... 211  
山下浩平 大津赤十字病院 内科
9. **DLI** 前 **cyto-reduction chemotherapy** の検討  
—各種抗癌剤の免疫担当細胞に与える影響について— ..... 214  
小林健一郎 伊藤仁也 先端医療センター 再生医療研究部
10. 造血幹細胞移植後難治性感染症に対する活性化 **CD4DLI** 療法  
—臨床試験実施体制と症例報告— ..... 216  
森尾友宏、清水則夫 東京医科歯科大学・院・発達病態小児科学  
／難治疾患研究所 ウイルス感染学分野
11. マイナー抗原を用いた養子免疫療法の現状と問題点 ..... 218  
赤塚美樹 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
12. 細胞療法の実施に向けた基盤整備 ..... 219  
谷ヶ崎 博 渡邊修大 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
13. 強皮症と造血幹細胞移植 ..... 222  
坊垣暁之 小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科 病態内科学
14. 自己末梢血幹細胞移植が有効であった全身性硬化症の一例 ..... 223  
岡部起代子 水田秀一 丸山文夫 深谷修作 吉田俊治 江崎幸治  
藤田保健衛生大学 血液内科／感染症・リウマチ内科
15. **MHC** 不一致母子間骨髄移植における対 **NIMA/IPA** 免疫寛容 —マウスモデルでの検討— ..... 225



松岡賢市 朝倉昇司 橋本大吾 谷本光音 岡山大学医歯学総合研究科 第二内科  
 一戸辰夫 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学  
 豊嶋崇徳 九州大学大学院医学研究院 遺伝子・細胞療法部

16. 骨髄内骨髄移植 — サルからヒトへ ..... 227  
 池原 進 関西医科大学 病理学第一講座/移植センター/再生医学難病治療センター
17. 成人臍帯血移植後における感染症とその管理 — 東大医科研における経験 — ..... 228  
 高橋 聡<sup>①</sup> 浅野茂隆<sup>②</sup> ①東京大学医科学研究所 先端医療研究センター  
 ②早稲田大学理工学部

テーマⅡ. 同種末梢血造血幹細胞移植

18. 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 ..... 230  
 比留間 潔 坂巻 壽 東京都立駒込病院 造血細胞移植チーム
19. ドナーアフェレーシスの安全性に関する検討 — 自家移植と同種移植時の採取比較 — ..... 232  
 小林直樹 杉田純一 笠井正晴 札幌北楡病院 血液内科

テーマⅢ. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

20. ゲノムワイドなマイナー組織適合抗原の検索 ..... 234  
 菊地智樹 成瀬妙子 猪子英俊 東海大学医学部 分子生命医学
21. NK 受容体適合性と非血縁者間骨髄移植成績 ..... 236  
 屋部登志雄<sup>①</sup> 平安恒幸<sup>①</sup> 柏瀬貢一<sup>①</sup> 森島泰雄<sup>②</sup>  
 ①東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課  
 ②愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部
22. 非血縁者間骨髄移植における HLA 適合度に基づいたドナー選択のあり方 ..... 237  
 森島泰雄<sup>①</sup> 山本 健<sup>②</sup> 笹月健彦<sup>③</sup>  
 ①愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部  
 ②九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門  
 ③国立国際医療センター

- V. (財)ヒューマンサイエンス振興財団「平成16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 ..... 241

- VI. 公開シンポジウム記録 ..... 249

- VII. 研究会議記録 ..... 253

- VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 257

IX. 資料

- 資料1. Sever adverse events of allogeneic peripheral blood stem cell donors — results of  
 ation-wide 2,784 prospectively registered case survey and of its comparison to bone  
 marrow donors in Japan —. 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Group for  
 Blood and Marrow Transplantation. Prague/ Czech Republic .2005.3 ..... 263
- 資料2. Human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation:  
 Indications and tentative outcomes in Japan. Kodera Y., Nishida T., Ichinohe T., and  
 Saji H. : Seminars in Hematology. 42(2):112-118. 2005. .... 264

# I. 研究組織

平成16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
	山本一仁	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 病態内科学講座
	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
	小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 小児科
	赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
	池原進	関西医科大学 病理学第一講座
	浅野茂隆	早稲田大学 理工学部
	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
	加藤剛二	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
	岩戸康治	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：同種末梢血幹細胞ドナー前方視的全例登録システムに基づく5年間の総数は3,264例に達し、それらの安全性を詳細に検討した結果、比較的重篤な短期有害事象率1.5%、中長期有害事象率2.0%であることを示した。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実施し、日本側として、提供によると思われる死亡例は骨髄：1、末梢血：0、提供後の白血病発生は骨髄：2、末梢血：1、との結果を得、提供後の白血病発症が末梢血幹細胞提供に特有なものではないことを示した。活性化CD-4細胞を用いたDLIによる移植後再発並びに重症ウイルス感染症制御を目的とした第1、II相試験を開始した。CD-34陽性細胞移植のための臨床試験（医師主導型）を終了した。母児間免疫寛容状態にあるドナーからのHLA2座以上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、開始した。HLA-C座抗原KIRリガンドがGVH方向に不適合であり且つKIRが一定のジェノタイプである時、高率にGVHDが発症することを明らかにした。HLA適合ドナー—レシピエント間でドナーのマイナー抗原（UGT2B17）欠損はグルクロン酸抱合酵素活性を介して予後良好因子であることを発見した。強皮症における自家末梢血幹細胞移植の有用性を確立した。

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)  
山本一仁 (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)  
伊藤仁也 (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)  
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)  
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 (岡山大学医歯学総合研究科)

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癒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—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—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—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前方視的情報を検討し、非血縁ドナーからの採取規準を策定する。課題—5；海外骨髄バンクからの情報収集の継続、課題—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 HLA 1 ハプロ不適合血縁者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 HLA 2-3 座不適合ドナーからの CD-34+細胞移植の継続、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、課題一 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ー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、課題一 13；骨髄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、プロトコールの策定、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会への提案、課題一 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、を行なう。課題一 15～18；非血縁者間骨髄移植ドナー—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、へ) 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) 骨髄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、平成 16 年度に開始した（課題一 1、14、15、16）。  
2) 2000 年 4 月から 2005 年 3 月まで日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞ドナー登録センターに補足率約 100%をもって登録された血縁ドナー 3,262 名 (233 施設) の内、末梢血幹細胞動員、採取に伴う重篤な有害事象としてセンターに緊急報告されたものは 50 件であり、重篤な短期有害事象率 1.5%と計算された。採取後 1 年毎に 5 年間行われるドナーの健康診断はこの学会の事業に参加することを同意したドナーを対象に行われており、2000 年度採取ドナー 4 回、



2001年度ドナー3回、2002年度ドナー2回、2003年度ドナー1回、計2,849回(1,370ドナー、全ドナー中、1回以上受診率:49.2%)の健康診断結果が得られた。この内、末梢血提供後新たに発生した有害事象として、血液系悪性腫瘍1例(1,370ドナーを母数として0.07%)、非血液系悪性腫瘍8例(0.5%)、その他比較的重篤と判定された有害事象19例が観察された。又、上記の内、短期有害時症例50例とそれ以外のドナーについて入院期間、通院日数に関する追加調査を行い、それぞれ31例、2445例について回答を得た。有害事象を呈した31例の入院期間中央値は11日(4~42日)、通院日数中央値は2日(0~7日)であり、有害事象を呈さなかった2445例のそれらは7日(1~26日)、0日であった(課題—1, 2, 3, 4)。3) 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は2003年10月に開始され、2005年3月現在、回答移植チームは、ヨーロッパ側で338チーム中221チーム(回答率:65%)、日本側では378チーム中203チーム(回答率:54%、一部2次調査が行われそこでは286チーム中191チームの回答;回答率:67%)である。ヨーロッパ側では採取後30日以内の死亡事例が末梢血で3/16,431例、骨髄で1/28,134例、日本側では末梢血で0/3,262例、骨髄で調査期間外のもの1/5,921例、短期重篤有害事象事例はヨーロッパ側が末梢血で16/16,431例、骨髄で12/28,134例、日本側は末梢血で50/3,262例、骨髄で21/5,921例であった。提供後現在に至るまでの血液

学的悪性腫瘍発症例は、ヨーロッパ側が末梢血で5/16,432例、骨髄で9/28,134例であり、日本側では末梢血で1/3,262例、骨髄で2/6,927例であった。(課題—1, 2, 3, 4)。4) 海外ドナーからの移植例数の年次推移を検討し、わが国では自国骨髄バンク、臍帯血バンクの充実と後述のHLA不適合移植が可能となってきたこと、等から、海外バンクの利用は減少傾向にあることを示した(課題—5)。5) 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、タクロリムスによる免疫抑制下にHLA-2~3座不適合移植の成績が許容範囲内にあることを示した(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) 血縁者間骨髄、末梢血、非血縁者間骨髄移植、臍帯血移植の患者登録システムを日本造血細胞移植学会データセンターに一元化し、2006年1月を目標に発足させるべくワーキンググループを形成し準備を開始した(課題—8)。9) 膠原病に対する自家精製CD34+末梢血幹細胞移植療法を継続し、成人領域で強皮症12例(3施設)の移植成績を解析しその有用性を明らかにした(課題—9)。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目的とした第1・II相試験を継続した(課題—10)。11) 新たに、マイナー抗原特異的T細胞の培養細胞株(HLA-A3303拘束性、TMSB4Y特異的)を樹立した(課題—11, 12)。12) HLA適合ドナー—レシピエント間でドナーのマイナー抗原(UGT2B17)欠損はグルクロン酸抱合

酵素活性を介して予後良好因子で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を中国チームとの共同研究で実施した(課題-13)。14) 昨年度策定した造血細胞移植の潜在需要を検証した(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、HLA-C 座抗原 KIR リガンドが GVH 方向に不適合であり且つ KIR が一定のジェノタイプである時、高率に GVHD が発症することを明らかにした。(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える。又、研究班により提唱された HLA 遺伝子レベルでの適合度に基づくドナー選択のためのアルゴリズムは適正ドナーを速やかに選択する上で有用であろう。

2) 末梢血幹細胞提供後の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、頻度は低いもののより重篤と考えられる間質性肺炎、くも膜下出

血、血栓性静脈炎、胆のう炎の増悪等が散見された。この内血小板減少など本採取法にある程度随伴することが知られているものと、間質性肺炎など絶対的に重篤なものとは今後の解析の上で区別して扱うべきと考えられた。又、中長期有害事象に関して、骨髄、末梢血双方の採取法で、いずれも一定度の血液学的悪性腫瘍の発症例があり、その頻度には差が無く、G-CSF を健常人に投与した時、将来白血病等になるかもしれないという危惧は日本、ヨーロッパ双方の調査において否定されたものと考ええる。

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。日本造血細胞移植学会との共同事業として行われてきた同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業も今年で5年の節目を迎えるが、前方視的全例登録システムは高い精度でドナーの実態を把握し、それを周知させることによってその後の有害事象を未然に防ぐ上で効果が合ったものと考ええる。そしてこのシステムは今血縁骨髄ドナーをも対象として、造血幹細胞提供全体の安全性をより保障されたものにするために応用されることとなった。

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。当面は有用率の高い移植後難治ウイルス感染症に対する臨床試験を介して情報が蓄積されていくであろうが、将来的には、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ます。

#### E. 結論

難病に高い確率で治癒をもたらしつつある造血幹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 1.5%、中長期有害事象率は 2.0% 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. 小寺良尚 骨髄バンク 朝倉書店 血液の事典 編集：平井久丸、押味和夫、坂田洋一 2004.
2. Kanda Y., Izutsu K., Hirai H., Sakamaki H., Iseki T., Kodera Y., Okamoto S., Mitsui H., Iwato K., Hirabayashi N., Furukawa T., Maruta A., kasai M., Atsuta Y., Hamajima N., Hiraoka A., Kawa K. : Effect of graft-versus-host disease on the outcome of bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling donor using GVHD prophylaxis with cyclosporin A and methotrexate. *Leukemia*. 18:1013-1019. 2004.
3. Nishida T., Hamaguchi M., Hirabayashi M., Haneda M., Terakura S., Atsuta Y., Imagama S., Kanie T., Murata M., Taji H.,

- Suzuki R., Morishita Y., Kodera Y. : Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 33:1143-1150. 2004.
4. Ogawa H., Ikegame K., Kawakami M., Takahashi S., Sakamaki H., Karasuno T., Sao H., Kodera Y., Hirabayashi N., Okamoto S., Harada M., Iwato K., Maruta A., Tanimoto M., Kawa K. on behalf of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation : Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a large-scale retrospective analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *International Journal of Hematology*. 79: 495-500. 2004.
  5. Sakata N, Kawa K, Kato K., Yabe H., Yabe M., Nagasawa M., Mugishima H., Kigawsawa H., Tsuchida M., Akiyama Y., Morishima Y., Kodera Y., Kato S. : Unrelated donor marrow transplantation for congenital immunodeficiency and metabolic disease: an update of the experience of the Japan Marrow Donor Program. *International Journal of Hematology*. 80:174-182. 2004.
  6. Yamamori I, Kanei T, Maeda N., Kodera Y., Matsuyama T. and Hasegawa H. : Appearance of thyroid stimulating and blocking immunoglobulins after bone marrow transplantation: presentation of two contrasting cases. *Endocrine Journal*. 51(4):439-443. 2004.
  7. Ichinohe T., Uchiyama T., Shimazaki C., Matsuo K., Tamaki S., Hino M., Watanabe A., Hamaguchi M., Adachi S., Gondo H., Uoshima N., Yoshihara T., Hatanaka K., Fujii H., Kawa K., Kawanishi K., Oka K., Kimura H., Itoh M., Inukai T., Maruya E., Saji H., and Kodera Y., for the Japanese Collaborative Study Group for NIMA-Complementary Haploidentical Stem Cell Transplantation. : Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *BLOOD*. 104(12):3821-3828, 2004.
  8. Torikai H., Akatsuka Y., Miyazaki M., Warren EH III, Oba T., Tsujimura K., Motoyoshi K., Morishima Y., Kodera Y., Kuzushima K., and Takahashi T. : A novel HLA-A\*3303-restricted minor histocompatibility antigen encoded by an unconventional open reading frame of human TMSB4Y gene<sup>1</sup>. *The Journal of Immunology*. 173(11):7046-7054. 2004.
  9. Kondo E., Akatsuka Y., Nawa A., Kuzushima K., Tsujimura K., Tanimoto M., Kodera Y., Morishima Y., Kuzuya K., and Takahashi T. : Retroviral vector backbone immunogenicity: identification of cytotoxic