

平成 16 年度第 1 回研究会議 2004 年 6 月 19 日

HLA-DP 抗原適合の臨床的意義

組織適合性抗原部会

山本 健 笹月健彦 成瀬妙子 猪子英俊 丸屋悦子 佐治博夫 屋部登志雄 十字猛夫
柏瀬貢一 森島泰雄

症例と方法 JMDP を介した非血縁者間骨髄移植 1132 症例

ALL 316, AML 283, CML 323, MDS 89, SAA 52. Standard risk leukemia 42%.

GVHD 予防法：全例 CSP+MTX 法 T cell depletion (-)

HLA：HLA-A B C DRB1 DQB1 DPB1 遺伝子型同定症例

HLA-DPB1 タイピング 平成 15 年度 891 ペア

HLA-A B 遺伝子型タイピング 平成 15 年度 891 ペア

結果

1. 急性 GVHD 発症との関連

1) 全症例

DP 適合度(GVHD 方向)	n	I 度以上 (p)	II 度以上 (p)	III 度以上 (p)
適合	445	71.8 -	39.0 -	18.4 -
1 抗原不適合	408	77.1 (0.005)	46.1 (0.009)	19.0 (0.769)
2 抗原不適合	215	84.0 (<0.0001)	51.8 (0.0003)	23.1 (0.138)

2) HLA-A B C DR DQ 遺伝子型適合症例

DP 適合度 (GVHD 方向)	n	I 度以上 (p)	II 度以上 (p)	III 度以上 (p)
適合	231	67.3 -	34.8 -	13.0 -
1 抗原不適合	167	77.2 (0.006)	39.8 (0.195)	16.0 (0.401)
2 抗原不適合	73	84.0 (0.001)	48.0 (0.026)	14.1 (0.770)

2. 生存との関連

DP 適合度 (両方向)	n	全症例		HLA-A B C DR DQ 遺伝子型適合症例	
		n	3 年生存率 (p)	n	3 年生存率 (p)
適合	284	50.6 -		137	52.6 -
1 抗原不適合	628	52.1 (0.822)		246	57.2 (0.879)
2 抗原不適合	220	49.4 (0.259)		67	59.4 (0.978)

結語

ドナーと患者間に HLA-DPB1 の不適合があると軽症～急性 GVHD の発症頻度が有意に高くなるが、重症 GVHD の発症には影響しない。また、生存にも影響しない。

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

川瀬 孝和¹、赤塚 美樹¹、森島 泰雄²
組織適合性抗原部会

1. 愛知県がんセンター腫瘍免疫学部
2. 愛知県がんセンター血液細胞療法部

背景・目的

・本研究班により非血縁者間造血幹細胞移植における、HLA-A,B,C,DR,DQ locusの臨床的重要性が明らかにされた。

・個々のalleleの遺伝子型ミスマッチにおける臨床的重要性は必ずしも明らかではない。

・今回我々は非血縁者間造血幹細胞移植における個々の遺伝子型ミスマッチの臨床的重要性を検討するため、JMDPのデータベースを用い、レトロスペクティブな解析を試みた。

方法

・1993年1月より2000年末までの期間にJMDPを介し施行された非血縁者間骨髄移植のうち、患者およびドナーの承諾を得てHLA-A,B,C,DR,DQ locusの遺伝子型タイピングを施行してある2469例をレトロスペクティブに解析した。

・当該アレルの遺伝子型ミスマッチとは、HLA-A,B,C,DR,DQ locusの遺伝子型タイピングが施行されており、当該アレルを除いた遺伝子型が完全にマッチしているものとした。(HLA-A, B は一部みなしHLAアレルを含む)

遺伝子型一座ミスマッチの頻度

Genotype mismatch	n			
	total	%	-	+
Full match	916	37.1		
A*0201-C*0201	69	2.8	37	32
A*0201-C*0207	16	0.6	10	6
A*0208-C*0207	15	0.6	10	5
A*2301-B*401	2	0.1		
A*2301-B*402	10	0.4	9	2
A*3302-B*401	5	0.2		
A*1101-B*1102	15	0.6	15	0
B*4021-C*0201	2	0.1		
B*4021-C*0202	4	0.2		
B*4021-C*0203	2	0.1		
C*0801-D*0201	14	0.6	7	7
C*0801-D*0202	5	0.2		
C*0801-D*0203	17	0.7	7	7
D*0302-D*0303	7	0.3		
D*0302-D*0304	4	0.2		
D*0302-D*0305	2	0.1		

Patient Characteristics

Total n=2469

Genotype mismatch	n	Pl	Asc	Do Age	Disease										GVHDs				
					AML	ALL	CMML	MDS	ML	SAA	O	T	ATG	TD	TBI				
Full match	916	26	34		250	235	230	69	37	62	690	146	69	5	728				
A*0201-C*0201	69	27	32		14	14	21	8	2	5	55	13	8	2	59				
A*0201-C*0207	16	30	36		8	3	3	1	0	1	12	4	0	0	12				
A*0208-C*0207	15	18	31		5	4	9	1	1	1	8	7	1	0	13				
A*2301-B*401	10	19	38		4	2	2	0	1	1	9	1	2	0	7				
A*1101-B*1102	15	30	30		5	3	3	1	2	0	8	3	0	0	14				
B*4021-C*0201	14	18	35		3	3	4	2	0	2	12	2	2	0	11				
D*0302-D*0303	17	33	37		7	2	9	2	2	1	16	2	0	0	13				

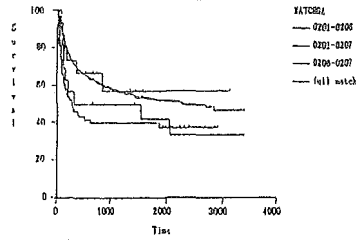
N≥10抜粋

Effect of HLA genotype mismatching on survival

Genotype mismatch	n	死亡数	平均生存期間(日)	p value
Full match	916	406	1815	
A*0201-C*0206	69	42	1216	p<0.001
A*0201-C*0207	16	10	1491	p=0.19
A*0206-C*0207	15	6	1923	p=0.62
A*2601-B*401	10	7	450	p=0.003
A*1101-B*1102	15	5	1743	p=0.61
C*0801-D*0203	14	7	1751	p=0.69
D*0302-D*0303	17	6	1443	p=0.38

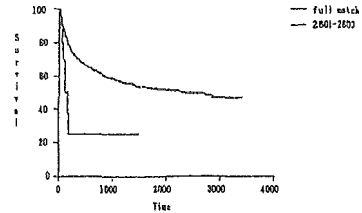
Total n=2469

Effect of HLA A2 genotype mismatching on survival



生存期間統計					
群	症例数	死亡数	平均生存期間(日)	標準偏差	P value
A0201-0206	69	42	1216	164	p<0.001
A0201-0207	16	10	1491	376	p=0.19
A0206-0207	15	6	1923	391	p=0.62
Full match	911	408	1915	54	

Effect of HLA A2601-2603 mismatching on survival



生存期間統計				
群	症例数	死亡数	平均生存期間(日)	P value
Full match	918	407	1914	
A2601-2603	10	7	450	0.003

Effect of HLA-A genotype mismatching on aGVHD

Genotype mismatch	n	AG2度以上	p value	AG3度以上	p value
Full match	916	42.4		22.9	
A0201-0206	69	58.9	p=0.007	38.5	p=0.001
A0201-0207	16	43.8	p=0.9	18.8	p=0.71
A0206-0207	15	53.3	p=0.25	26.7	p=0.62
A2601-2603	10	60.0	p=0.19	50.0	p=0.019
A1101-1102	15	33.3	p=0.37	20.0	p=0.77

考察

・Haplotypeの保存のため、1つのalleleのみの genotype mismatch は個々のallele頻度から予想されるより少数であった。

・A*0206-0201 A*2601-2603など有意差をもってOverall survival、aGVHDの発症に悪影響を及ぼす mismatchが存在する一方、少数での解析ではあるものの、許容できると可能性のある mismatchも存在した。

・OSとaGVHDの発症に相関を認めた。

・今後症例数を増し、許容できる・出来ないalleleの組み合わせを同定することが必要であり、かつ、基礎免疫学的な裏付けがなされることが期待される。

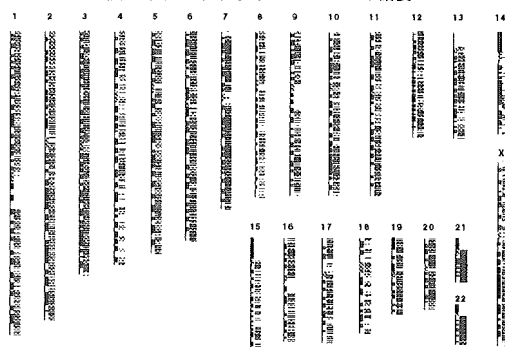
非血縁者間骨髄移植における
ゲノムワイドなマイナー組織適合抗原遺伝子の検索

東海大学医学部基礎医学系
成瀬妙子、李 素雲、志知大輔、
菊地智樹、鬼塚真仁、猪子 英俊

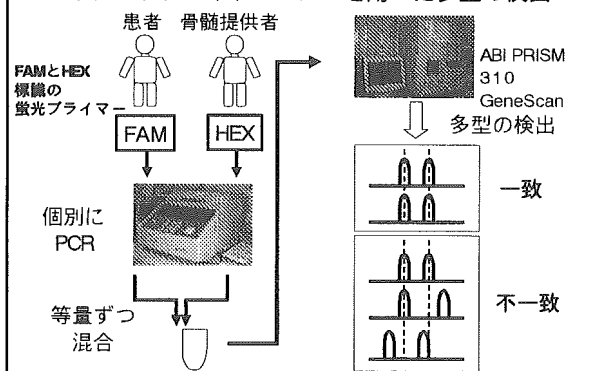
信州大学医学部法医学教室
太田正穂、勝山善彦

愛知県がんセンター
森島泰雄

多型マイクロサテライトマーカの概要



マイクロサテライトマーカを用いた多型の検出



ドナー、レシピエント間の
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 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			

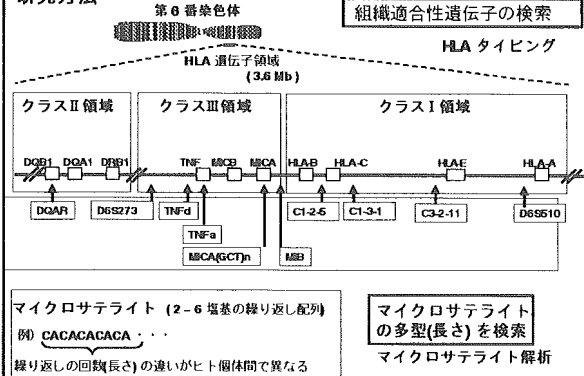
現在までの進行状況

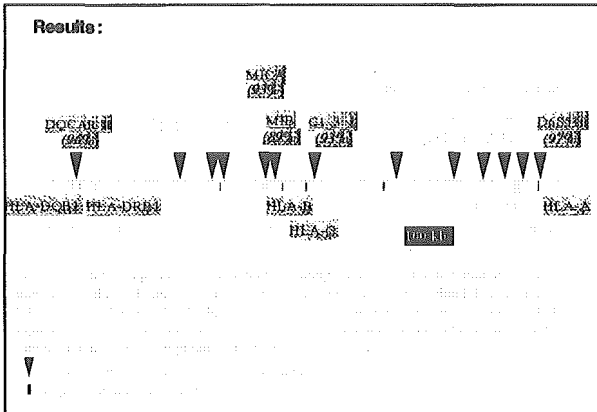
第6染色体 → 短腕部 HLA領域約3.6 Mbについて解析
領域内では一致率50 - 97%
HLA遺伝子周辺のマーカーで高い一致率を示した

↓
多型マイクロサテライトは、マイナー抗原遺伝子
検索の、有用なマーカーとなり得る

第22染色体 → 長腕部 9.9 Mbについて解析
4種のマーカーに有意な相関

研究方法





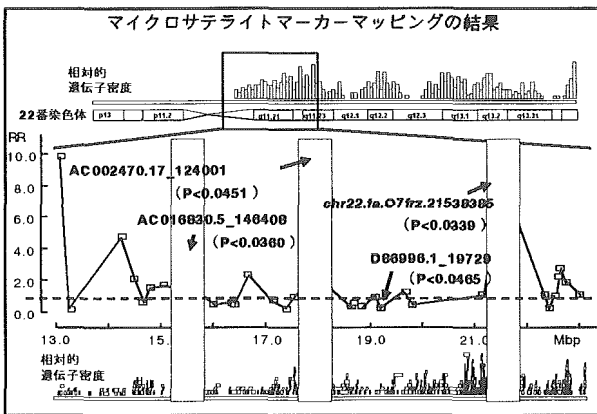
22番染色体におけるドナー、レシピエントのマイクロサテライト多型の一致度についての解析

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)

⇒ 遺伝子型の不適合が重症のGVHD発症に関与

負の相関

- D86996.1_19729 (RR=0.20)

⇒ 遺伝子型の適合が重症のGVHD発症に関与

今後の研究計画

第6染色体 → 長腕部 6q24.2 - 25.3 (RAET1 gene family) 解析
 約180kbの領域に10個の遺伝子群が存在
 MIG遺伝子と高い相同性(NKG2Dのリガンド?)

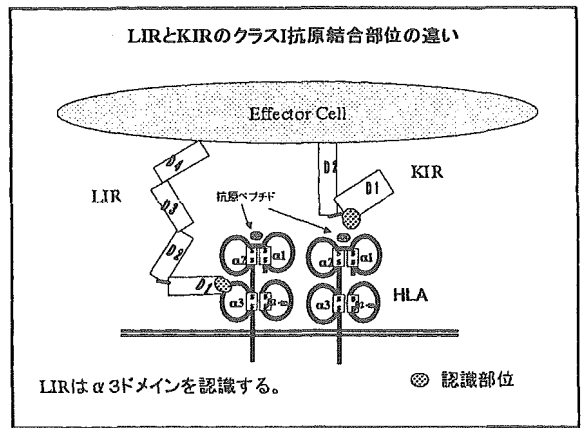
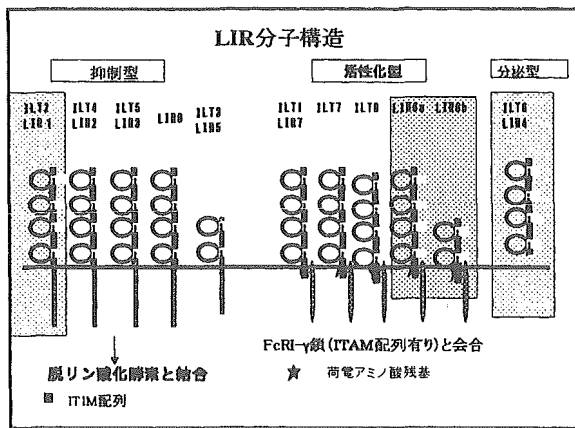
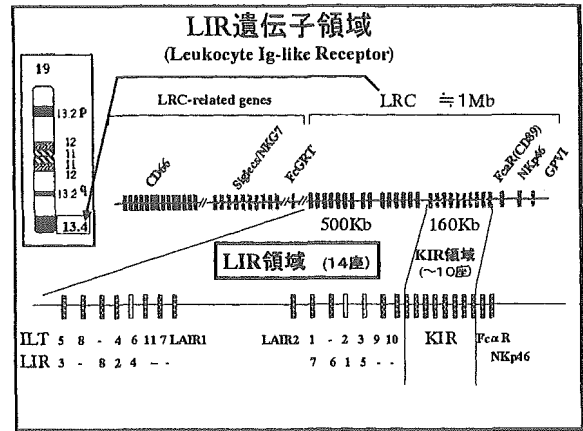
第22染色体 → 長腕部のマイクロサテライト解析
 候補領域のSNPs解析

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16年度第一回研究会議 平成16年6月19日

NK細胞受容体と非血縁者間造血幹細胞移植

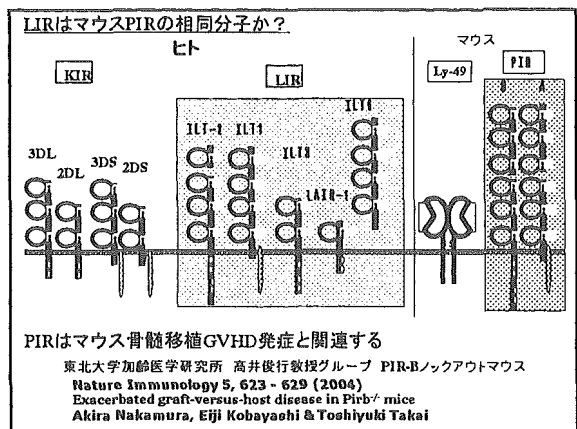
: LIR領域の解析

東京都赤十字血液センター 屋部登志雄、柏瀬賢一、佐竹正博
 愛知県がんセンター 森島泰雄



LIR(ILT)の細胞発現

ILT	5	8	-	4	6	11	7	LAIR1	LAIR2	1	-	2	3	9	10
LIR	3	-	8	2	4	-	-	-	-	7	6	1	5	-	-
Igドメイン数	4	4	4	4	4	4	4	1	1	2	4	2	?	?	
Type	I	A	I	I	S	I	A	I	I	A	I	I	I	I	
細胞発現	DC										DC				
	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	NK	
	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	
								T	T						
多型性															
クラスI結合															
UL18結合															



平成16年度厚生科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業

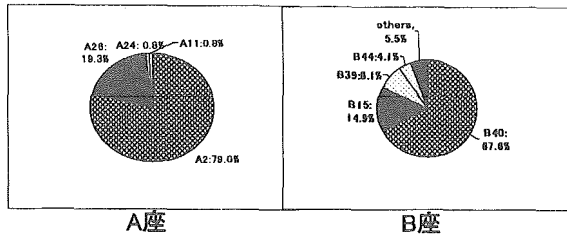
日本列島人を対象とした蛍光ビーズ法によるHLA-A
およびBローカス DNAタイピング法の開発
その現状と919組の非血縁者間骨髄移植における
リタイピング結果

京都御赤十字血液センター
柏瀬 賢一、佐竹 正博
愛知がんセンター
森島 泰雄
日本赤十字社中央血液センター
十字 猛夫
平成16年6月19日 名古屋

背景・目的

- ・厚生省骨髄移植調査研究事業(毎月班)により非血縁者間骨髄移植例においてHLA-A,B DNA型のマッピングが重要と判明(N Engl J Med. 1998)
- ・JMDFの確認検査でHLA-A,BにおいてDNA検査を開始。ただし、毎月班の調査により多型が多く存在していたA2,A26,B39,B61,B62,B75のみ検査(MPHとSSCP法を併用)
- ・JMDFの確認検査をH15年10月よりSBT法に変更した結果、遺伝子検査対象抗原以外にも多型があることが判明(特にA24)
- ・日本人を対象とした蛍光ビーズ法によるHLA-A,B DNA medium-high resolutionタイピング法を開発
- ・HLA-A,B DNAタイピング済み(ただし遺伝子検査対象抗原以外、いわゆるみなし抗原はDNA未検査)非血縁者間骨髄移植例(コアー検体)でのリタイピングを蛍光ビーズ法で行い、HLAミスマッチ移植例の検証を行う。

HLA-A,Bのアリルレベルでの不一致移植例



平成8年度 毎月班研究報告書より

確認検査においてSBT法により検出されたアリル
A座

H15/9/18-H16/3/31 N=1,697			
allele	N	allele	N
*0101	14	*1102	2
*0201	555	*2402	799
*0203	3	*2402V3	1
*0206	477	*2403	1
*0207	229	*2404	1
*0210	23	*2420	22
*0218	5	*2425	1
*0226	3	*2601	476
*0301	7	*2602	113
*1101	175	*2603	118
		*2605V1	1
		*2605	4
		*3001	2
		*3101	174
		*3303	102

①下線で示したアリルは蛍光ビーズ法で判別できないアリル
②斜体で示したアリルは日本列島人以外からのみ検出されたアリル
③□で囲まれているアリルは遺伝子検査対象抗原に属するアリル

確認検査においてSBT法により検出されたアリル
B座

H15/9/18-H16/3/31 N=1,401			
allele	N	allele	N
*0702	114	*2704	5
*1301	8	*2705	2
*1302	2	*3501	138
*1501	161	*3701	9
*1501V5	2	*3801	1
*1502	1	*3902	2
*1507	44	*3901	185
*1511	47	*3902	22
*1518	18	*3904	16
*1527	4	*4001	97
		*4002	479
		*4002V4	1
		*4002V5	1
		*4003	23
		*4006	324
		*4403	112
		*4501	68
		*4801	34
		*5101	138
		*5102	2
		*5201	256
		*5401	87
		*5501	1
		*5502	35
		*5601	8
		*5603	10
		*5801	1
		*5901	26
		*6701	15

蛍光ビーズ法によるリタイピング結果 N=919組
元データとの不一致例-A座

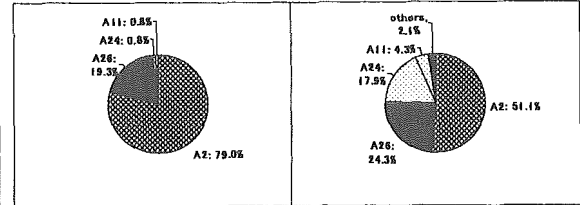
抗原	みなし	リタイピング	N
A24	A*2402	A*2404	1
A24	A*2402	A*2408	2
A24	A*2402	A*2420	22
A11	A*1101	A*1102	3
A11	A*1101	A*1101V	1
A blank		A*0253N	1
A*0201		A*0201/0207	2
A*2601/2602		A*2601	1

蛍光ビーズ法によるリタイピング結果N=919組

元データとの不一致例-B座

抗原	みなし	リタイピング	N=
B51	B*5101	B*5102	3
B blank		B*1520N	1
B*1501		B*1502	1
B*1501		B*1538	1
B*1511		B*1502	1

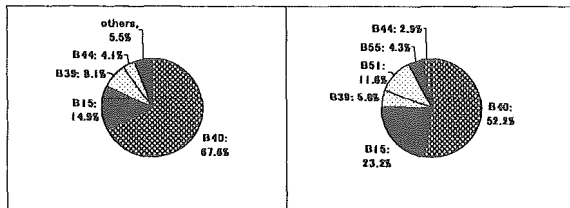
患者/ドナーとのHLA A座DNA型ミスマッチ移植例



笹月班 N=440組

今回 N=919組

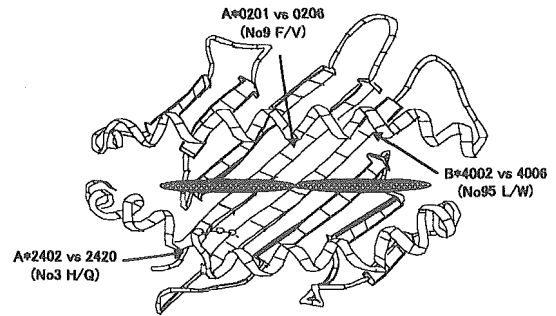
患者/ドナーとのHLA B座 DNA型ミスマッチ移植例



笹月班 N=440組

今回 N=919組

A*2402とA*2420との違い



急性GVHD発症率
(HLA-B座 アリルマッパ症例)

	≤II	≥III
A*2402マッパ移植例 N=515	440例(85.4%)	75例(14.6%)
A*2420ミスマッパ移植例 N=20	16例(80.0%)	4例(20.0%)

Yates補正によるカイ二乗検定 P-value 0.12

まとめ

- ・SBT法との比較により新たに開発された蛍光ビーズ法で判別できないアリルはHLA-Aで0.12% (2/1,697)、HLA-Bで0.43% (6/1,401)であった。
- ・コア検体においてA抗原、B抗原にそれぞれ一例ずつナル(非発現型)アリル検出された(SBT法による確認が必要であった)。
- ・A抗原に新アリル(A*1101V)が一例検出された。
- ・遺伝子検査対象抗原(A2,A26,B39,B61,B75)以外にも多型が存在し、特にA24やB51においてミスマッチ移植例が多く存在した。

移植の成績は？

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? =

佐治博夫、丸屋悦子 一戸辰夫、玉木茂久
 特定非営利活動法人 HLA 研究所
 京都大学医学部 血液・腫瘍内科
 山田赤十字病院 内科

はじめに

Lin MT らは炎症性サイトカイン合成阻害因子である IL-10 の promoter 領域多型 (A/C) と a-GVHD の相関を調べ、Recipient の多型が C (low producer) のとき重症 GVHD が高頻度に起こることを報告した (2003)。我々は日本人移植ペアについて、IL-10 の promoter 領域 592 の多型 (A / C) と重症な a-GVHD 発症率との相関について検討した。

材料・方法

◇ IL-10 promoter 領域 592 の多型頻度

健常人 (297) の DNA を用い IL-10-592 の多型を PCR-RFLP 法を用い検査した。

◇ IL-10 promoter 592 多型と a-GVHD の相関

HLA identical 移植ペア、101 組 (すでに GVHD の頻度がわかっている匿名化された集団を対象に個人を同定できない形で調べた) につき、ドナーとレシピエントの IL-10 592 多型を検査した。それぞれの genotype 別に a-GVHD (≥ 3 , ≥ 2) の発症頻度を比較した。

日本の造血幹細胞移植が好成績である理由

- GVHD の発症率が低く、重症化例が少ない
- 臨床移植医の腕が良い? きめ細かい?
- 臨床移植医が「しつこい」
- ⇔ 諸外国の移植医は諦めが早い。背景は?
 - 医療保険制度
 - 保険会社の査定が厳しい
 - 公的支援?

日本人の SCT で GVHD が少ない理由

Evidence

- GVHD 予防プロトコールが良い なし
- 日本人の HLA 多様性が低い なし
 - HLA は適合させるので多様性は無関係
- 日本人の遺伝的背景が近似 可能性あり
 - マイナー抗原の適合性がよい SNPs の data 待ち
- サイトカインの遺伝的多様性 可能性あり
 - 重症 GVHD は サイトカイン・ストーム

Patient characteristics

(n=101)			
Gender: Male/Female	43/58		
Age: 65 > 16 y.o., 36 ≤ 16 y.o.	y.o.		
Diagnosis:		Status at SCT:	
malignancy	92	CR/CP	40
non malignancy	9	other	61
GVHD Prophylaxis		Conditioning regimen:	
CSA/MP	16	TBI regimen	63
MTX	17	non-TBI regimen	38
CyA+MTX	55		
FK+MTX	2	ATG combined regimen	3
mPL+CyA	4	non-ATG combined regim	98
other	7		

The association of IL-10 position 592 polymorphism in Recipients and Donors and Grade II or IV Acute GVHD in the 101 Transplants (HLA identical sibling pair)

Japanese	Recipient Incidence of GVHD (odds)			Donor Incidence of GVHD		
	# of Recipients	≥III	≥II	# of Donors	≥III	≥II
A/A or A/C	89	3.4% (1.0)	16% (1.0)	80	7%	22%
C/C	12	25.0% (7.3)	33% (1.7)	11	0%	18%

*p < 0.05

The association of IL-10 position 592 polymorphism in Recipients and Donors and Grade II or IV Acute GVHD in the 55 Transplants using CyA+MTX for GVHD prophylaxis

CyA+MTX	Recipient Incidence of GVHD (odds)			Donor Incidence of GVHD		
	# of Recipients	≥III	≥II	# of Donors	≥III	≥II
A/A or A/C	48	2.1% (1.0)	25% (1.0)	47	6%	26%
C/C	7	28.5% (13.5)	42.6% (1.7)	8	0%	25%

*p < 0.05

The association of IL-10 position 592 polymorphism in Recipients and Donors and Grade III or IV Acute GVHD in Japanese and American Transplants (HLA identical sibling pair)

Genotype of IL-10 592	No. of Recipients	Recipient Incidence of GVHD % and odds ratio		No. of Donors	Donor Incidence of GVHD % and odds ratio		
		≥III	Odds ratio		≥III	Odds ratio	
Japanese (n=101)	A/A	40	7.5	1.0	46	5	1.0
	A/C	49	0	0.0	44	9	1.8
	C/C	12	25	3.3	11	0	0.0
American (n=570)	A/A	52	12	0.5	48	13	0.6
	A/C	222	13	0.5	224	17	0.8
	C/C	296	23	1.0	298	20	1.0

Gene Frequencies of IL-10 promoter polymorphism (position 592)

	Number tested	IL-10 promoter position 592		
		A	C	expected C/C
Japanese	297	0.64	0.36	0.13
American	570	0.28	0.72	0.52

high producer low producer

まとめ1

- ▶ 炎症性サイトカイン合成阻害因子であるIL-10の promoter 領域 position 592 (A/C)の多型性と重症 GVHD頻度の相関を見た。
- ▶ 重篤なacute GVHD (≥III)発症頻度はレシピエントのIL-10 promoter 多型C/Cの場合、A/AやA/Cに比べ有意に高かった(p<0.05)。
- ▶ IL-10 promoter 領域 position 592の多型Aは炎症性サイトカイン阻害因子のhigh producerと、Cはlow producerと相関することが示唆された。

まとめ2

- ▶ 日本人のIL-10 low producer はアメリカ人より低頻度であった。
日本人: C homo.: 13% (gene freq. A = 0.64, C = 0.36)
アメリカ人: C homo.: 52% (gene freq. A = 0.28, C = 0.72)
- ▶ 重篤なGVHDはC/C (low producer) に高頻度であり、C/Cの頻度はアメリカ人に比して、日本人に低頻度である。
- ▶ 本研究はHLA identical siblingで雑多な背景を持つ101例の予備的データであり、データ数の増加と非血縁間移植での検証が必要である。

2004年6月19日

厚生労働省研究班小寺班

東海大学医学部内科学系血液腫瘍リウマチ内科

鬼塚真仁、堀田知光

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学教室

成瀬妙子、猪子英俊

「移植後間質性肺炎と遺伝子多型性に関する研究」

1. 研究の背景

日本人での造血幹細胞移植は欧米と比較し合併症発症頻度が少ないが、時に致死的な移植後合併症を経験する。移植後合併症としての肺合併症は30~60%の発症率とされるが、非感染性の肺合併症である idiopathic pneumonia syndrome (IPS) は7~17%を占める移植後肺合併症である。IPSは致死率が70%と致死率が高い合併症であるが、予防法、治療法が確立されていない。発症機序も依然不明であるが、急性白血病、前処置、12Gy以上のTBI、移植前の全身状態、GVHDの発症などと関連があるとする報告が多い。一方病理学的特徴として肺の間質性変化を認め、日本では診断にBALを行う頻度が低いことなどにより単に間質性肺炎と診断されることが多い。肺線維症において病状の進行とAngiotensin converting enzyme(ACE)遺伝子に存在する Insertion/ Deletionの遺伝子多型が関与しているとの報告がある。この多型性はFig1.で示すようにACE血中濃度に影響を及ぼし、組織の繊維化に關与するAngiotensinIIの血中濃度が高くなると想定されている。また、ARDSではFig2.に示すようにDDを持つ症例で致死率が高くなった。IPSについて単一施設でHLA matched sibling118例を検討した結果ACE Dをホモで持つ症例ではそれ以外のID, IIの症例よりもOdds ratio 5.19(95% CI; 1.66~16.01)にて有意にIPSの発症率が高かった。Table1.

このことからACE遺伝子多型性はIPS発症のリスクファクターであると考えられるが、少数例での解析であり疾患群、前処置、GVHDなどとの関連が得られず症例数を増やした検討が必要である。これまでに肺合併症発症と遺伝子多型性を検討する研究はなく肺合併症メカニズムを理

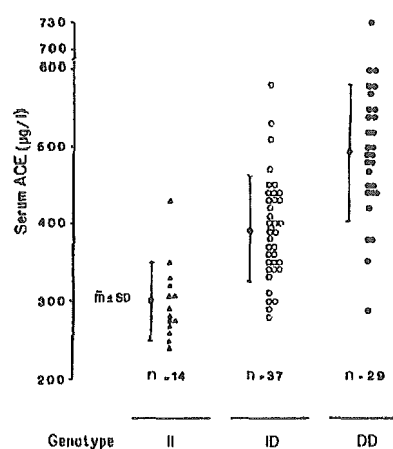


Fig 1 Serum immunoreactive ACE concentrations (µg/liter) for individual with the II, ID, and DD genotypes, respectively, shown in left, middle, and right panels. Solid vertical bars indicate mean concentration and standard deviation for each group.

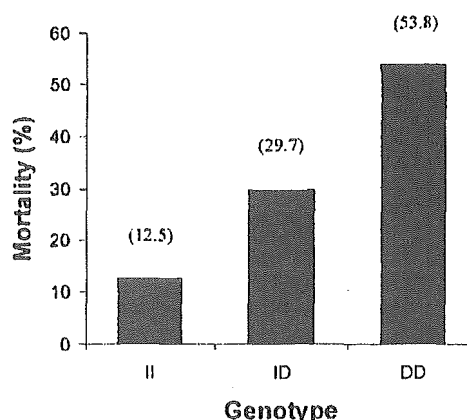


Fig 2. Mortality rate in ARDS patients by genotype.

解する上でも極めて重要な研究である。

今回、厚生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」班研究として造血幹細胞移植後合併症に関する遺伝子多型性解析を行い予防と治療法を考察する。

Table1. Odds Ratio for IPS after HSCT in Patients with the DD Genotype

	DD (%)	ID+II (%)	Odds ratio (95% CI)
All subjects	19 (16.1)	99 (83.9)	
Patients with IPS (group A)	7 (41.2)	10 (58.8)	Odds ratio=5.19, 95% CI;1.66 - 16.01*
Patients without IPS (group B)	12 (11.9)	89 (88.1)	

Odds ratio were group A vs group B. CI, confidence interval. * $P=0.0021$

2. 目的

2-1. 造血幹細胞移植後肺合併症発症に関して ACE 遺伝子多型性が関与するかどうか、日本骨髄移植財団における Un-relate 造血幹細胞移植症例を対象に検討する。さらに、年齢、性別、疾患、前処置、TBI、GVHD 予防、HLA、GVHD 有無などに関して移植後肺合併症に関わるリスクファクターを解析する。

2-2. 間質性肺炎発症と ACE 遺伝子多型性の関連が認められ場合には、さらに、Angiotensinogen の多型性および angiotensin II が作用するタンパク質の遺伝子多型と移植後肺合併症の発症に関連があるかどうか検討する。

2-3. ドナーに関しても同様の多型性を調査し IPS 発症に関してドナー側の要素が認められるかどうか検討し、ドナー選択における新たな選択基準の可能性を検討する。

3. 方法

3-1. 対象症例：2001 年度集計「日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績報告書」によると間質性肺炎の発症は 3035 例中 401 例 13.2%の発症率である。骨髄バンク検体において現在使用可能な間質性肺炎検体数を 50 例程度と考慮している。背景をそろえた間質性肺炎非発症例をコントロールとする。

3-2. PCR 法にて検討する。

3-3. 統計解析：移植後肺合併症発症と非発症例で多型性に差があるかどうか評価する。移植後肺合併症発症に関して年齢、性別、疾患、前処置、TBI、GVHD 予防、HLA、GVHD 有無と遺伝子多型性について解析を行う。

(再掲)

2. 平成16年度第二回研究班会議

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
厚生労働省挨拶	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. 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 諒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/TPA 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 ^① 浅野茂隆 ^② 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	
<u>テーマⅡ. 同種末梢血造血幹細胞移植</u>	
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 札幌北榆病院 血液内科	
<u>テーマⅢ. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原</u>	
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 ^① 平安恒幸 ^① 柏瀬貢一 ^① 森島泰雄 ^② 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 ^① 山本 健 ^② 笹月健彦 ^③ 組織適合性部会 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	

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

主任研究者報告

名古屋第一赤十字病院
小寺良尚
平成17年1月28,29日、東京

平成16年度、16年度の分担研究課題と進捗状況

1. 非血縁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
同種末梢血幹細胞ドナー安全情報の深化、日欧共同作業に基づく
骨髓ドナーとの比較作業の進展
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
海外骨髓バンク最新情報の把握、特にPBSCCTの応用状況について
特にWMDA総会を介して
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—
第I、II相試験の進展、HLA不適合血縁者間移植の再認識
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—
第I、II相試験の進展

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
学会との共同作業による登録システム一元化の進展、
Asian BMT Registry “Kick-off meeting”
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
班員、研究協力者施設における症例の蓄積、有用性の確立
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
前臨床試験症例の蓄積、特定施設紹介型を軸とし、緊急症例は
例外とする臨床試験の仕組みの構築
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
前臨床試験実施中

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
待許申請済み、プロトコール作成済み、症例待集中
10. 造血幹細胞の骨髓内直接移植法に関する研究
海外とに共同研究考案中
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
潜在需要、大略試算済み

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

12～15: 骨髓移植推進財団との共同研究進展、ドナーHLA情
報のDNAタイピング化準備中、財団を介した検体保存事業の
再開

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)

16～18:
課題-1と連動して、同種末梢血幹細胞ドナー安全情報の深化
並びに、移植の成功に必要な細胞数下限の設定

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

同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討

ー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
並びにJSHCT・EBMT共同事業の中間報告よりー

分担研究者: 小寺良尚
日本造血細胞移植学会ドナー委員会
小寺良尚、浅野茂隆、池田康夫、加藤俊一、河敬世、神田善伸、
塩原信太郎、高上洋一、谷本光音、土肥博雄、中畑龍俊、
原田実根、三田村真、森島泰雄、山本一仁

Status of PBSC donor registration

・ Cumulative number

(As of Dec., 2004)

3,143 cases (including 73 cases of twice donation)

232 institutes

Status of Day 30 check recovery

・ Cumulative number

(As of Dec, 2004)

2,551

Recovery rate: 2,551 / 3,143 = 73.8%

Acute adverse events occurred
within 30 days of PBSCH, judged as
relatively severe by the harvest team and
reported to the JSHCT center: 52

Rate of acute, relatively severe adverse
events: 52/2,551=2.0%

Adverse events which were urgently reported from
the corresponding institute and were informed to
the participated institutes in this system (1)

Event	Case Numbers
Thrombocytopenia	13 (25%)
Liver damage	11 (21%)
Fever, Infection	7 (13%)
Vagovagal reflex	2 (4%)
IP	2
Tetany	1 (2%)
Ascites, Pericard effusion	1
General edema	
Precordial discomfort	1
Anorexia, Nausea,	1
Vomiting	

Adverse events which were urgently reported from
the corresponding institute and were informed to
the participated institutes in this system (2)

Event	Case Numbers
Hypesthesia of extremities	1 (2%)
Back pain	1
Hemorrhage of the leg	1
Headache	1
Angina	1
Disc herniation	1
GU	1
Hypoxemia	1

Adverse events which were urgently reported from the corresponding institute and were informed to the participated institutes in this system (3)

Event Numbers	Case
SAH	1
Cholangitis, goat attack	1
Hemoptum	1
Retroperitoneal hematoma	1

同種末梢血幹細胞ドナーの入院期間及び通院に関する調査(集計結果)

【入院期間】

A:短期重篤有害事象が報告された同種末梢血幹細胞ドナー
症例数 * 1 :31
平均±標準偏差:12.8±8.2
中央値 :11
最小値-最大値:4-42

B:それ以外のドナー(G-CSFが1回以上投与された全ドナー)
症例数 * 2 :2445
平均±標準偏差:6.8±2.2
中央値 :7
最小値-最大値:1-26

【重篤有害事象の治療のための通院回数】

A:短期重篤有害事象が報告された同種末梢血幹細胞ドナー
症例数:31
平均±標準偏差:1.9±1.9
中央値:2
最小値-最大値:0-7

B:それ以外のドナー(G-CSFが1回以上投与された全ドナー)
症例数:2445
中央値:0

Adverse events which were reported from the annual health check team and were judged as relatively severe by the team or JSHCT Center (1)

Event	Case Numbers
Hematological Malignancy	
AML	1
MPD	1
Other Malignancy	
Breast Ca	5
Gastric Ca	1
Uterus Ca	1
Brain Tumor	1
Pharygeal Ca	1
Thyroid Dysfunction	6

Adverse events which were reported from the annual health check team and were judged as relatively severe by the team or JSHCT Office (2)

Event	Case Numbers
Myoma Uteri	3
Rheumatoid Arthritis	2
Cerebral Infarction	2
SAH	1
Vain Thrombosis	1
Catarrhacta	1
Eye Bleeding	1
Atopic Dermatitis	1

Adverse events which were reported from the annual health check team and were judged as relatively severe by the team or JSHCT Office (3)

Event	Case Numbers
Ubeitis	1
Bronchial asthma	1
Diabetes	1

Severe donor events after stem cell donation

A. Gratwohl, Y. Kodera, H. Baldomero, G. Favre, A. Urbano Ispizua, N. Schmitz
JACIE accreditation committee
Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation JSHCT

- Background
- Transplant Numbers
- Methods
- Results
- Conclusions
- Outlook



Results: return rate

EBMT

- 624 teams in EBMT activity survey (2003)
- 338 teams with allogeneic HSCT contacted
 - 1990 - 2003:
 - 63 666 allogeneic HSCT; 40 192 BM, 23 474 PB
- 221 teams replied: 65 % return
 - 1990 - 2003:
 - 44 666 allogeneic HSCT; 28 134 BM, 16 431 PB

Conclusions

EBMT

- Mortality linked with HSCT donation
 - 1 in 8 000 to 1 in 30 000
 - PB > BM ?
- Severe events with HSCT donation
 - 1 in 1000 to 1 in 2500
 - PB > BM ?
- Hematological malignancies
 - 1 in 3000
 - PB = BM

Results: return rate

JSHCT

- 378 teams in JSHCT activity survey (2003)
- 203 teams replied: 54 % return
 - 1993 - 2003:
 - 10 701 allogeneic HSCT; 6 927 BM, 3 430 PB
(Certain autologous might be included)

Results: donor events

JSHCT

PB		BM	
• <u>Deaths</u>	0	• <u>Deaths</u>	0 (1)

Results: donor events – SAE-

JSHCT

PB	BM
47	Unknown

Results: donor events

JSHCT

	PB	BM
• Hematological malignancies	2	2
- Leukemia	1	2
- MPD	1	0

Conclusions

JSHCT

- Mortality linked with HSCT donation
 - 0 in 2,784 to (1) in 6,927
 - PB < BM ?
- Severe events with HSCT donation
 - 17 in 1000 to unknown
 - unknown
- Hematological malignancies
 - 1 in 1000 to 0.3 in 1000
 - PB ≈ BM ?

SAE

JSHCT (Prospective)	EBMT (Retrospective)
Capture rate ≈ 100%	65%
47 / 2,784	16 / 16,431

Discussion (1)

It is the essential prerequisite that a donor must be healthy at stem cell transplant, which is a therapeutic maneuver to create two healthy persons from one healthy person. At bone marrow harvest, anesthesiologists, who are the experts of life-saving and are out of hematology team as the third party person, usually check the suitability of each donor candidate for marrow donation, and whole the procedure is performed at operation room, where life-saving apparatus are prepared.

Discussion (2)

On the other hand, PBSC harvest can be performed by hematology team alone at apheresis room, as the results, the objective decision for the suitability of donors and the preparation for life-threatening events of donors might be spoiled.

Allogeneic PBSC is an admirable technique because of its easiness of stem cell harvest at donors and of hematological recovery at patients, but I also warn that each hematology team reconsider to keep the donors' safety if they want this technique continues to be an admirable one.

Discussion (3)

Prospective follow up system for allogeneic related PBSC donors is providing the information of the relative safety as well as of the potential risk of this technique.

Prospective follow up system has been also proved to be an essential system for catching the accurate status of donor events therefore, is recommended also for marrow donors.

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細胞移植の活用・登録と
臨床登録体制の確立に関する研究」(原
平成16年度第二回委員会(平成17年2月26日、東京))

造血細胞移植データ一元化事業の中間報告 ならびに Asia Pacific BMTのレジストリー構想について

山本一仁、平岡諦、小島勢二、小寺良尚
日本造血細胞移植学会データ管理委員会WG

現状のシステム

- 日本造血細胞移植学会
- 日本小児血液学会
- 骨髄バンク
- 日本さい帯血バンクネットワーク

それぞれのシステムでデータがバラバラに存在し、
二重登録などの問題が発生している

転院などにより追跡調査が行えないことがある

内容を統一、一括管理、追跡調査を容易に

新システム概要

- 全ての造血細胞移植が対象
- 病院側で症例データ入力・管理ができるプログラムの配布
- 事務局とのデータのやりとり
 - 当面はフロッピー、CD-Rなどの記憶媒体を郵送

↓

個人情報を保護し、インターネットでの転送

- 集計結果をWebで公開し、情報は毎月更新

現時点での構成

新しい構成

転院時のデータ移動