

ろう。

- ・ HLA 検査前に骨髄移植の細かな説明をすることは、無用な不安や恐怖を押しつけることにもつながる。
- ・ ドナーとなることが決まってから、できるだけプレッシャーを除く努力をすることと、不安や恐怖を軽減することであると考える。
- ・ 感情表出の手助けやプリパレーションを通し、こどもがどのようにドナーであることを捉えているのか、プレッシャーを感じているのかに耳を傾け、その気持ちを受けとめた上で、誤解を正したり安心感を与えたりすることが重要であると考え。

#### E. 結論

これまで提供することが当然とされて、家族の一員でありながら、病気の同胞に両親の関心がかたより、疎外感を持たざるを得なかった幼若、学童同胞ドナー（候補者）達に、積極的に病気の同胞の治療に協力する家族として、自発的な骨髄提供ができるような援助を行うことにより、不安や精神的なストレスを解消し、家族が一致して闘病するという意識の高揚につながり、患児とドナー同胞双方により効果をもたらすことが予測され、今後は症例を重ねて、より客観的な評価を行う必要がある。またこのようなアプローチを全国的に広めてゆくために、学会としての取り組みを提案してゆく予定である。

#### F. 健康危険情報

危険性はない。

#### G. 研究発表

- ・ 土田昌宏：小児ドナーの権利擁護と小児血液学会の取り組み 第28回日本造血細胞移植学会総会ランチオンセミナー6 「Relation～血縁ドナーコーディネートの現場から」2006年2月（東京）
- ・ 渡邊明子他：学童ドナーの意思決定へのかかわり、日本小児血液学会 2005年11月（宇都宮）
- ・ 秋山祐一、土田昌宏、加藤俊一、他：小児ドナーの権利擁護の基盤整備に関する調査結果。小児血液学会学術集会 2004.10.22-23.京都国立国際会館
- ・ 土田昌宏：ドナーの権利擁護と安全確保。移植（日本移植学会雑誌）39:42-45,2004.
- ・ 日本小児血液学会雑誌 Vol.17(2003)委員会セッション：造血幹細胞移植委員会—造血幹細胞移植に

おける小児ドナーの人権と安全

- ・ 加藤俊一：小児ドナーの権利擁護と安全性確保のために
- ・ 大村敦志：移植医療における小児ドナーの人権—法学の立場から（教育講演）
- ・ 秋山祐一：健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針
- ・ 今泉益栄：小児における自己および同種造血幹細胞採取に関する技術指針
- ・ 土田昌宏「健常小児ドナーからの造血幹細胞移植採取に関する倫理指針」の実行と今後の改訂……
- ・ 河野嘉文：造血幹細胞における小児ドナーの人権と安全
- ・ 渡辺 新：若年ドナーの自己決定権と人権保護

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない。

## 造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究

分担研究者 鎌田 薫 早稲田大学大学院法務研究科長・教授

研究要旨 ドナーアンケートの結果を参酌しつつ、造血幹細胞移植ドナーの権利擁護につき、これを、①自己決定権の確保、②ドナー事故の防止と万一の損害の場合の被害救済のあり方、③ドナーのプライバシー情報の保護の必要性を指摘する。

### A 研究目的

法的な観点から、造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の現状を把握し、あるべき姿を模索する。

### B 研究方法

造血幹細胞移植ドナーに対して行われたアンケート結果から法的問題点を析出し、文献調査の結果等を参考としつつ、ドナーの権利擁護のあり方を検討する。

### C 研究結果

ドナーアンケートの結果およびその分析については、別に報告されるところを参照されたい。

それらを踏まえた法的問題点の検討結果については、下記「考察」の項で述べる。

### D 考察

#### 1. ドナーの権利

「患者の権利」という言葉は、さまざまな意味で用いられている。法的には、履行請求権や、侵害行為に対する差止請求権・損害賠償請求権等の具体的効果を直接に生じさせるもののみを「権利」と観念すべきであるが、ここでは、それよりも少し広く、一般に侵害から守られるべきものと意識され、それが侵害された場合には違法と評価され損害賠償等の法的サンクションが課される可能性のあるものを意味するものとして用いることとする。

造血幹細胞移植のドナーは、一般の「患者」と比べた場合に、①健康体であって、造血幹細胞の提供行為はドナー自身に直接的な便益をもたらさないこと、②しばしばレシピエントと親族関係にあり、そのことによる社会的・心理的な圧力にさらされていること、③判断能力が未成熟の小児がドナーになることが少なくないこと、④遺

伝子情報その他の個人情報に他人に知られる可能性が高いことなどの特色を認めることができる。

これらの特色を斟酌すると、造血幹細胞移植ドナーの「権利」の保護の具体的な内容として、(ア) 自己決定の確保、(イ) 造血幹細胞提供行為に伴う事故の防止と万一の場合の万全の救済、(ウ) 遺伝子情報その他の情報に係る権利の保護等が重視されるべきことになる。以下、これらについて検討する。

#### 2. 自己決定権の確保

(1) 医的侵襲行為は、それが被侵襲者(患者)の治療を目的とした正当な行為であることおよび被侵襲者(患者)の同意があることをもって、その違法性が阻却される。

患者の同意は、強制や不当な圧力等の存しない環境の下で行われた自由な意思決定であること、ならびに、同意の対象となる治療行為の意味・内容およびそれに伴うリスク等を正確に理解して行われたものであることを必要とする。

造血幹細胞移植は、ドナーにとって直接的な便益をもたらすものではないから、通常の治療行為よりもさらに強い理由で、適正な説明に基づく自由な意思決定としての同意が重視されなければならない。

近年では、医療関係者のインフォームド・コンセントに対する意識が非常に高くなっており、とりわけ造血幹細胞移植等の先端医療の現場においては、さらに一層慎重に「説明と同意」が実施されている。

しかしながら、ドナーアンケートの結果によると、さらに改善を要する点が幾つか浮かび上がってくる。

(2) ドナーアンケートによると、過去の重大な事故や合併症について「説明がなか

った」または「理解が不十分であった」とする回答が有効回答の3割を超えていること（骨髄成人:78/264、末梢血成人:81/255）が注目される。

実際に説明が不十分であり、ドナーに不満を残しているとしたら、それ自体大きな問題である。しかし、成人ドナーにおいて「提供を拒否することはほとんど不可能だった」とする回答が2割強を占め、小児ドナーにおいて「本当は嫌だったが嫌とはいえなかった」とする回答が1割強存在することなどと併せて考えると、次のように言うこともできるであろう。

すなわち、ドナーは、人道的観点からする義務感や近親者等からの無言の圧力の下に置かれ、かつ、医療関係者や親族の関心は患者に集中していることから、消極的あるいは非協力的と感じられる可能性のある意見や質問等を述べることに謙抑的になり、不安や疑問を自己の中に閉じこめてしまい、同時に、自分自身に対する配慮不足という不満を鬱積させてしまっていると推測されるのである。

そのことはまた、成人ドナーの約6割が提供決断時の安全面等に関して不安を抱いていたと回答しつつ、家族・親族以外の者に相談した事例は1割程度に止まっており、セカンドオピニオンの機会を与えるべきであるという意見が約6割を占め、ドナー専門外来の設置が必要であるという意見が5割強見られることなどからも裏付けられているといえよう。

以上の事実から、インフォームド・コンセントの内実を一層高め、ドナーの不安を除去するために一層の工夫をすることが必要とされていると考える。

(3) 親族間の造血幹細胞移植においては、ドナーが未成年者であることが少なくないが、未成年の兄弟間での移植においては、親権者が利害の対立するレシピエントとドナーの双方について移植に対する同意を与えることの可否が問題となる。

民法108条は、同一の行為について当事者双方の代理人となることは、いずれかの当事者の利益を害するおそれがあるために、本人があらかじめ許諾した場合を除いて、これを禁じている。この場合には、(少なくとも15歳未満の)本人の単独の同意では不十分であるということから親権者

の同意を得るべきものとされているのであるから、本人が事前に有効な許諾を与えることはありえない。しかも、一般に、親権者は患者の救命を最優先に考えているのであるから、この場合には、典型的に双方代理禁止の原則に抵触するものと解される。

また、親族間移植における小児ドナーは、通常の場合以上に家族内での孤立感も強い(おそらく、主治医等もまた患者側の立場に立つものとして認識される)ものと推測されるので、精神面でのケアも含めて、適切な第三者が「説明と同意」に関与することが望まれる。

### 3. ドナーの安全性の確保

(1) ドナーは、健康人であるのだから、造血幹細胞の提供行為に伴ってドナーに有害事象が生ずることは絶対に避けられるべきことであり、この点に関しては、最善の努力がなされているものとする。ここでは、それにもかかわらずドナーに何らかの不利益を及ぼす事故が発生した場合の民事責任に関する基本的な考え方について述べる。

(a) ドナーについて生じた被害が、医師の診断・治療上の過誤による場合には、その損害については、その医師およびその医師を雇っている医療機関(国公立病院の場合には、国または地方自治体)が責任を負う。保険との関係では、医師または医療機関が損害賠償をしたことによる損失を賠償責任保険で填補することになる。

(b) 医薬品の有害作用によってドナーに損害が生じた場合には、それが処方上の過誤によるときは、上記(a)の一類型として、その処方をした医師・薬剤師等およびその使用者が責任を負う。

ドナーの損害が医薬品の欠陥によって生じたときは、製造者(一定の条件の下で当該医薬品の輸入者または販売者)が製造物責任を負い、保険との関係では、製造者等が、損害を賠償したことによって被った損失をPL保険で填補する。なお、医薬品の有害作用であっても、既知の有害作用であって添付文書に明記されているものについては、当該医薬品の「欠陥」によるものとは判断されないのが原則である。

(c) ドナーに損害が生じたが、医師・医療機

関等に債務不履行または不法行為の責任がなく、医薬品の欠陥による損害でもないと判断され、損害賠償責任を負うべき者がいない場合であっても、それが医薬品の重篤な副作用によるものであるときは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度による救済を受けることができる。その他の場合は、ドナーは誰に対しても民事責任を問うことができない。被害者救済のための特別の保険が必要とされるのは、この場合である。

(2) 移植に至る過程での検査結果、移植後にレシピエント内で起こった事象、移植後のレシピエントの検査・診断に関連して発見された検査結果等から、ドナーとの関連性が疑われる事象が見つかった場合に、それが実際にドナーと関連するものであるか否かを、ドナーのプライバシーを保護しつつ、調査する体制を整備する必要がある。

上記遡及調査の結果、ドナーに遺伝子異常等が発見された場合、これをドナーに伝えるべきか否かについては、ドナー側がそれを知らないでいることの危険性、それを知ることの便益、ドナーの意向等を総合的に勘案して判断すべきものと考えられるが、それを誰が判断すべきか、それを伝えることが妥当と考えられた場合に誰がどのようにしてドナーに伝えるか等々については、さらに検討を要する。なお、その検討にあたっては、骨髄移植や末梢血幹細胞移植のドナーとさい帯血提供者とでは、社会的な立場も造血幹細胞提供に当たった意思決定の過程・内容も著しく異なっていることに配慮することが必要である。

#### 4. ドナーの個人情報の保護

造血幹細胞の提供および移植に伴うさまざまな検査・診断等によってドナーに関する社会的な情報や遺伝子情報などが明らかにされ、集積されることになる。これらの情報はドナーのプライバシーに係る極めてセンシティブな情報であり、絶対的に保護されるべきものである。それ故、極めて厳格な情報管理がなされるべきことは当然である。

しかし、その一方で、レシピエントの治療を進める上で、または、移植医療の改善のために、移植後にドナーに付さらに詳細

な情報を収集する必要が生ずることもありうる。したがって、既に取得しているドナー情報の管理のみならず、その情報の開示および追加情報の収集等のあり方について、ドナーの人権を保護しつつ、医療の発展に寄与しうる体制の整備を検討する必要がある。

分担研究報告書

同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究

分担研究者 谷本光音 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨 同種末梢血幹細胞移植(allo-PBSCT)の有用性に関して臨床的検討を行った。PBSC を用いた骨髄非破壊的移植(RIST)は、移植前処置に伴う副作用が軽度であり、高齢者や臓器機能低下者での feasibility が確立された。造血器腫瘍に関しては、移植時に化学療法感受性であること、病状が安定していることが良好な予後に関与することが示唆され、特に低悪性度リンパ腫で良好な結果が得られている。今後適切な施行病期、幹細胞ソースに関して検討を進め、疾患別の治療効果を明らかにする必要がある。GVHD の発症には、ホスト抗原提示細胞とドナーリンパ球の間での IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-18 などのサイトカインや  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の役割が明らかとなった。今後、GVHD を発症した生体内での、障害臓局所や重症度別でのこれらの役割の追求が必要である。非遺伝母由来抗原(NIMA)および遺伝父由来抗原(IPA)免疫寛容が同種骨髄移植にもたらす効果に関して、マウス BMT モデルを用いて検討し、経胎盤的に母由来抗原に曝露させた子マウスは、母抗原に対する寛容が導入されることが明らかとなった。母子免疫寛容の概念に立脚した、alternative donor としての母子間移植は治療選択の一つとして重要であるとともに、さらにその適応に関して臨床研究が必要である。

A. 研究目的

同種骨髄移植 (allogeneic-Bone Marrow Transplantation;allo-BMT)に代わる新しい造血幹細胞移植法として、同種末梢血幹細胞移植 (allogeneic-Peripheral Blood Stem Cell Transplantation;allo-PBSCT)の確立を目的とする。

本年度の報告書では、①岡山大学血液・腫瘍内科における、PBSC を用いた Reduced intensity stem cell transplantation:RIST) の成績、を報告する。②また、allo-PBSCT においても同種骨髄移植と同様に重大な移植後合併症である、移植片対宿主病(graft versus host disease:GVHD)の発症機序に関して animal model を用いた研究成果を報告する。③さらに非遺伝母由来抗原(NIMA)および遺伝父由来抗原(IPA)免疫寛容が同種骨髄移植にもたらす効果に関して、マウスBMTモデルを用いて検討した結果を報告する。

① Allo-PBSCT では、骨髄移植と比較して、採取できる幹細胞・前駆細胞数が多く造血の回復が早い、さらにリンパ球輸注が実施しやすい利点から、RIST では PBSC を用いた臨床研究が多い。造血器腫瘍に対する

我々の自験例を検討する。

② 同種造血幹細胞移植においては、ホストの免疫能や造血能が残存すると、移植された細胞を拒絶してしまうため、まず骨髄破壊的な抗癌剤や全身放射線療法 (TBI) などの移植前処置が施行される。この移植前処置によって影響を受ける inflammatory cytokine、ホスト樹状細胞(DC)およびドナーT 細胞の動態に着目した。

③ 少子化が進む昨今、移植を必要としながら HLA 適合ドナーが見つからない患者に対して、HLA 不適合血縁者からの移植を実施する機会が増加している。これまで臨床移植の後方視的解析から、非遺伝母由来抗原 (NIMA)、および遺伝父由来抗原 (IPA) は、GvHD や拒絶のターゲットになりにくい非自己 HLA であることが示されてきた。しかしながら、その細胞免疫学的機序は、明確にされていない。われわれはマウス BMT モデルを用いて、NIMA および IPA 免疫寛容が同種骨髄移植もたらす効果、およびその機序について、検討した。

## B. 研究方法

① 岡山大学血液・腫瘍内科における骨髄非破壊的移植(RIST)を実施した造血器腫瘍において、低悪性度リンパ腫 13 例、及び急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群計 18 例を解析した。

② 骨髄破壊的な抗癌剤や全身放射線療法 (TBI) などの移植前処置が施行されると、ホストの内皮細胞や上皮細胞は障害され inflammatory cytokine が放出され (ステップ 1)、ホスト樹状細胞 (DC) およびドナー T 細胞の活性化が誘導される (ステップ 2)。さらに活性化したドナー T 細胞が、液性あるいは細胞性にホスト組織細胞を障害することによって GVHD が発症する (ステップ 3)。このステップ 1 から 3 が GVHD 発症のメカニズムと考えられているが、我々は、移植後早期の inflammatory cytokine の重要性を、GVHD の発症した群としなかった群の肝臓における遺伝子発現をマイクロアレイにて解析した。次にマウス CD8+T 細胞による GVHD 誘発モデルにおいて、種々のサイトカインの動態を検討した。そしてホストの抗原提示細胞として重要な樹状細胞 (DC) と、前処置により障害された上皮中に多く存在する  $\gamma\delta$  T 細胞と GVHD 発症との関連を検討した。

③ 経胎盤的に母由来抗原に曝露された子 (NIMA) モデルと、子抗原に曝露された母 (IPA) モデルのマウスを作成し、子→母、母→子の骨髄移植を施行した。この系により、GVHD の頻度と重症度、生存率を検討した。

## C. 研究結果

① 岡山大学 血液・腫瘍内科において、1999 年 1 月～2005 年 12 月に実施した RIST の症例から低悪性度リンパ腫 13 例、急性骨髄性白血病(AML)と骨髄異形成症候群(MDS)の 18 例を解析した。

1) 低悪性度リンパ腫では、FL 11 例、MCL 2 例で、年齢は 32-67 歳 (中央値 53 歳)、疾患状態は Sensitive relapse 7 例、Refractory relapse 5 例、primary refractory 1 例である。移植ソースは疾患は血縁 PBSC が 6 例、血縁 BMT が 1 例、非血縁 BMT が 5 例、非血縁臍帯血 1 例。移植前処置法は、fludarabine(Flu)25mg/m<sup>2</sup>/day × 5

日間と cyclophosphamide(CY)30mg/m<sup>2</sup>/day × 2 日間が 6 例 (CB の 1 例では TBI 2Gy を追加)、fludarabine(Flu)30mg/m<sup>2</sup>/day × 6 日間と busulfan(BU)4mg/kg/day × 2 日間が 7 例、GVHD 予防は CSP/sMTX が 12 例、FK/sMTX が 1 例であった。FL の sensitive relapse で 1 例で sepsis による早期死亡がみられたが、その他では全例すみやかな生着がみられた。急性 GVHD は garde III 以上が 25%(3/12 例)にみられ 1 例死亡した。また慢性 GVHD は全例 extensive type で 50%(5/10 例)にみられた。また、CR を維持していた FL 1 例が遅発性の真菌感染症で死亡した。移植後 4 年の OS は 75.0%であった (観察期間中央値 18.3 ヶ月)。

2) AML および high risk MDS を解析した。AML 11 例、MDS は RA 2 例、RAEB 3 例、CMMoL 2 例で、年齢は 15-67 歳 (中央値 54 歳)、疾患状態は移植時寛解 6 例、非寛解 12 例である。移植ソースは、血縁 PBSC が 10 例、血縁 BMT が 1 例、非血縁 BMT が 4 例、非血縁臍帯血 3 例。移植前処置法は、fludarabine(Flu)25mg/m<sup>2</sup>/day × 5 日間と cyclophosphamide(CY)30mg/m<sup>2</sup>/day × 2 日間が 6 例 (CB の 1 例では TBI 2Gy を追加、また PBSC の 1 例で BU を追加)、fludarabine(Flu)30mg/m<sup>2</sup>/day × 6 日間と busulfan(BU)4mg/kg/day × 2 日間が 5 例、FLAG を基本としたものが 4 例、その他 2 例。GVHD 予防は CSP/sMTX が 15 例、CSP/mPDN が 2 例、CSP/MMF が 1 例であった。RAEB の 2 例、AML 再移植の 1 例の計 3 例で早期死亡がみられた。急性 GVHD は garde III 以上が 18%(3/16 例)にみられ 1 例は TMA にて死亡した。全症例の予測 OS は移植後 1 年で 40.0%であった。移植時に 1CR と RA の 6 例での 1 年 OS は 83.3%、2 年 OS は 31.3%であるが、非寛解 12 例では 1 年 OS は 13.6%であった。

3) 全症例の移植後のキメラリズム解析 (STR 法) では、day 28 においてリンパ球 (CD3) 系または多核球系に関して、94%の症例で 90%以上のドナー型が達成され、リンパ球 (CD3) 系の達成がより早かった。

図1 低悪性度リンパ腫の overall survival

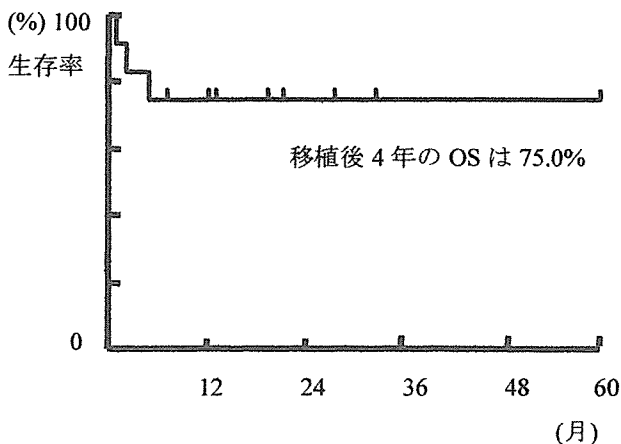
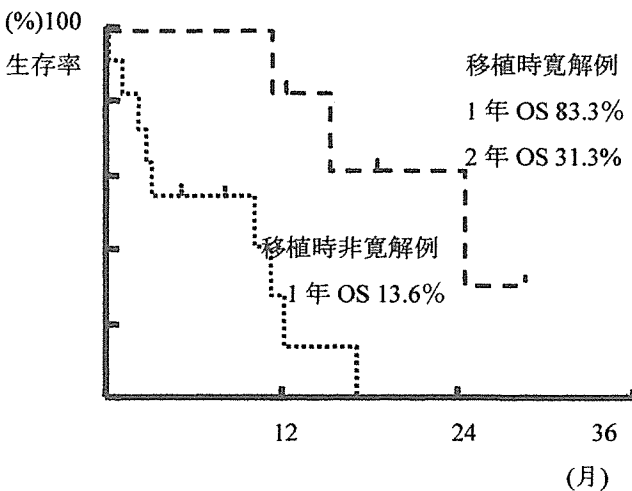


図2 AMLおよびMDSの overall survival



② 1) 移植後早期の inflammatory cytokine の重要性を、GVHD の発症した群としなかった群の肝臓における遺伝子発現をマイクロアレイにて解析した。GVHD の発症した群は、IFN- $\gamma$  を誘導する遺伝子が、組織学的にGVHDが発症する前にすでに up-regulated されていた (Ichiba; *Blood* 2003)。また、ドナーT細胞の inflammatory cytokine の産生を抑制する SAHA を移植早期に投与すると GVHD が抑制された (Reddy; *PNAS* 2004)。活性化したドナー細胞中の CD4+T 細胞は主にサイトカインを産生することにより、また、CD8+T 細胞はサイトカインに加え、Fas L および Perforin によって組織に障害を与える。しかし、今回マウス CD8+T 細胞による GVHD 誘発モデルにおいて解析した結果、Fas L および Perforin の両方を欠損した cdd マウスをド

ナーに使用した場合、GVHD は逆に増悪することを見いだした。cdd ドナーT細胞は、アロ抗原刺激後の活性化に続く activation induced cell death (AICD) が起こりにくく、持続的に分裂・増加するため、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  などのサイトカイン産生が宿主体内で有意に増加していた (Maeda; *Blood* 2005)。

2) AICD によるアロ抗原反応性 T 細胞の除去は、tolerance 誘導の重要なメカニズムの一つと考えられ、IL-18 を用いた研究もこれを支持する。IL-18 は IL-12 とともに IFN- $\gamma$  を誘導する pro-inflammatory cytokine であり、GVHD を誘導する方向に作用すると考えられていた。しかし、IL-18 を移植後早期に投与すると、逆に GVHD が抑制され、IL-18 をブロックすると GVHD が増悪することを我々は見だし、そのメカニズムが Fas 依存性 AICD であることを明らかにした (Reddy; *Blood* 2002)。つまり、IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-18 などの Th1 サイトカインは、GVHD 誘導に働くとともに、活性化したアロ抗原特異的なドナーT細胞プールの縮小にも重要であることが解った。また、このサイトカインによる GVHD の抑制効果は CD4 誘導性と CD8 誘導性 GVHD で異なるメカニズムがあることも我々は明らかにした (Min; *Blood* 2004)。

3) ホストの抗原提示細胞とくに樹状細胞 (DC) と GVHD 発症との関連では、ホスト DC の活性化に移植後早期の inflammatory cytokine は重要であるが、我々は障害された上皮中に多く存在する  $\gamma\delta$  T 細胞が、DC を活性化することによって GVHD を増悪させることを明らかにした (Maeda; *Blood* 2005)。GVL 効果における APC とアロ抗原の役割を、我々は造血系細胞と組織の主要組織適応抗原 (MHC) が異なるキメラマウスを使って解析した結果、1) GVL 効果には APC が必須である、2) ドナーよりホスト APC が重要である、3) ホスト APC によるアロ抗原提示だけでなく、腫瘍にアロ抗原が発現していないと GVL 効果が得られない、ことを明らかにした (Maeda; *Nat Med* 2005)。

③ 経胎盤的に母由来抗原に曝露させた子マウスは、母抗原に対する寛容が導入され、“子→母”移植の生存期間を有意に延長した。母マウスの移植後 80 日生存率は NIMA 曝露ドナー群 72%、コントロール群 16%

( $p < 0.05$ )であった。また GVHD の軽減を反映し、移植後の免疫学的回復も速やかであり、免疫学的回復の指標として移植後 40 日後腸間膜リンパ節 T 細胞数は、NIMA 曝露ドナー群  $1.38 \pm 0.62 \times 10^6$  個、コントロール群  $0.16 \pm 0.06 \times 10^6$  個( $p < 0.05$ )であった。また担癌モデルを用いた実験では、GVL 効果が保持されていることも確認された。この効果は抗原特異的で、径胎盤的抗原暴露と母乳による抗原暴露によりもたらされた。一方、“母→子”移植では、有意な差は認められなかった。このような“NIMA 効果”は移植片を CD4+T 細胞に限定しても同様に確認されたが、この移植片から CD4+CD25+T 細胞を除去して移植すると“NIMA 効果”は消失した。

#### D. 考察

① RIST では、前処置の副作用の軽減により、従来の同種造血幹細胞移植に比しより高齢者や臓器機能低下症例に実施可能であり、同種移植の適応が拡大した。自験例では、fludarabine を含む前処置により、T リンパ球のキメリズムは、移植後 28 日以内に、顆粒球系またはリンパ球系に関して 90%以上のドナー型が達成されたが、従来の移植法と同様に GVHD 対策は重要であり予後に影響するため免疫抑制剤の減量法やドナーリンパ球輸注のタイミングなど解決すべき問題がある。また GVL 効果に関しては、低悪性度リンパ腫への有効性が示唆されたが、AML/MDS では移植時に非寛解期症例の予後はきわめて不良であった。今後さらに疾患別また病期別に予後を検討する必要がある、移植時非寛解例の AML/MDS にはあらたなアプローチの追加が必要と思われた。

② GVHD の発症には、ホスト抗原提示細胞とドナーリンパ球の間でのサイトカインや  $\gamma \delta$  T 細胞の役割が明らかとなった。特にサイトカインの動態は注目され、今後、GVHD を発症した生体内での、障害臓局所や重症度別でのこれらの役割の追求が必要である。

③ 経胎盤的に母由来抗原に曝露させた子マウスは、母抗原に対する寛容が導入されることが明らかとなり、その機序は CD4+CD25+制御性 T 細胞を介することが明らかとなった。移植成績を改善しうることが示され

た。

#### E. 結論

① RIST では、fludarabine を含む前処置では、副作用は軽度で高齢者や臓器機能低下症例に実施可能であり、移植後の造血回復は PBSC を用いた場合、従来の骨髄破壊的 allo-PBSCT と同様に速やかであった。生着に関してはリンパ球のキメリズムは移植後早期にほぼドナー型が達成された。低悪性度リンパ腫で移植前に寛解期または化学療法感受性を有する場合、良好な予後に関与すると考えられたが、AML/MDS において移植時非寛解例の予後は不良でありあらたな治療戦略を加えることが必要である。

② GVHD のあらたな治療戦略として、IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-18 などのサイトカインや  $\gamma \delta$  T 細胞の役割が重要であり、これらを標的とした薬物の開発は有望であると思われる。

③ 母子免疫寛容の概念に立脚した、alternative donor としての母子間移植は治療選択の一つとして考えられ、さらにその適応に関して臨床研究が必要である。

#### F. 健康危険情報など

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fujii K, Ishimaru F, Kozuka T, Matsuo K, Nakase K, Kataoka I, Tabayashi T, Shinagawa K, Ikeda K, Harada M, Tanimoto M, Elevation of serum hepatocyte growth factor during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. Br J Haematol 124(2):190-194,2004



Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Kusumoto KK, Masuda K, Takenaka K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M. Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC mobilization in healthy donors. *Transfusion* 44(4):526-532,2004

Tanaka M, Yamada M, Ono T, Noguchi Y, Uenaka A, Ota S, Hata H, Harada M, Tanimoto M, Nakayama E. Inhibition of RL male I tumor growth in BALB/c mice by introduction of the RLakt gene coding for antigen recognized by cytotoxic T-lymphocytes and the GM-CSF gene by in vivo electroporation. *Cancer Sci* 95(2):154-159, 2004

Kojima K, Sakai I, Hasegawa A, Niiya H, Azuma T, Matsuo Y, Fujii N, Tanimoto M, Fujita S. FLJ10849, a septin family gene, fuses MLL in a novel leukemia cell line CNLBC1 derived from chronic neutrophilic leukemia in transformation with t(4;11)(q21;q23). *Leukemia* 18(5): 998-1005, 2004

Asaumi N, Niiya K, Yoshida C, Shibakura M, Niiya M, Tanimoto M. Complete remission of cyclic thrombocytopenia after *Helicobacter pylori* eradication. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15(5):439-440, 2004

Hiraki A, Fujii N, (Murakami T), Kiura K, Aoe K, Yamane H, Masuda K, Maeda T, Sugi K, Darzynkiewicz Z, Tanimoto M, Harada M. High frequency of allele-specific down-regulation of HLA class I expression in lung cancer cell lines. *Anticancer Res* 24(3a):1525-1528, 2004

Ogama Y, Ouchida M, Yoshino T, Ito S, Takimoto H, Shiote Y, Ishimaru F, Harada M,

Tanimoto M, Shimizu K. Prevalent hyper-methylation of the CDH13 gene promoter in malignant B cell lymphomas. *Int J Oncol* 25(3):685-691, 2004

Niiya M, Niiya K, Shibakura M, Asaumi N, Yoshida C, Shinagawa K, Teshima T, Ishimaru F, Ikeda K, Tanimoto M. Involvement of ERK1/2 and p38 MAP kinase in doxorubicin-induced uPA expression in human RC-K8 lymphoma and NCI-H69 small cell lung carcinoma cells. *Oncology* 67(3-4):310-319, 2004

Kondo E, Akatsuka Y, Nawa A, Kuzushima K, Tsujimura K, Tanimoto M, Kodera Y, Morishima Y, Kuzuya K, Takahashi T. Retroviral vector backbone immunogenicity: identification of cytotoxic T-cell epitopes in retroviral vector-packaging sequences. *Gene Ther.* 12(1):252-258, 2005

Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, Van KL, Liu C, Tanimoto M, Teshima T. Stimulation of Host NKT Cells by Synthetic Glycolipid Regulates Acute Graft-versus-Host Disease by Inducing Th2 Polarization of Donor T Cells. *J Immunol* 174(1):551-556, 2005

Maeda Y, Reddy P, Liu C, et al. A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses. *NATURE MEDICINE* 11 (11): 1244-1249 NOV 2005

Maeda Y, Reddy P, Lowler KP, et al. Critical role of host gamma delta T cells in experimental acute graft-versus-host disease *BLOOD* 106 (2): 749-755 JUL 15 2005

Maeda Y, Levy RB, Reddy P, et al. Both perforin and Fas ligand are required for the regulation of alloreactive CD8(+) T cells during acute graft-versus-host disease *BLOOD* 105 (5): 2023-2027 MAR 1 2005

Min CK, Maeda Y, Lowler K, et al. Paradoxical effects of interleukin-18 on the severity of acute graft-versus-host disease mediated by CD4(+) and CD8(+) T-cell subsets after experimental allogeneic bone marrow transplantation BLOOD 104 (10): 3393-3399 NOV 15 2004

Duffner UA, Maeda Y, Cooke KR, et al. Host dendritic cells alone are sufficient to initiate acute graft-versus-host disease. JOURNAL OF IMMUNOLOGY 172 (12): 7393-7398 JUN 15 2004  
Reddy P, Maeda Y, Hotary K, et al. Histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid reduces acute graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia effect. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 101 (11): 3921-3926 MAR 16 2004

Matsuoka K, Ichinohe T, Hashimoto D, Asakura S, Tanimoto M, Teshima T. Fetal tolerance to maternal antigens improves the outcome of allogeneic bone marrow transplantation by a CD4+ CD25+ T-cell-dependent mechanism. Blood. 2006 Jan 1;107(1):404-9

Ichinohe T, Teshima T, Matsuoka K, Maruya E, Saji H. Fetal-maternal microchimerism: impact on hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Immunol. 2005 Oct;17(5):546-52

## 2. 学会発表

Reddy P, Maeda Y, Duran-Struuck R, et al. Histone deacetylase inhibitors induce immuno-dominant suppression of dendritic cells. BLOOD 106 (11): 137A-138A 456 Part 1 NOV 16 2005

Reddy P, Maeda Y, Lowler K, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid modulates the innate and allostimulatory responses of dendritic cells and regulates experimental acute graft-versus-host disease BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW

TRANSPLANTATION 11 (2): 48-48 141 Suppl. 1 FEB 2005

Reddy P, Maeda Y, Liu C, et al. Allo-antigen expression on both APCs and tumor is required to elicit an effective GVL response after experimental allogeneic BMT. BLOOD 104 (11): 172A-172A 595 Part 1 NOV 16 2004

Maeda Y, Reddy P, Liu C, et al. Host gamma d T cells exacerbate experimental acute graft-versus-host disease through activation of host antigen presenting cells. BLOOD 104 (11): 832A-832A 3045 Part 1 NOV 16 2004

Maeda Y, Levy RB, Reddy P, et al. Perforin and Fas ligand are required for the regulation of alloreactive CD8(+) T cells. BLOOD 104 (11): 834A-834A 3052 Part 1 NOV 16 2004

Reddy P, Maeda Y, Hotary K, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid reduces acute graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia effect by inhibiting histone deacetylation BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION 10 (2): 17-17 29 Suppl. 1 FEB 2004

Reddy P, Maeda Y, Hotary K, et al. Histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid reduces acute graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia effect after experimental bone marrow transplantation. BLOOD 102 (11): 192A-192A 669 Part 1 NOV 16 2003

Maeda Y, Reddy P, Min CK, et al. Host gamma d T cells exacerbate acute GVHD by enhancing the allostimulatory capacity of host APCs. BLOOD 102 (11): 946A-946A 3525 Part 1 NOV 16 2003

Min CK, Maeda Y, Liu C, et al. Differential effects of IL-18 on the severity of acute graft-versus-host disease mediated by CD4(+) and CD8(+) T cell subsets after experimental allogeneic bone marrow

transplantation. BLOOD 102 (11): 409B-409B 5365  
Part 2 NOV 16 2003

Fetal tolerance to maternal antigens improves the  
outcome of allogeneic bone marrow transplantation  
by a CD4+CD25+ T cell-dependent mechanism  
米国血液学会総会、アメリカ・アトランタ、  
2005.12.8

吉田 功、池田和真、松尾恵太郎、藤井伸治、  
谷本 安、品川克至、竹内 誠、谷本光音、原  
田実根、同種P B S C Tドナーにおける G-CSF  
投与後の低酸素血症、第27回日本造血細胞移植  
学会総会 ワークショップ12：ドナーの安全  
確保、2004.12.16、岡山

内田亜希子、品川克至、矢野朋文、竹内 誠、  
原 雅道、上田恭典、近藤英生、藤井伸治、豊  
嶋崇徳、石丸文彦、池田和真、谷本光音、同種  
造血細胞移植後に合併した閉塞性細気管支炎1  
0症例の検討、第27回日本造血細胞移植学会  
総会 ワークショップ14：合併症(1)：肺、中枢  
神経、2004.12.17、岡山

藤井伸治、増田浩三、平木章夫、青江啓介、松  
尾恵太郎、村上知之、池田和真、杉 和郎、谷  
本光音、Cytometric beads array (CBA)を用いた  
急性GVHDに關与するサイトカインのマルチ解  
析、第27回日本造血細胞移植学会総会 ワー  
クショップ17：GVHD(1)：病体解析と GVL、  
2004.12.17、岡山

朝倉昇司、橋本大吾、松岡賢市、佐古田幸美、  
谷本光音、豊嶋崇徳、レシピエント非血液細胞  
に発現するアロ抗原は GVL 効果を限弱する、  
第27回日本造血細胞移植学会総会 ワークシ  
ョップ17：GVHD(1)：病体解析と GVL、  
2004.12.17、岡山

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 取得特許：  
なし。
2. 実用新案登録：特になし。  
なし。
3. その他：特になし。  
なし。

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）

分担研究報告書

麻酔医学からの安全性に関する検討

骨髄移植ドナーの麻酔方法 —血縁者間骨髄移植ドナーにおける有害事象調査より—

分担研究者 中尾 康夫 特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 麻酔科

研究協力者 沼澤 理絵 特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 麻酔科

骨髄採取時の麻酔方法は、欧米においては、局所麻酔・伝達麻酔・全身麻酔等さまざまな方法が採用されている。本邦では、血縁者間骨髄移植の骨髄採取に際し発生した死亡事故の結果として、安全のため気道確保を行った全身麻酔下に骨髄採取を行うようになった。今回、加藤俊一他による「血縁者間骨髄移植ドナーにおける有害事象調査」（以下 H17 と略す）で最近の血縁者間骨髄移植時骨髄採取時の麻酔方法をアンケート調査したのでその内容と、平成8年に骨髄バンク認定施設麻酔科に対し行ったアンケート調査結果（以下 H8 と略す）を比較し報告する。

対象施設・対象ドナー：H8 調査、認定施設 96 施設麻酔科中 61 麻酔科から回答あり、バンクドナーおよび血縁者ドナー両者を対象に調査。H17 調査、286 診療科にアンケート依頼 152 認定施設 39 非認定施設より回答、血縁者ドナーを対象に調査。

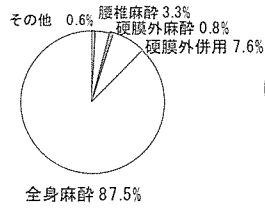
担当麻酔科医：H8 では 40.6%の施設で研修医が採取麻酔を担当していた。H17 では麻酔科認定医以上が麻酔導入から覚醒まで担当する割合は、認定施設、非認定施設でそれぞれ、73.7%、79.5%と大幅に改善し、血縁者といえどもドナーの安全に配慮している様子がうかがわれる。

麻酔方法：H8 では全身麻酔に神経ブロック併用していた施設は 17 施設 32%に認められたが、採取麻酔症例数の 95%は全身麻酔で、残りの約 5%は硬膜外麻酔・腰椎麻酔で採取されていた。H17 では、静脈麻酔・吸入麻酔による全身麻酔を採用している施設が 191 施設でその内で神経ブロックを併用している施設は 15 施設 7.8%に減少している。1 施設のみ全身麻酔以外の方法で採取している。気道確保について、H17 では 97%の施設で気道確保が施行されており採取麻酔の安全性向上に寄与している。

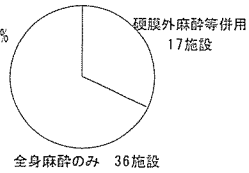
日本麻酔科学会から公表された「骨髄バンクドナーに対する麻酔管理についての指針（H13/10/16）」が麻酔科医に認知され、血縁者ドナーの麻酔においてもドナーの安全管理の重要性が各施設麻酔科に認知されてきた結果と考えられた。

### H8調査時の麻酔方法

麻酔方法(件数)

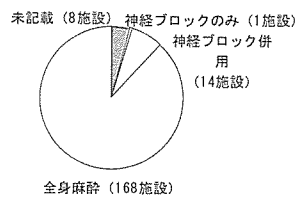


麻酔方法(施設)

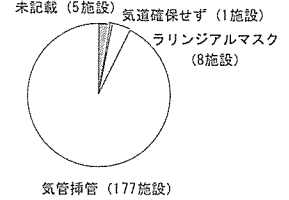


### H17調査時の麻酔方法

麻酔方法

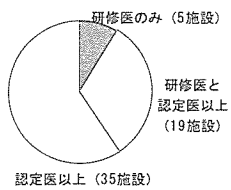


気道確保方法

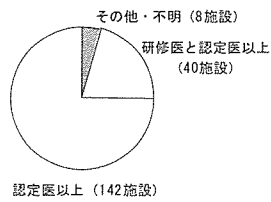


### 担当麻酔科医

H8調査

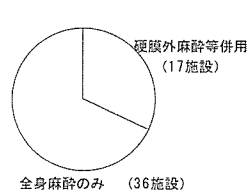


H17調査

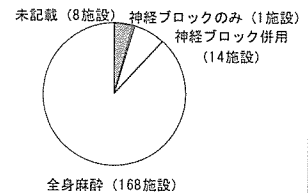


### 麻酔方法の変化

H8調査



H17調査



#### IV. 研究班会議発表者報告文書

第一回研究班会議：平成 17 年 7 月 2 日

第二回研究班会議：平成 18 年 1 月 27 日 (一日目)

平成 18 年 1 月 28 日 (二日目)

(再掲)

1. 平成17年度第一回研究班会議

2005年7月2日(土)午前10時～午後6時 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 輸血部、骨髄移植センター

分担研究報告

I. 細胞治療とその適正運用

I-A 幹細胞源別

1. 同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討並びに

血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業について ..... 141

小寺良尚 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 ドナー委員会

2. 造血幹細胞移植データ一元化に向けて ..... 145

山本一仁、熱田由子、浜島信之、小寺良尚  
日本造血細胞移植学会 データ管理委員会WG

3. FK506 を GVHD 予防に用いた NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植

— 第Ⅱ相臨床試験実施に向けての課題 — ..... 147

一戸辰夫 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

4. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 — 臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験 — ..... 149

小川啓恭 大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学

5. 血縁ドナーからの同種移植と臍帯血移植の比較 — 東大医科研における経験 — ..... 151

高橋 聡 浅野茂隆 東京大学医科学研究所 内科

6. 当科における成人白血病に対する臍帯血移植の成績 —— 非血縁者間骨髄移植との比較 ..... 153

平岡 諱、鳥野隆博 大阪府立成人病センター 血液・化学療法科

7. ALLO PBSCT vs BMT Phase III trial — 参加施設に対するアンケート調査 — ..... 155

長藤宏司 原田実根 九州大学大学院医学研究院 第一内科

I-B DLI 等

8. 造血幹細胞移植後難治性感染症に対する活性化 CD4DLI 療法 — 治療の背景と臨床試験経過報告 · 159

森尾友宏<sup>1,3</sup>、清水則夫<sup>2,3</sup> 1. 東京医科歯科大学・大学院・発達病態小児科学分野  
..... 2. 同・難治疾患研究所・ウイルス感染学分野  
..... 3. 同・医学部附属病院・細胞治療センター

9. 造血幹細胞移植後再発白血病に対する自殺遺伝子導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究 ..... 161

小島 寛、金子 新、大越 靖、鈴川和己、長谷川雄一、福島 敬、清水崇史、須磨崎亮  
松井 陽、大津 真、小野寺雅史、長澤俊郎 筑波大学 遺伝子細胞治療チーム  
大橋一輝、坂巻 壽 都立駒込病院 血液内科  
小池和俊、土田昌宏 茨城県立こども病院 小児科  
加藤俊一 東海大学 基盤診療学系再生医療科学  
中内啓光 東京大学医科学研究所

10. マイナー抗原を標的とした養子免疫療法 ..... 163

赤塚美樹 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部

11. HLA-B44 分子上に提示される UGT2B17 遺伝子由来のマイナー抗原 ..... 164

村田 誠 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学、分子細胞内科

12. AML の同種移植後再発に対する樹状細胞療法

急性骨髄性白血病および高リスク骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植後の再発における、

WT1 ペプチド提示ドナー樹状細胞による細胞免疫療法 (臨床第Ⅰ相/前期第Ⅱ相試験) ..... 165

門脇則光 北脇年雄 内山 卓 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

|                                                                                                                                                            |                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 13. Alloantigen Expression on Both Antigen Presenting Cells and Tumor is Required<br>To Elicit an Effective GVL Response after Experimental Allogeneic BMT | 169                                   |
| 前田嘉信、谷本光音                                                                                                                                                  | 岡山大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科                   |
| <b>II. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原</b>                                                                                                                                 |                                       |
| 14. JMDP における HLA 検査法とコーディネイトの変更                                                                                                                           | 171                                   |
| 森島泰雄                                                                                                                                                       | 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部                |
| 15. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究                                                                                                                                 | 173                                   |
| 山本 健                                                                                                                                                       | 九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門                   |
| 笹月健彦                                                                                                                                                       | 国立国際医療センター研究所                         |
| 16. ゲノムワイドなマイナー組織適合抗原の探索                                                                                                                                   | 174                                   |
| 菊地智樹、猪子英俊                                                                                                                                                  | 東海大学医学部 基礎医学系、分子生命科学                  |
| 17. NK 細胞受容体、サイトカイン遺伝子多型と非血縁者間造血幹細胞移植成績                                                                                                                    | 175                                   |
| 屋部登志雄、柏瀬貢一、平安恒幸                                                                                                                                            | 東京都赤十字血液センター 技術部/検査部                  |
| 森島泰雄                                                                                                                                                       | 愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部                  |
| 18. 大規模 SNP タイピングによる非血縁者間移植合併症の遺伝的背景の探索                                                                                                                    | 176                                   |
| 小川誠司                                                                                                                                                       | 東京大学大学院医学系研究科 造血再生医療寄付講座              |
| 19. 移植後肺合併症と遺伝子多型性                                                                                                                                         | 178                                   |
| 鬼塚真仁 猪子英俊                                                                                                                                                  | 東海大学医学部 血液内科/分子生命科学                   |
| <b>III. 新しい治療法の提案等</b>                                                                                                                                     |                                       |
| 20. 造血器疾患に対するターゲット・ブスルファンとシクロホスファミドを前治療として用いた造血幹細胞移植に関する研究——ブスルファン血中濃度モニタリングによる投与量調節——                                                                     | 180                                   |
| 寺倉精太郎 <sup>①</sup> 、森下剛久 <sup>②</sup>                                                                                                                      | ①名古屋大学病態内科学講座分子細胞内科学<br>②名古屋 BMT グループ |
| 21. リン酸フルダラビンとメルファランを前治療として用いた非血縁者間骨髄移植の至適投与量の検討——Dose Finding Study——                                                                                     | 182                                   |
| 寺倉精太郎                                                                                                                                                      | 名古屋大学病態内科学講座分子細胞内科学                   |
| 22. 皮膚硬化を有する治療抵抗性慢性移植片対宿主病に対する Rituximab の効果                                                                                                               | 184                                   |
| 島崎千尋                                                                                                                                                       | 京都府立医科大学 血液内科                         |
| 23. 新しい骨髄移植方法 (“灌流法” + “骨髄内骨髄移植”) のヒト実施症例から学んだこと                                                                                                           | 186                                   |
| 池原 進                                                                                                                                                       | 関西医科大学 第一病理学                          |
| 24. 造血幹細胞移植に関わる海外情報                                                                                                                                        | 187                                   |
| 岡本真一郎                                                                                                                                                      | 慶應義塾大学医学部 血液内科                        |
| 25. フルダラの移植前処置療法への適応承認に関する経過報告                                                                                                                             | 報告文書なし                                |
| 高上洋一                                                                                                                                                       | 国立がんセンター中央病院薬物療法部                     |
| <b>IV. 患者ならびにドナーのQOL向上</b>                                                                                                                                 |                                       |
| 26. 血縁者ドナーにおけるアンケート調査結果と有害事象調査結果報告                                                                                                                         | 報告文書なし                                |
| 加藤俊一                                                                                                                                                       | 東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学                  |
| 27. 成人血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究——非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究                                                                                                      | 189                                   |
| 秋山秀樹                                                                                                                                                       | 東京都立駒込病院 血液内科                         |
| 28. 骨髄移植ドナーの麻酔方法——血縁者間骨髄移植ドナーにおける有害事象調査より——                                                                                                                | 192                                   |
| 中尾康夫、沼澤理絵                                                                                                                                                  | 札幌北楡病院 麻酔科                            |
| 29. 造血幹細胞移植前の卵巣機能保護を目的としたリユープロレリンの投与                                                                                                                       | 193                                   |
| 森 政樹、室井一男、山本千鶴、永嶋貴博、三好拓児、<br>松山智洋、高德正昭、永井 正、小澤敬也                                                                                                           | 自治医科大学 血液科、無菌治療部                      |



|                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 30. BU/AraC/CY 前処置による自家移植後の卵巣機能不全に対して行った5年間のカウマン療法後に、<br>健常女兒を出産したAML(M2)女性例 | 194         |
| 渡辺 新、安岡健二、赤羽仁三                                                               | 中通総合病院 小児科  |
| 矢野道広、深谷博志、高田五郎                                                               | 秋田大学医学部 小児科 |
| 31. 小児血縁ドナーの権利擁護に向けて：インフォームドアセントの絵本作成                                        | 196         |
| 渡辺 新                                                                         | 中通総合病院 小児科  |

平成17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、末梢血等を利用した効率的な造血細胞  
移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びに  
ドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に  
関する研究」班

主任研究者

小寺良尚

テーマ  
(分担研究課題)

1. 造血細胞移植療法総体の効率的かつ適正な  
運用とドナーの安全確保に関する研究
2. 各種造血幹細胞移植の患者およびドナーの  
登録システムの一元化とその運用方法に関する研究
3. 造血幹細胞移植に関わる海外情報の収集と  
その運用に関する研究
4. 同種末梢血幹細胞移植の有用性と非血縁者間への  
応用に関する研究
5. 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

6. 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
7. 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

8. 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
9. HLA-DNAタイピングの意義に関する研究
10. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索に  
関する研究
11. 造血幹細胞移植におけるNK細胞受容体および  
サイトカイン遺伝子多型の影響に関する研究

12. SNP解析を用いた移植後合併症関連遺伝子の同定  
とその臨床応用に関する研究
13. 造血幹細胞骨髄内直接移植法の臨床試験体制の  
確立と実施に関する研究
14. 同種造血幹細胞移植における遺伝子多型の与える  
影響に関する研究

15. 小児移植患者のQOL評価法の確立と向上の研究
16. 成人血縁ドナーの権利擁護とQOL向上及び非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究
17. 小児血縁ドナーの権利擁護とQOL向上の研究
18. 造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究
19. 成人移植患者のQOL向上の研究
20. 麻酔医学からの安全性に関する検討

## 方法

### 日本造血細胞移植学会との共同研究として

1. 患者データ集計事業(血縁骨髄・末梢血、非血縁骨髄、非血縁臍帯血、自家骨髄・末梢血、血縁・非血縁DLI)の一元化と捕捉率の向上
2. 血縁造血幹細胞ドナー登録事業の推進(ドナー安全管理料の薬価収載と連動)
3. 同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の総括・長期フォローの継続
4. ドナー・患者QOL調査の継続

### 骨髄移植推進財団との共同研究として

1. 検体保存事業の再開・継続
2. 非血縁ドナー長期フォローアップ作業の新設
3. ドナー・患者QOL調査の継続

### 第I・II相試験の実施

1. 活性化CD4-DLI — 移植後重症感染症
2. マイナー抗原特異的T細胞 — 移植後再発
3. 母児間免疫寛容HLA2座以上不適合移植
4. HLA 1ハプロ不適合移植
5. 骨髄内移植
6. その他

### 期待される成果(国策への反映)

1. 造血幹細胞移植需要の充足
2. ドナー安全保障システムの構築
3. 同種免疫反応を利用した難病治療法の提案

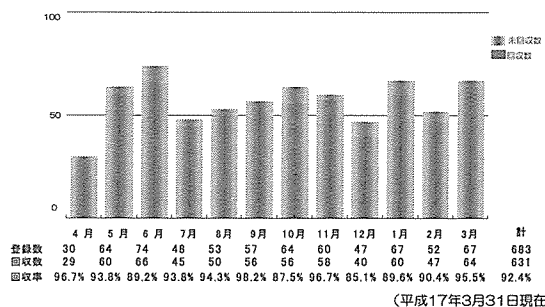
平成17年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の  
確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

### 同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討 並びに血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業 について

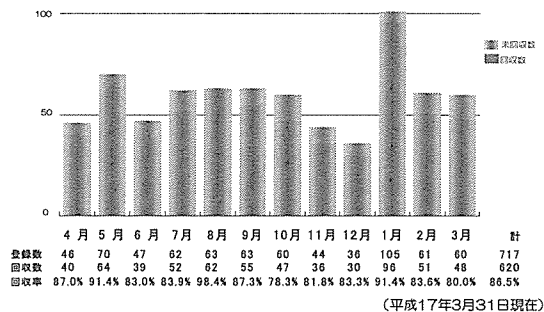
—日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の  
前期総括報告及び血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業初期報告より—

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

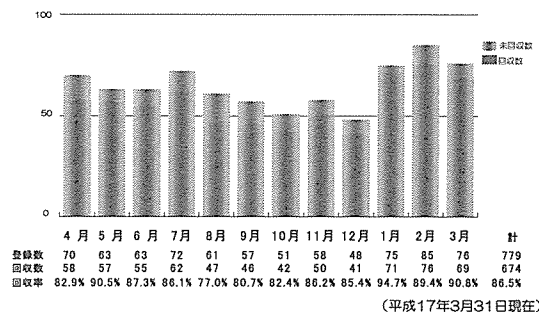
登録数およびドナー短期調査票回収数  
(平成12年度)



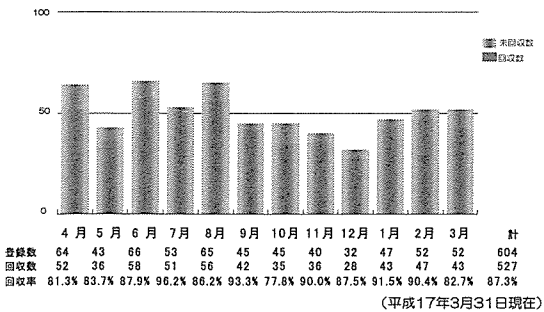
登録数およびドナー短期調査票回収数  
(平成13年度)



登録数およびドナー短期調査票回収数  
(平成14年度)



登録数およびドナー短期調査票回収数  
(平成15年度)



登録数およびドナー短期調査票回収数  
(平成16年度)

