

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選定・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」

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  
(Allo-BMT vs Allo-PBSCT 第III相試験の現状)

九州大学医学研究院 病態修復内科学  
長藤宏司、原田実根

日本の症例登録研究

Comparative analysis of clinical outcomes after  
allogeneic bone marrow transplantation versus  
peripheral blood stem cell transplantation from a  
related donor in Japanese patients

British Journal of Haematology Volume 125 Page 480 - May 2004

PBSCT (n=214) vs BMT (n=295)

aGVHD (≥Grade II) PB = BM (37% vs 32%) P 0.454

Ext cGVHD: PB > BM (42% vs 27%) P < 0.01

Overall survival PB = BM

PFS PB = BM

Allo-BMT vs Allo-PBSCT Phase III Trial

- 目的: LFSとOSを主要評価項目としてAllo-PBSCTとAllo-BMTの有効性を比較し、同時に骨髄ドナーとPBSCTドナーの安全性を比較する
- 対象症例: 同種移植が通常適応となる16-50歳の白血病(AML, ALL, CML)の患者で病期は同わない
- 研究デザイン: 多施設共同第III相検証的試験(無作為割付による非盲検比較試験)
- 目標症例数: 340例(1群170例)
- 研究実施期間: 2002年6月より登録2年間、観察期間2年間

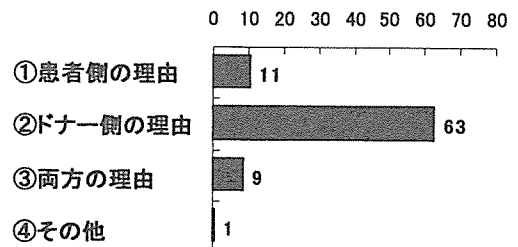
Allo-BMT VS Allo-PBSCT Phase III Trial  
症例登録進捗状況

2003年	12例
2004年	13例
2005年	4例
計	29例
達成率	29/340 (8.5%)

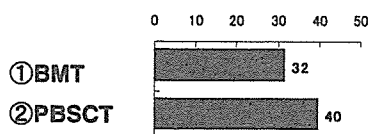
臨床試験不参加の理由に関するアンケート調査

- IRBの承認が得られている参加施設にアンケート調査を行った(2004年11月)
- 45施設中42施設(93.3%)より回答を頂いた
- 2004年7月末までに登録された症例22例中が全例含まれていた
- 適格症例で臨床試験に参加して頂けなかった99例についても調査した。

患者が試験参加に同意しなかったのは、  
下記のいずれですか



ドナー側の理由の場合、ドナーはBMT、  
PBSCTのどちらを選択されましたか



結果 および 考察

適格症例83例の検討で、

- 本研究参加に同意が得られない理由は主にドナーサイドにある63例が最も多かった
- その結果としてBMTとPBSCTの選択は、32例 40例と大きな偏りはなかった
- 現在血縁者間の同種造血幹細胞移植においては、主にドナーが自ら主体的に幹細胞採取の方法を選択している
- ランダム化に同意するケースは限られたごく一部に過ぎず、RCTの結果の一般化可能性を大きく損なう可能性が危惧された

## Allo-PBSCT vs Allo-BMT for Hematologic Malignancies

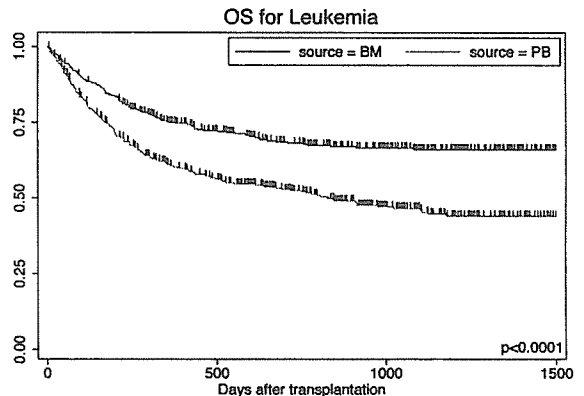
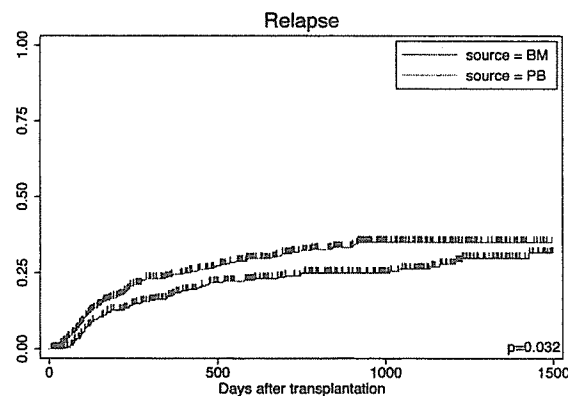
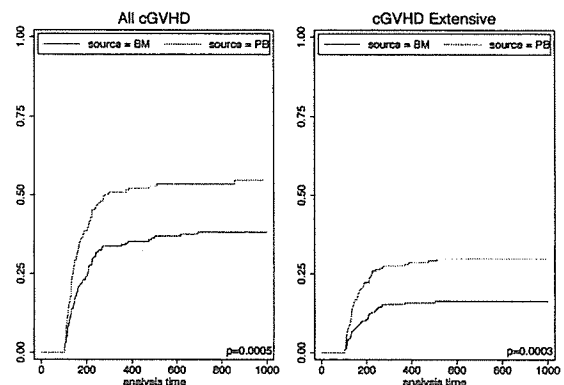
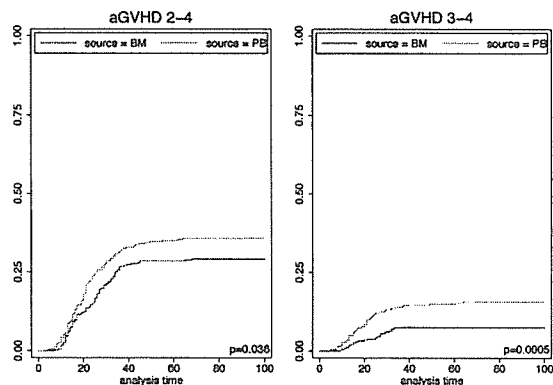
Individual-Patient Data Meta-Analysis

	Event/Patients PBSCT	Event/Patients BMT	Statistics (O-E)	Ver.	OR and 95% CI (PBSCT : BMT)	Odds Redn. (SD)
Survival	207/544	234/563	-13.5	99.8	0.4	13% (8); 2P = .2
Disease-free survival	223/544	270/564	-24.0	109.9	0.3	20% (12); 2P = .02
Relapse	95/542	132/558	-18.5	53.5	0.4	29% (15); 2P = .01
Relapse mortality	53/544	73/563	-13.2	31.5	0.4	34% (15); 2P = .02
Nonrelapse mortality	154/544	155/563	-0.4	71.8	0.9	1% (12); 2P = 1.0
aGVHD (II-IV)	227/520	213/541	12.7	95.3	1.8	20% (18); 2P < .0001
cGVHD (extensive)	182/483	122/490	38.8	61.1	2.5	49% (8); 2P < .0001
Neutrophil engraftment	516/530	528/555	-8.4	83.2	0.8	48% (8); 2P < .0001
Platelet engraftment	471/532	476/554	-65.7	131.5	0.4	

(Stem Cell Translata' Collaborative Group, JCO 22:5079,2005)

## 白血病患者に対する HLA 適合同胞末梢血幹細胞移植と骨髄移植の臨床成績に関する後方視的比較検討

- 日本造血細胞移植学会 全国調査データベースを使用した後方視的検討
- 下記基準を満たす874名を解析対象とする
  - 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病
  - HLA 適合血縁ドナーより移植を実施
  - 2000-2005年に移植を実施
  - 年齢19歳以上



## メタ解析との比較(相対危険度)

	メタ解析 (J Clin Oncol 23:5074-87,2005)	本解析
生存	0.87	1.47**
無病生存	0.80*	1.26
再発	0.71*	0.98
aGVHD(II-IV)	1.14	1.86*
cGVHD(Ext)	1.89**	1.89**
Neutrophil engraft	0.31**	0.59**
Platelet engraft	0.52**	0.55**

相対危険度が1より大きいとBMTの方がPBSCTより良好  
\*p<0.05, \*\*p<0.01

## まとめ

- 後方視的解析において、白血病に対するHLA 適合同胞からの移植片としての骨髄と末梢血幹細胞の比較を行った。
- 早期生着を除く全てのエンドポイント(急性GVHD、慢性GVHD、再発、生存、無病生存)において、骨髄移植が末梢血幹細胞移植を上回った。
- 生存に関連する指標に関して昨年報告されたメタ解析の結果と全く逆の結果が認められた。後方視的な検討による交絡要因の影響の残存が考えられる。
- 影響を与えている交絡因子の同定が必要。また、前方視的研究が、やはり必要と考えられる。

# 小児における T 細胞非除去母子間移植および NIMA 不一致同胞間移植の検討 —アンケート調査より—

松下記念病院小児科 吉原隆夫

## 【はじめに】

近年、母子間免疫寛容の指標として fetomaternal microchimerism が用いられ、適切なドナーの見出せない患者に対し、HLA が 2 座以上不一致の母子間移植や NIMA 不一致同胞間移植が T 細胞非除去下で施行されるようになった。しかし、これまでのところそれらの報告例は少なく、特に小児ではその全体像は不明である。今回、小児での本移植の有効性と安全性を検討することを目的にアンケート調査を施行した。

## 【対象と方法】

2000 年 1 月から 2004 年 12 月までの間に HLA が GVH 方向に 2 座以上不一致の家族内ドナー（父親、母親、同胞）から T 細胞非除去で造血幹細胞移植を受けた 20 歳未満の患者を調査対象とした。

## 【結果】

疾患は非腫瘍性疾患 11 例、腫瘍性疾患 72 例（血液腫瘍 68 例、固形腫瘍 4 例）であった。

### ＜非腫瘍性疾患＞

疾患は造血障害：5 例、先天性免疫不全症：3 例、代謝異常症：3 例。

ドナーは母親：10 例、NIMA 不一致同胞：1 例。Fetomaternal microchimerism は 6 例で検査され、全例陽性であった。GVHD 予防は全例で tacrolimus+MTX (+ $\alpha$ )であった。移植後 9 例に生着を認めた。1 例は生着不全、1 例は早期死亡。Grade II 以上の急性 GVHD は 1 例にのみ認めた。慢性 GVHD は 5 例に認めた。生着した 9 例は全例生存している（観察期間 5～45 ヶ月、中央値 26 ヶ月）。

### ＜腫瘍性疾患＞

疾患は ALL：32 例、AML：19 例、その他：21 例。

移植病期は寛解期：19 例、非寛解期：53 例。

ドナーは母親 46 例、NIMA 不一致同胞 13 例、NIPA 不一致同胞 4 例、父親 9 例であった。Fetomaternal microchimerism は検査された母親 33 例中 30 例、NIMA 不一致同胞 7 例全例陽性であった。GVHD 予防は 61 例で tacrolimus+MTX (+ $\alpha$ )であった。移植後 6 例が生着確認前に早期死亡し、65 例に生着を認めた。Grade III 以上の急性 GVHD は評価可能な 64 例中 21 例に認

めた。慢性 GVHD は評価可能な 37 例中 27 例に認めた。寛解期に移植した症例では再発はなかったが、非寛解期で移植した症例では 27 例が再発を来たした。調査時点で 27 例が寛解生存している（観察期間 4～45 ヶ月、中央値 26 ヶ月）。生着後死亡した症例 36 例の死因は原病が 22 例、急性 GVHD 4 例、慢性 GVHD 1 例、感染症 3 例、間質性肺炎 3 例、TMA 2 例、LPD 1 例であった。多変量解析で有意な重症急性 GVHD のリスク因子は tacrolimus と MTX の組み合わせを含まない GVHD 予防、再発のリスク因子は非寛解期の移植と ATG の使用、死亡のリスク因子は非寛解期の移植と tacrolimus と MTX の組み合わせを含まない GVHD 予防であった。急性 GVHD、再発、死亡ともドナー（母親 vs NIMA 不一致同胞 vs 父親/NIPA 不一致同胞）、HLA 不一致座数はリスク因子として有意ではなかった。

#### 【考察】

適切なドナーの見出せない小児患者において母子間移植、NIMA 不一致移植は acceptable な治療法と思われるが、GVHD には十分な注意が必要である。また、父子間移植、NIPA 不一致同胞間移植も同様に施行し得る可能性がある。今後も本移植の有効性と安全性を確認して行く必要がある。

## 血縁者間HLA半合致ミニ移植

### 臨床第 I/II 相試験

大阪大学血液腫瘍内科 池亀和博  
兵庫医科大学血液内科 小川啓恭

## 現状

- 倫理委員会通過施設
  - 富山県立中央病院(2005年9月)
  - 大阪大学医学部附属病院(2005年9月)
  - 兵庫医科大学病院(2005年10月)
- 登録症例
  - 現在まで無し
- 実施施設の変更
  - 大阪大学⇒兵庫医大に移動の準備中(これが登録無しの一因)

## プロトコル一部変更案

- 1. 対象疾患の拡大  
悪性リンパ腫の追加
- 2. 対象年齢の拡大  
上限引き上げ(60歳まで)  
18歳以上35歳未満における条件の追加

## 現行の対象疾患

進行度: 骨髄における芽球が登録時の30%未満が必要

1. 慢性骨髄性白血病  
病期: 第2慢性期以降の慢性期、移行期、急性転化期  
非慢性期再発(自家または同種造血幹細胞移植後再発)
2. 急性骨髄性白血病  
病期: 第2寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能  
非寛解期(自家または同種造血幹細胞移植後再発)
3. 急性リンパ性白血病  
病期: 第2寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能  
非寛解期(自家または同種造血幹細胞移植後再発)  
Ph(+)-ALLのCR1で分子寛解に到達していない例
4. 骨髄異形成症候群  
病期: IPSSで、INT-2とHigh

## 悪性リンパ腫に対する適応(案)

- 基本的な方針
  - 組織型: indolentなものを除く
    - Highly aggressive lymphoma (T-LBL, Burkitt, NK/Tなど)
    - Aggressive lymphoma (DLBCLなど)
    - ATL,
    - Hodgkin lymphoma
  - 病期: 自家移植の適応にならない治療抵抗性の症例とする

1)組織型: 以下のうちいずれかの組織型が初診時または再発時に確認されている症例(組織型についてはWHO分類に従う)

- >precursor B- and T-cell neoplasms. すなわち、precursor B-lymphoblastic lymphoma, precursor T cell lymphoblastic lymphoma
  - >mature B-cell neoplasmsの一部. すなわち、mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, mediastinal large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma
  - >mature T-cell and NK-cell neoplasmsの一部. すなわち、adult T-cell leukemia/lymphoma, extranodal NK/T-cell lymphoma, enteropathy-type T-cell lymphoma, blastic NK-cell lymphoma, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma (unspecified)
  - >Hodgkin lymphoma
- 2)以下のいずれかの条件を満たす症例
- >初回治療(第1種類目)でPRに至らない症例
  - >第1再発後の第1種類目の救療療法でPRに至らない症例
  - >第2再発後の症例
  - >造血幹細胞移植後も寛解に至らない症例または再発例

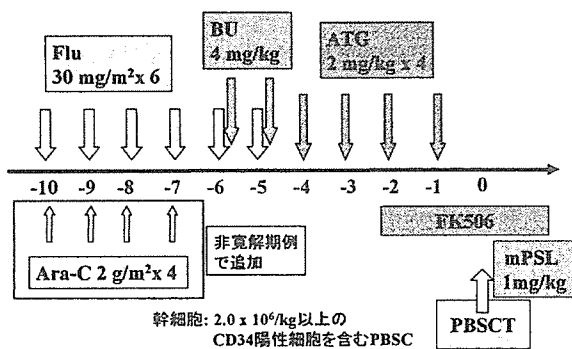
### 現行のレシピエント適格条件(抜粋)

1. 35歳以上55歳以下
2. 18歳以上35歳未満(自家ないし同種造血幹細胞移植の実施例)
3. Performance statusがECOGの基準で0または1の症例
4. 心臓、肺、肝臓、腎臓に重篤な臓器障害がなく、以下の基準をみたす症例
  - 1) 心臓超音波検査で、安静時のEjection Fractionが50%以上
  - 2) 酸素非投与下の動脈血酸素飽和度が93%以上
  - 3) 血清総ビリルビン値が2.0 mg/dl以下かつ血清AST値が施設正常上限の2.5倍以下
  - 4) 血清クレアチニン値が施設正常上限の1.5倍以下

### 対象年齢の拡大(案)

1. 35歳以上60歳以下
2. 18歳以上35歳未満で、臓器障害・感染症の既往、自家ないし同種造血幹細胞移植後などの理由により、骨髄破壊の前処置による移植の適応とならないと判断された症例

### Protocol for HLA-haploidentical minitransplantation



### 試験の目的

1. 主要評価項目
  - 1) 第 I 相試験では、移植35日以内の同種移植片生着率(ドナー由来細胞90%以上)をprimary endpointとする
  - 2) 第 II 相試験では、移植後100日の時点での生存率をprimary endpointとする
2. 副次的評価項目
  - 1) 急性GVHDの頻度と重症度
  - 2) 慢性GVHDの頻度と重症度
  - 3) 移植後1年の時点での生存率、無病生存率
  - 4) 移植後1年以内の治療関連死
  - 5) 感染症(細菌・真菌・ウイルス・その他)の発生頻度
  - 6) 移植後の免疫回復

### 試験実施体制

研究代表者: 小寺良尚(名古屋第一赤十字病院)  
 研究事務局: 大阪大学⇒兵庫医科大学

#### プロトコル委員

小川啓森(兵庫医科大学)  
 一戸辰夫(京都大学)  
 吉田 喬(富山県立中央病院)  
 池亀和博(大阪大学)  
 吉原 哲(大阪大学)  
 小寺良尚(班長)

#### 効果安全性評価委員

森島泰雄(愛知がんセンター)  
 河 敬世(大阪府立母子保健センター)  
 原田実根(九州大学)  
 神田善伸(東京大学)  
 加藤俊一(東海大学)

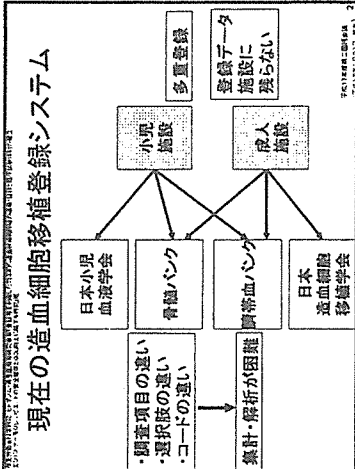
統計解析委員: 濱崎俊光(大阪大学医学統計学)

### 阪大ハプロミニ移植の症例 (初回の同種移植症例)

患者内訳(n=26)	移植病期
AML 7	CR1(Ph+) 3
ALL 3	CR2 4
CML 2	CP2 2
MDS 5	PR 2
NHL 7	non-CR 15
Myeloid NK 1	(autoPBSCTの再発) 4
ATL 1	

**移植データの一元化  
—移植成績登録システムの開発—**

山本一仁、熱田由子、鈴木律朗、濱崎禮之  
日本造血細胞移植学会データ管理委員会WG



**造血細胞移植データ一元化**

- 多量登録をなくす
- 調査内容を統一、一括管理

より正確にわが国における造血細胞移植の実施状況を把握する

一元化登録 (4 registry共同事業)

日本造血細胞移植学会データ管理委員会WG (2004年3月発足)

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

**一元化WG活動内容**

登録プログラムの概要・調査項目の検討・決定

- 登録の電子化、施設内で管理できるプログラム
- 利便性・安全性を重視し、開発
  - 開発:NPO血液疾患臨床研究サポートセンター
- 登録事業の概要検討・決定
- 一次登録、督促・問合せ・二次調査の方法
- 既登録データの扱い
- 多施設研究の実施
- データ利用承認機関・体制

**一元化WG活動内容**

登録プログラムの概要・調査項目の検討・決定

- 登録の電子化、施設内で管理できるプログラム
- 利便性・安全性を重視し、開発
  - 開発:NPO血液疾患臨床研究サポートセンター
- 登録事業の概要検討・決定
- 一次登録、督促・問合せ・二次調査の方法
- 既登録データの扱い
- 多施設研究の実施
- データ利用承認機関・体制

**利便性**

- 施設内における症例管理(実名管理)
- 入力→registryへ一括登録(匿名化・暗号化)
- 他のソフトでのデータ利用(CSV形式での出力)

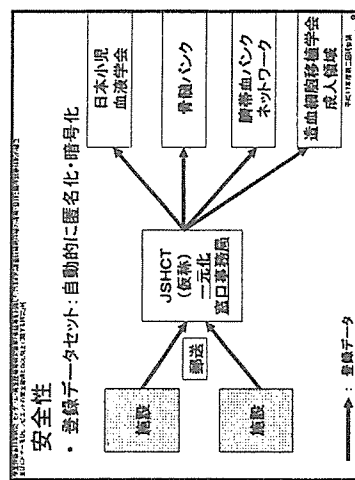
**利便性**

- 入力ミスや矛盾を見つけ出すチェック機能

**利便性**

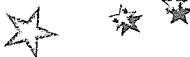
- 入力支援機能


HLAの自動マッチング





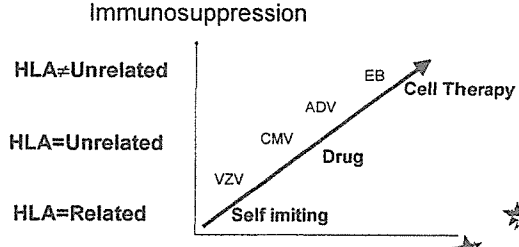



  
**アデノウイルス type 11に対する  
テトラマーの作成**  
 MBL(株)医学微生物学研究所応用技術部  
 名古屋第一赤十字病院血液内科  
 平成17年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
 小寺班会議



### Virus activation and Host immunity

Immunosuppression






### HLA peptide motif search of Adenovirus type 11

User Parameters and Scoring Information


Echoad User Peptide Sequence  
 Adenovirus type11, hexon  
 length of user's input peptide sequence  
 948AA  
 HLA molecule type selected  
 HLA-A 2401  
 length selected for subsequences to be scored  
 9  
 number of results requested  
 20



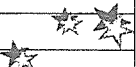
### Adenovirus type 11 Hexon gene

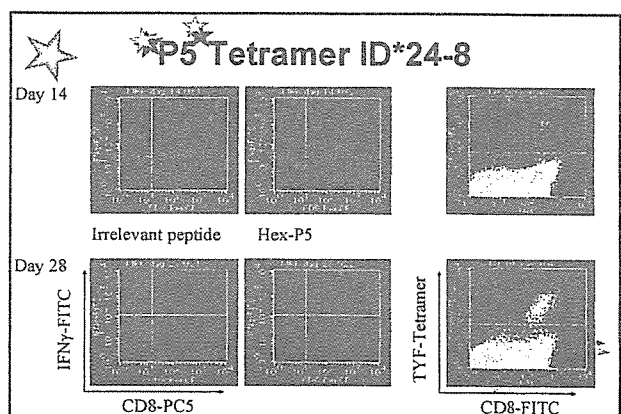
```

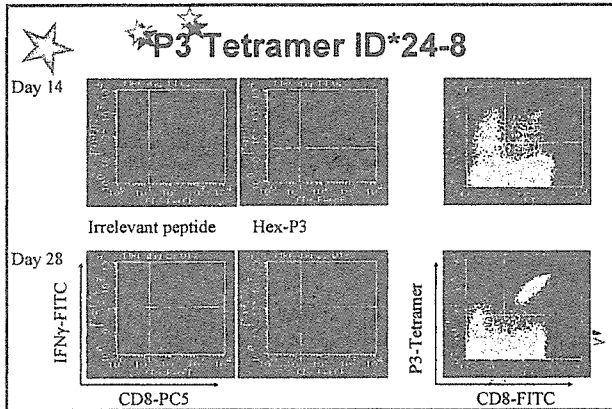
MATPSMLPQW AYMHAGQDA SEYLSPLGQ FARATDTYFN LGNKFRNPTV 51 APTHDVITDR
SQRLMLRFPV VDRENTYSY KVRTYLAQVD NRVLDMASTF 101 FDIRGVLDRG PSFKPYSQTA
YNSLAPKQAP NTSQWIAEGV KNTTGEHVT 151 EEETNTTYT FGNAPVKAEA EITKGLPVG
LEVSDSESKP IVADKTYQPE 201 POLGQETWTD LDKKTEKYGS RALKPDTKMK FQYGSFAKPT
NVKGGQAKQK 251 TTEQPNQVE YDIDMEFFDA ASQKTNLSPK IVHYAENVNL ETPDTHVHYK 301
PGTEDTSEA NLGQQSMPNR PNYIGFRDNF IGLMYNSTG NMGVLAGQAS 351 OLNAVVDLQD
RNTELSYQLL LDLSLGDRTRY FSMWNAQVDS YDPDVRVIEN 401 HGVEDELPNY CFPLDGGIVP
TTSYKSIQPN GDNAPNWKPE EVNGTSEIGQ 451 GNLFAMEINL QANLWRSFLY SNVALYPDS
KYTSPSNVTL PENKNTYDYM 501 NGRVVPVPSLV DTYVNIQARW SLDAMDNVNP FNHHRNAGLR
YRSMLLGNR 551 YVPFHQVQK KFFAVKLLLL LPSGYTYEWN FRKDVNMVLQ SSLGNOLRVD 601
GASISFTSIN LYATFFPMAH NTASTLEAML RNDTNDQSFN DYLSAANMLY 651 PIPANATNP
ISPSRNWAA FRGWSFTRLK TKETPSLGGG FDPYFVYSGS 701 IPYLDGTFYL NHTFKKVSIM
FDSSVSPGN DRLLSPNEFE IKRTVDGEGY 751 NVAQCNMTKD WFLVQMLANY NIGYQGFYIP
EGYKDRMYSF FRNFOPISRQ 801 VQDENYKDF KAVAIYQHN NSGFVGYMAP TMRQGGPYPA
NYPYPLIGTT 851 AVNSYTGKGF LCDRTMRIP FSSNFMSMGA LTDLQGNMLY ANSAHALDMT 901
FEVOPMDEPT LLLYLFVFD VVRVHQPHRG IIEAVL RTP FSAGNATT
  
```



R	Start	Subsequence	Score (Estimate of Half Time of Disassociation)
1	482	KYTPSNVTL	480.000
2	366	SYQLLLDSL	360.000
3	641	DYLSAANML	360.000
4	469	LYSNVALYL	280.000
5	696	VYSGSIPYL	200.000
6	889	LYANSAHAL	200.000
7	769	NYNIGYQGF	180.000
8	37	TYFNLGNKF	158.400







★ ★ ★

**まとめ**

HLA-A\*2402拘束性AdV特異的CTLエピトープペプチドを4種類同定し、MHC-TetramerにてCTLの検出に成功した。

**今後の予定**

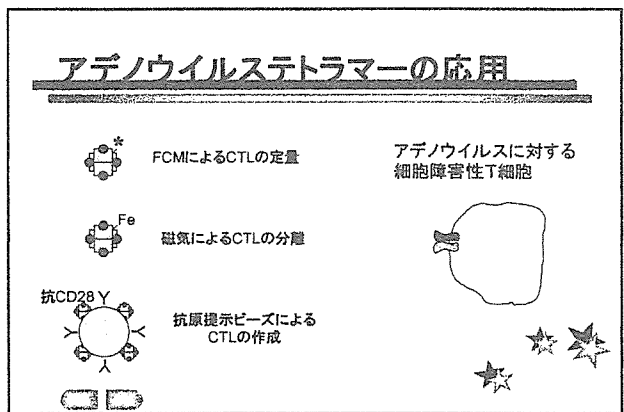
- ✓残りの候補ペプチドの検討
- ✓新鮮血を用いてAdV CTLを検出できるかの検討
- ✓患者末梢血を用いての検討
- ✓HLA-A2でのエピトープ検索

★ ★ ★

**研究案**

- 対象: HLA A2401を持つ造血幹細胞移植後に出血性膀胱炎を発症した患者を登録する。
- 方法: ヘパリン加末梢血10mlをMBL研究所に送りテトラマーアッセイを行う。同時に尿5mlをSRLに送り、ADVのゲノムの定量を行う。
- ADV感染が証明されたら、2週間毎に両アッセイを出血性膀胱炎が治癒するまで続ける。

★ ★ ★



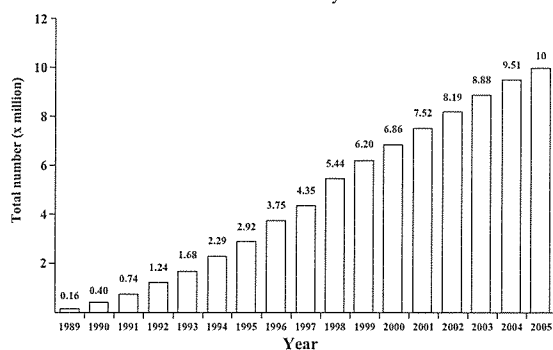
## 造血幹細胞移植に関する海外情報

慶應義塾大学医学部血液内科  
岡本真一郎

Information regarding the access to  
hematopoietic stem cell products

BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide)

Total Number of Donors and CB Units  
Annually



### Surveys for G-CSF Stimulated Stem Cells (2005)

- Donors may be asked to donate G-CSF stimulated stem cells  
YES: 52/55 (NO: Ireland, New Zealand, Japan)
- Donors may be asked to donate G-CSF stimulated stem cells  
for second donation  
YES: 1/55 (NO: Japan)
- Donors may be asked to donate G-CSF stimulated stem cells  
for compassionate need only  
YES: 2/55 (NO: Japan, New Zealand)

Information regarding the access to  
hematopoietic stem cell products

BMDW(Bone Marrow Donor Worldwide)

- (1) Ten million donors and cord blood unit have  
been listed on BMDW file.
- (2) Survey for G-CSF stimulated stem cells
- (3) Debate with regard to donor IDs on worldwide  
basis (possible collaboration with EMEDIS)

Information regarding the access to  
hematopoietic stem cell products

BMDW(Bone Marrow Donor Worldwide)  
WMDA (World Marrow Donor Association)

### World Marrow Donor Association (WMDA)

#### — Current Activities —

1. Accreditation of donor registries
  - France, U.S.(NMDP), Wales, Czech, Caitlin Raymond/ABMDR have already accomplished the accreditation
  - JMDP is about to submit the documents by March 2006
2. Donor as a research subject: Final draft has been submitted
3. International working group on donor safety and donor follow-up
4. SEARs/CIBMTR Donor follow up Projects
5. Collaboration with ( or oversight) the local regulatory activities

### International regulatory subcommittee

#### Technical Requirements for Tissues and Cells (EU)

Collaboration with JACIE/EBMT to encourage harmonization of regulations

Regulations in each country have been collected and summarized at the WMDA web site

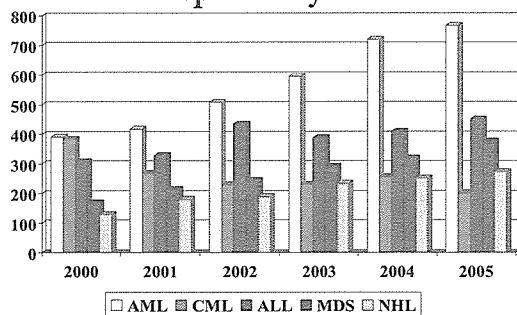
### Information regarding the access to hematopoietic stem cell products

BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide)  
 WMDA (World Marrow Donor Association)  
 NMDP/CIBMTR (National Donor Marrow Program  
 Center for International Blood and Marrow  
 Transplantation Research)

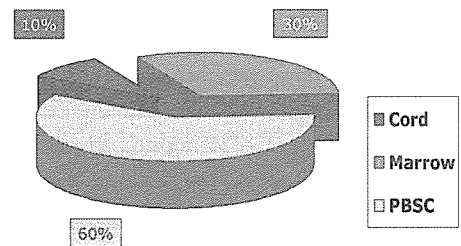
### NMDP Mission Statement

Extend and improve life  
 through innovative cellular  
 transplant therapies

### Transplants by Disease



### Current Distribution of Source



### BMT CTN Protocol 0201

A Phase III Randomized Multicenter Trial Comparing G-CSF Mobilized PBSC with Marrow Transplantation from HLA compatible Unrelated Donor

Results of retrospective study; overall no benefit (PB=274 BM =618)

After 9months, TRM (p= 0.01), DFS (p=0.03) in favour of BMT

Current study is suffering slow accrual rate and donor and recipient declining rate (30% each)

### CIBMTR

A research collaboration between IBMTR/ABMTR and NMDP to support clinical research in HCT & related fields

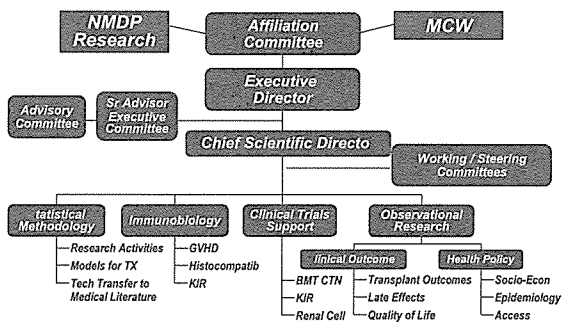
Clinical Research includes

- Observational Studies (including Immunobiology correlates)

- Clinical Trials

- Health Services Research

### CENTER FOR INTERNATIONAL BLOOD & MARROW TRANSPLANT RESEARCH



### POSEIDON Proposal

Procedures for Organisation of Secure European Integrated DONation Chain in Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Technical, Organizational and Quality Improvement; Legal, Ethical and Social Issues

Not supported by the EU grant

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**

—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EBMTとの共同作業総括報告—

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  
2007,1,27,28、東京

**Actual acute adverse events**

**Definitely severe: 7 (/3,262=0.21%)**  
IP (2), Anginal attack, SAH,  
Cholangitis, goat attack, Vain thrombosis  
Retroperitoneal hematoma  
**Probably G-CSF related, temporally: 26 (/3,262=0.80%)**  
Thrombocytopenia (1.8~6.6x10<sup>4</sup>/mL)(13),  
Liver damage (10),  
Ascites, pericard effusion, general edema  
Hemosputum, Anorexia, nausea, vomiting  
**Probably apheresis related, temporally: 17 (/3,262=0.52%)**  
Fever, infection (6), Vagovagal reflex (2), Tetany,  
Precordial discomfort, Hypesthesia of extremities,  
Back pain, Hematoma of the leg, Migraine attack,  
Disc herniation, GU, Hypoxemia

**Rate of acute, relatively severe adverse events:  
50/3,262 persons = 1.5%**

- A) Acute adverse events occurred within 30 days of PBSCH, judged as relatively severe by the harvest team and reported to the JSHCT center: 49 persons
- B) Acute adverse events occurred within 30 days of PBSCH, judged as relatively severe by the JSHCT center through Day 30 report except A): 1 person

**Categorization of late adverse events reported through annual health check for maximum 4years (2001,4 ~ 2005,3)**  
(1,370 persons, when one had pleural problems, the main one was picked-up)

- A. No event: 1,021 (75.6%)
- B. Any events: 348 (25.4%)
  - 1. Exist before donation: 97 (7.0%)
  - 2. Appeared after donation excluding 3.: 132(9.6%)
    - 1) Obviously temporary: 45 (3.3%)
    - 2) Accident: 4 (0.3%)
    - 3) Pregnancy: 11 (0.8%)
    - 4) Hypertension, DM, etc: 21 (1.5%)
    - 5) Surgical operation, Psychological: 51 (3.7%)
  - 3. Appeared after donation excluding 2.: 119 (8.7%)
    - 1) Non-malignant: 110 (8.1%)
    - 2) Malignant but not hematological: 8 (0.5%)
    - 3) Hematological malignancy: 1 (0.07%)

**Actual relatively severe late adverse events**

**Hematological malignancy:**  
AML (1)

**Other malignancies:**  
Breast Ca. (4), Gastric Ca (1), Uterus Ca (1),  
Brain tumor (1), Pharygeal Ca. (1)

**Non malignancy:** Thyroid dysfunction (6), Myoma uteri (3),  
Rheumatoid arthritis (2), Cerebral infarction (2),  
SAH (1), Catarrhacta (1), Eye bleeding (1),  
Atopic dermatitis (1), Ubeitis (1), Bronchial asthma (1)

**Late adverse events found at annual health check and judged as relatively severe by either health-check team or JSHCT center (All belonged to the category B-3): 28**

**Rate of the late, relatively severe adverse events  
28 / 1,370 persons = 2.0%**

**Relationship between the JSHCT standards for donors' eligibility and the frequency of acute and late adverse events**

	Acute adverse events	Late adverse events
<b>In the standards</b> 3,196 cases	44 cases 1.4%	35 cases 1.1%
<b>Out of the standards</b> 66 cases	3 cases 4.5%	0 cases 0%

**Tentative conclusion- PB vs BM  
JSHCT**

- **Mortality linked with HSCT donation (within 30 days)**
  - 0 in 3,262 to 1 in 5,921, Per 10,000=0:1.7
  - PB  $\approx$  BM
- **SAE with HSCT donation (within 30 days)**
  - 50 in 3,260 to 21 in 5,921, Per 10,000=153.0:35.5
  - Definite SAE: 7 in 3,260 to 4 in 5,921, Per 10,000=21.5:6.8
  - PB > BM
- **Hematological malignancies (anytime of post donation)**
  - 1 in 3,262 (Registration-base) to 2 in 5,921, Per 10,000=3.1:3.4
  - or in 1,370 (Annual health-check base), Per 10,000=7.30:3.4
  - PB  $\approx$  BM

**Tentative conclusion- PB vs BM  
EBMT**

- **Mortality linked with HSCT donation (within 30 days)**
  - 3 in 16,432 to 1 in 44,566, Per 10,000=1.83:0.22
  - PB > BM
- **SAE with HSCT donation (within 30 days)**
  - 16 in 16,432 to 12 in 44,566, Per 10,000=9.7:2.7
  - PB > BM
- **Hematological malignancies (anytime of post donation)**
  - 5 in 16,432 to 9 in 44,566, Per 10,000=3.0:2.0
  - PB  $\approx$  BM

**Discussion (1)**

Pre-registration system for allogeneic related PBSC donors is providing the information of the types and the frequencies of acute and late adverse events of post-donation, which is assumed to be more accurate than retrospective questionnaires.

Although certain numbers of acute SAE occurred within 30 days of post-donation, no mortality nor morbidity cases have been reported through the system so far, and this might be a positive effect of the pre-registration system which made the surveillance for the safety of every donor possible.

**Discussion (2)**

The standards for the eligibility of donors was effective to reduce the frequency of acute adverse events but not of the late adverse events.

The tentative results of the study to compare the risk of PBSC donation to that of bone marrow donation suggested that the frequency of acute SAE might higher at PBSC. On the other hand, the frequency of occurring hematological malignancy is not high at PBSC donors.

**Discussion (3)**

Pre-registration and long-term follow up system is considered to be an essential system for catching the accurate status of donor events therefore, is recommended for all the HSC donors.

**Acknowledgement**

This study was partially supported by Grant-in Aid of Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan

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選定・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」  
 2006年1月28日 於・東京大学医学研究所

## HLA不適合造血細胞移植の 適応と需要についての調査

一戸 辰夫  
 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

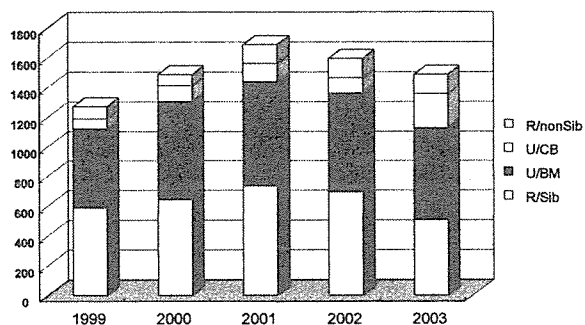
## 小寺班におけるHLAハプロアイデンティカル 血縁者間造血幹細胞移植臨床試験の登録状況 (～平成17年度まで)

- CD34陽性細胞純化法を用いたHLA2, 3座不適合血縁者間同種末梢血幹細胞移植 (研究担当者: 谷口修一)  
→1次登録 16例 本登録 6例
- 血縁者間HLA半合致ミニ移植 (研究担当者: 小川啓恭)  
→登録 なし
- FK506をGVHD予防に用いたNIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植 (研究担当者: 一戸辰夫)  
→仮登録 12例 本登録 10例(第1相部分終了)

## HLAハプロアイデンティカル血縁者間移植 臨床試験遂行上の律速因子

- \* Eligibility criteria
- \* Bed/human capacity of transplantation unit
- \* Patient's (& donor's) preference
- \* Physician's preference

## JSHCT年次全国調査による 同種造血幹細胞移植ドナーの内訳(報告件数)



## JSHCT年次全国調査による 同種造血幹細胞移植ドナーの内訳(年次別比率)

	Related		Unrelated		N
	Siblings	Others	BM	CB	
1999	46%	7%	42%	5%	1272
2000	43%	5%	45%	7%	1486
2001	43%	8%	42%	7%	1690
2002	43%	8%	42%	6%	1593
2003	34%	9%	42%	16%	1486

## HLAハプロアイデンティカル血縁者間 造血幹細胞移植の潜在的需要に関する調査(案)

対象: JSHCT全国調査に参加している移植ユニット

方法: 原則として無記名で実施

主な調査項目:

- \* 進行期造血器腫瘍に対する移植適応、幹細胞ソースの選択基準。(疾患・病期別)
- \* 調査時点において、移植適応があるがコーディネート可能なHLA 1抗原以内不一致血縁者・HLA一致非血縁者が確保されていない事例の件数(概数)。
- \* 過去1年間においてHLA2抗原以上不一致血縁者からの移植に至った事例(概数)。
- \* 移植データマネージメントのための施設内リソースの整備状況。



## 末梢血幹細胞移植を行った強皮症 3 例

藤田保健衛生大学 リウマチ・感染症内科

加藤浩二、深谷修作、吉田俊治

藤田保健衛生大学 血液内科・化学療法科

丸山文夫、江崎幸治

### 【目的】

全身型または内臓病変を有し、予後不良が予測される発症早期の強皮症 (SSc) に対する自己末梢血幹細胞移植 (A-PBSCT) の有用性を検討する。

### 【方法・対象】

本学倫理委員会の許可を得た後、十分なインフォームドコンセントに基づき SSc 患者に対し A-PBSCT を行った。

(具体的には mobilization はシクロホスファミド (CPM) 2000mg/m<sup>2</sup> と G-CSF を使い、conditioning には CPM60mg/kg を用いた。)

A-PBSCT には CD34 陽性細胞を用いた。

対象となった症例は 3 例で、症例 1 は発症後 1 年半の 56 歳女性、症例 2 は発症後 2 年の 27 歳女性、症例 3 は発症後 1 年の 59 歳男性であった。

### Exclusion criteria

1. 妊娠
2. Concomitant severe disease
  - 1) 肺動脈圧 > 50mmHg、DLco < 40%
  - 2) クレアチンクリアランス < 40ml/min
  - 3) 左室駆出率 < 45%、抗凝固が必要な慢性の心房細動、コントロールされていない心室性不整脈、心不全に由来する心嚢液貯留
  - 4) Transaminase や Bilirubin が正常上限の 3 倍以上
  - 5) 精神障害
  - 6) 悪性腫瘍、骨髄異形性症候群の存在
  - 7) WBC < 4,000/μl、Plts < 50,000/μl、Hb < 8g/dl、CD4+ T lymphocyte < 200/μl
  - 8) コントロールされていない高血圧症
3. TLI、TBI またはシクロホスファミドを含むアルキル化剤 (経静脈累積 5g 以上、経口 2mg/kg 3 ヶ月以上) の投与歴
4. 担当医が不適当と判断したもの

## 強皮症 (全身性硬化症) Systemic Sclerosis

血管病変：内臓肥厚性血管障害

レイノー現象、皮膚潰瘍、悪性高血圧など

線維化病変：皮膚・臓器などに線維化病変を形成する  
皮膚硬化、肺線維症、食道病変

浮腫期→硬化期→萎縮期と慢性に不可逆性に進行する  
ADL、QOL の障害が著しい  
確立した有効な治療法がない

### Inclusion criteria

1. 年齢：16 歳～60 歳
2. SSc の ACR-criteria を満足する
3. 全身型、Rodnan skin score > 15、重要臓器病変の存在、最近 6 ヶ月における急速な進行
  - 1) DLco and/or VC < 70%、間質性肺病変の存在
  - 2) 高血圧症：BP > 160/ and/or /110mmHg  
持続性検尿異常 (タンパク、血尿、細胞性円柱)、  
Microangiopathic hemolytic anemia、血清クレアチニン  
が正常上限を超える
  - 3) 可逆性うっ血性心不全、不整脈、頻拍、II 度または III 度の  
房室ブロック、心膜炎
4. インフォームド コンセント

### 【症例 1】 56 歳 女性

【主訴】 皮膚硬化

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 祖父 関節リウマチ

【現病歴】

2003 年 1 月頃よりレイノー症状、2003 年 6 月頃より顔面、下肢の浮腫出現。近医受診し、手指より近位に及ぶ皮膚硬化、抗核抗体陽性、抗 Scl-70 抗体陽性などより、強皮症と診断された。

プレドニゾロン 10mg など投与されるも増悪傾向を認めるため、2004 年 2 月 19 日当院初診。

2004 年 5 月 17 日自己末梢血幹細胞移植目的にて、当院血液内科入院となった。

[症例2] 27歳 女性

[主訴] 皮膚硬化

[既往歴] 腸重積(2歳)、[家族歴]特になし

[現病歴]

2003年7月頃より両手浮腫、おくびが出やすいことに気づく。2004年1月頃よりレイノー症状出現、2005年1月夜間食物の逆流が出現するようになり、1月19日当院内科受診。逆流性食道炎、皮膚生検所見などより、強皮症と診断された。

2005年6月13日自己末梢血幹細胞移植目的にて入院となった。

[症例3] 59歳 男性

[主訴]皮膚硬化

[既往歴]虫垂炎手術(17歳)、胆石胆嚢摘出術(2004年8月)  
高血圧、高脂血症

[家族歴] 母 脳卒中

[現病歴]

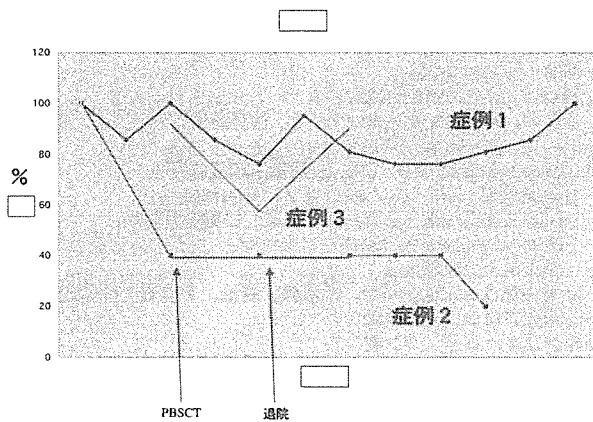
2004年冬よりレイノー症状出現、

2005年1月より皮膚硬化出現、2005年3月某大学病院受診し、強皮症と診断された。

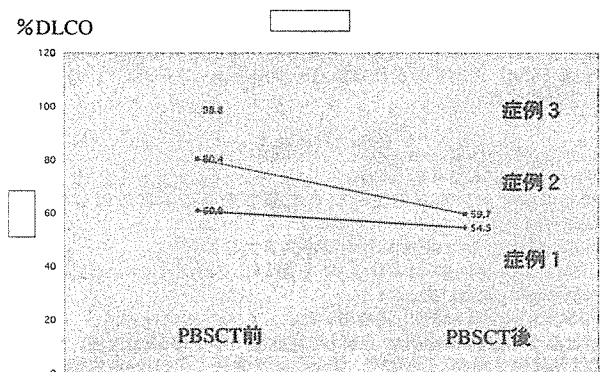
2005年7月8日末梢血幹細胞移植を希望され、当院初診。

2005年9月5日当院血液内科入院となった。

スキンスコア (%)



肺拡散能



【結果】	症例1	症例2	症例3
年齢性別	56歳 女性	27歳 女性	59歳 男性
PBSCTの時期	発症後1年半	発症後約2年	発症後約1年
皮膚硬化	有効	有効	有効
肺線維症	効果なし	効果なし	なし
食道胃逆流症	?	効果あり?	効果あり?
レイノー	?	効果あり?	効果あり?

【まとめ】

- 3例とも皮膚硬化の改善を認めた。
- 免疫抑制薬投与のみでも皮膚硬化は軽減した。
- 症例1は多発性筋炎、強皮症腎を発症した。
- 3例ともPBSCT自体による重篤な合併症は認めなかった。
- 強皮症の皮膚硬化に対して、A-PBSCTは有用な治療法の1つと考えられた。

## 21. 間葉系幹細胞によるGVHD制御の分子機構に関する検討

佐藤 一也、尾崎 勝俊、翁 家國、室井 一男、小澤 敬也

自治医科大学 血液科

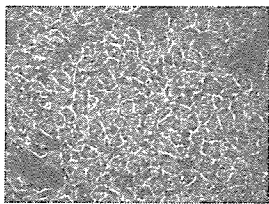
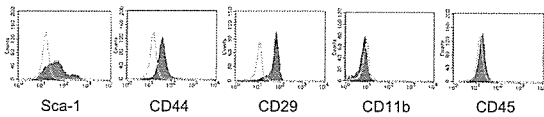
### 背景

- 造血幹細胞移植において、間葉系幹細胞(MSC)は幹細胞の生着促進、移植後のGVHD発症予防及び治療への応用が期待されている。
- Le Blancらは非血縁者間骨髄移植後に難治性急性GVHDを発症した患者にThird party由来のMSCを投与し、著明なGVHD抑制効果を報告した。現在米国Osiris社では臨床試験が進行している。
- MSCはT細胞の増殖抑制効果を示すことが知られている。機序としてTGF- $\beta$ 、HGF、PGE2などの分泌が報告されているが、一定の見解は得られておらず、詳細は明らかでない。

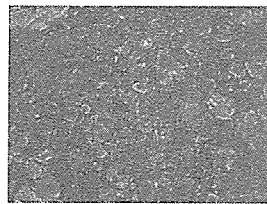
### マウス間葉系幹細胞によるGVHD抑制効果の基礎的検討

- MSCはリンパ球混合反応やmitogenによるT細胞増殖反応を抑制することが知られている。我々はin vitroでの基礎的解析からMSCが担う免疫抑制機序を検討した。
- characterization
- activation marker (CD25, CD69)
- cytokine production (IL-2, IFN- $\gamma$ )
- cell cycle (CDK, p27kip1, JAK/STAT)

### Characterization of mouse MSCs

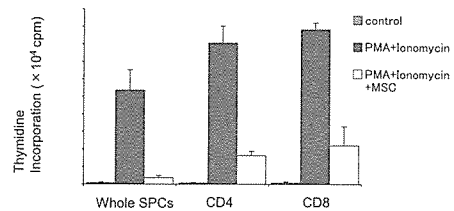


Adipocytic differentiation



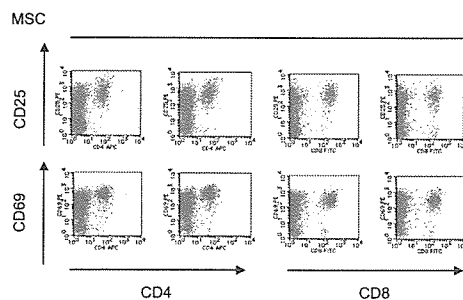
Osteocytic differentiation

### MSCs suppressed CD4 and CD8 positive T cell proliferation induced by PMA plus Ionomycin

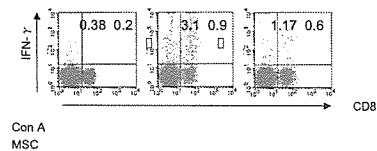


T- cell receptor complex is not a target for the suppression. MSCs influence signals downstream of protein kinase C and Ca<sup>2+</sup> influx.

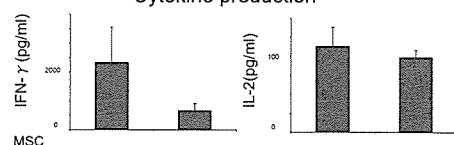
### CD25 and CD69 expression of activated T cells in the presence of MSCs



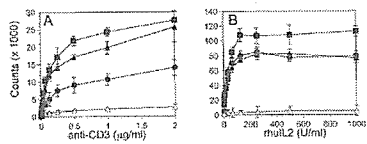
### Intracellular IFN- $\gamma$ staining of activated T cells in the presence of MSCs



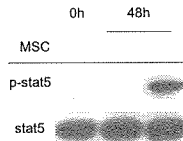
### Cytokine production



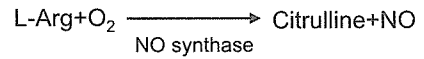
STAT5 is required for IL-2-induced cell cycle progression



Inhibition of stat5 phosphorylation in the presence of MSCs.

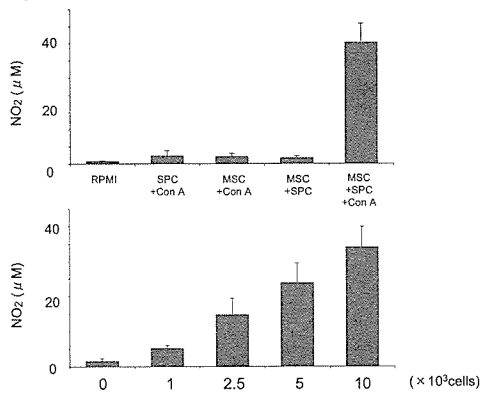


NO production in immune system

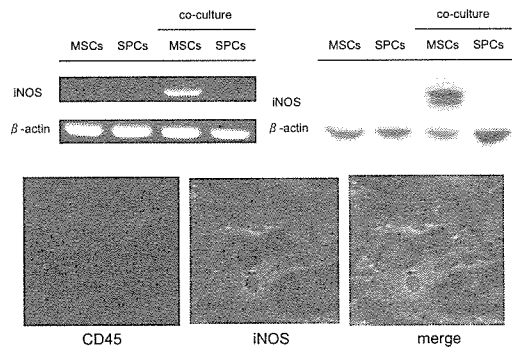


- eNOS, nNOS, iNOSの3つのisoformがあり、炎症性サイトカインやLPSで誘導されるiNOSはMΦやdendritic cellなどの免疫担当細胞で発現している。
- 生体内で生成されたNOは血管弛緩、神経伝達、感染・炎症制御など多彩でユニークな生物活性を有する。
- T細胞に対してはNOは強い増殖抑制効果を示すことが知られており、JAK/STATを制御することでIL-2の細胞内シグナルを抑制することが報告されている。

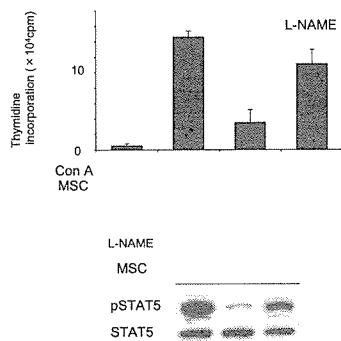
NO production in the presence of MSCs



Induction of iNOS in MSCs



Specific inhibitor of NOS restored T cell proliferation and stat5 phosphorylation



Conclusion

