

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

Health and Labour Sciences Research Grants,

Research on Human Genome, Tissue Engineering, Ministry of Health, Labour and Welfare.

骨髄、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

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小寺良尚

名古屋第一赤十字病院 輸血部、造血細胞移植センター

平成 18 年度研究報告書序文

平成 17 年（2005 年）度から始まった「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」は、各種造血細胞移植を患者・ドナーの安全・QOL を担保しつつ発展させ、わが国発の新知見を形成してゆくことを目的とするものであり、以下の研究テーマ即ち、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、を平成 18 年度も継続した。そして 2 年を経た今、日本造血細胞移植学会との共同作業としての各種造血幹細胞移植患者データの一元化は従前以上の高い登録率となって実を結び、血縁造血幹細胞ドナー事前登録制、同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる 7 年間の情報蓄積は国際的にも評価されつつあるとともに、いままでともすれば忘れられがちであった血縁ドナーの権利擁護に関しても、他の臓器移植分野に先駆けて擁護システムが構築されつつある。この間、アジア 10 カ国間の移植登録（ABMTR）が開始されたことも特筆されよう。又、HLA 情報は C 座抗原を中心に更に深化し、非血縁骨髄移植におけるドナーと GVHD 予防法選択の指針となってきた。遺伝子多型と移植成績、DLI、HLA 不適合移植の可能性と限界、骨髄内骨髄移植等に関しては今尚研究途上であるが、それぞれに今年度も新しい知見が加わった。本報告書がこの分野に関わる多くの方々の明日からの活動の一助になれば幸いである。

平成 19 年 9 月
主任研究者 記

《 目 次 》

I. 研究組織	3
II. 総括研究報告書	7
小寺良尚 主任研究者	
III. 分担研究報告書	
テーマI. <u>細胞治療とその適正運用</u>	
1. 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	35
小寺良尚	
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	43
鈴木律朗	
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	47
岡本真一郎	
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	54
原田実根	
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	58
一戸辰夫	
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	64
森尾友宏	
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	72
赤塚美樹	
8. 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	76
池原進	
テーマII. <u>造血幹細胞移植とその組織適合性抗原</u>	
1. 造血幹細胞移植における組織適合性抗原の関与に関する研究	83
森島泰雄	
2. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究	90
笹月健彦	
3. ゲノムワイドな組織適合遺伝子の検索に関する研究	93
猪子英俊	
4. 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	96
屋部登志雄	
5. 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	100
村田誠	
6. 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	103
小川誠司	
テーマIII. <u>QOL</u>	
1. 小児移植患者のQOL評価法の確立と向上の研究	109
加藤俊一	
2. 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	114
秋山秀樹	

3. 小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究	116
土田昌広	
4. 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	119
鎌田 薫	
5. 成人移植患者の QOL 向上の研究	122
谷本光音	
6. 麻酔医学からの安全性に関する検討に関する研究	130
中尾康夫	

IV. 研究班会議発表者報告書

1. 平成 18 年度第一回研究班会議

2006 年 6 月 3 日(土)午前 10 時～午後 5 時 30 分 会場:名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

プログラム

主任研究者挨拶並びに報告

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

司会 一戸辰夫

1. 血縁造血幹細胞ドナーの安全性に関する検討	137
小寺良尚	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登録の一元化 —登録の方法と最新状況	139
鈴木律朗、熱田由子、吉見礼美	名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学寄附講座
3. Hemeostatic proliferation した T 細胞による急性移植片対宿主病誘導能の検討	141
前田嘉信、谷本光音	岡山大学医歯薬学総合研究科 第二内科
4. 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	143
大越 靖、長澤俊郎	筑波大学遺伝子細胞治療グループ
5. FK506 を GVHD 予防に用いた NIMA 相補的血縁者間移植 第 II 相臨床試験	145
一戸辰夫	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

司会 森尾友宏

6. マイナー抗原特異的 DLI のための新規抗原の同定	147
赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
7. 非自己 HLA を認識する T リンパ球クローン	148
村田 誠、寺倉精太郎	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
8. 造血幹細胞移植における V δ 1 陽性 γ δ T 細胞の役割	149
廣川 誠 ¹ 、藤島眞澄 ¹ 、藤島直仁 ¹ 、山下順助 ² 、澤田賢一 ¹	1) 秋田大学医学部内科学講座 血液・腎臓内科学分野 2) バイオサイエンス教育・研究センター
9. 難治性サイトメガロウイルスおよびアデノウイルスに対する活性化 CD4+DLI 輸注を試みた 6 例分	151
戸上勝仁、伊藤仁也	先端医療センター 再生医療診療科
10. 造血幹細胞移植後難治性感染症に対する CD4-DLI に関する臨床研究	153
森尾友宏	東京医科歯科大学 医学部 発達病態小児科学分野

II. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

司会 森島泰雄

11. HLA-DR1 座不一致非血縁者ドナーからの骨髄移植後にみられた急性 GVHD に伴う CD4 陽性リンパ球の増加	155
豊嶋崇徳、武石昭一郎、宮本敏浩、長藤宏司、竹中克斗、原田実根	
九州大学大学院 第一内科、遺伝子・細胞療法部	
12. 造血幹細胞移植関連遺伝子の探求	156
鬼塚真仁、東海大学 血液内科	
菊池智樹、札幌医科大学 病理学	
猪子英俊、東海大学 分子生命科学	
13. 移植合併症に関する全ゲノム関連解析	158
小川誠司、東京大学大学院医学系研究科 造血再生医療講座	
14. 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	161
川瀬孝和、松尾恵太郎、森島泰雄、組織適合性部会	
15. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究	162
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. NK 細胞受容体 KIR 遺伝子多型と非血縁者間造血細胞移植成績	163
屋部登志男、柏瀬貢一、平安恒幸、東京都赤十字血液センター	
松尾恵太郎、森島泰雄、愛知県がんセンター中央病院	
17. 造血幹細胞移植における液性抗体とサイトカイン遺伝子多型	164
丸屋悦子、特定非営利活動法人 HLA 研究所	

III. 新しい治療法の提案等

司会 宮村耕一

18. CMDP(中国骨髄バンク)の現状	166
佐治博夫、特定非営利活動法人 HLA 研究所	
19. 同種骨髄移植後に発症した甲状腺癌	168
森本 克、小池隆志、矢部普正、矢部みはる、清水崇史、徳田 裕	
渡辺 新、加藤俊一、東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学	
20. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 一臨床第 I/II 相試験	169
池亀和博、吉原 哲、小川啓恭、兵庫医科大学内科学講座 血液内科	
21. HLA 不適合移植後の難治性 GVHD に対する少量 ATG 治療 (案)	169
池亀和博、小川啓恭、兵庫医科大学 血液内科	
22. JSHCT と EBMT の Transplant activity の比較検討	171
吾郷浩厚、島根県立中央病院 血液腫瘍科	

IV. 患者ならびにドナーの QOL 向上

司会 加藤俊一

23. 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	173
秋山秀樹、都立駒込病院 血液内科	
24. 骨髄採取麻酔の現況	174
中尾康夫、沼澤理恵、札幌北楡病院 麻酔科	
笠井正晴、小林直樹、札幌北楡病院 内科	
25. 医療の質の計測: early stage leukemia の TRM at day100 は指標となり得るか	175
平岡 諦、大阪府立成人病センター 血液・化学療法科	
26. 小児同胞ドナーの権利擁護 ーガイドライン発表後 3 年目の実態調査ー	177
土田昌広、茨城県立こども病院 小児科	

2. 平成 18 年度第二回研究班会議

2007 年 1 月 27 日(土)午後 3 時 30 分～午後 6 時 会場:東京医科歯科大学湯島キャンパス 1号棟 9階特別講堂
28 日(日)午前 9 時半～13 時 30 分 同

プログラム

主任研究者挨拶並びに報告	181
小寺良尚	名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター

分担研究報告 (一日目・27日)

細胞治療とその適正運用 (前半・一日目)

(座長: 森尾友宏)

1. 血縁造血幹細胞ドナーの安全性	183
小寺良尚	名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
2. 血縁造血幹細胞ドナー保険の適格性基準と運用状況	188
鈴木律朗 ^① 、熱田由子 ^① 、吉見礼美 ^① 、小寺良尚 ^②	
	①名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理学講座 ②名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
3. 国内初のヒト灌流法 (Phase I Study) を実施して	191
池原 進	関西医科大学 第一病理学教室
4. WMDA Clinical WG の報告	193
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 血液内科
5. 同種造血幹細胞移植後の長期生存例の QOL	194
岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 血液内科

造血幹細胞移植と組織適合性抗原 (前半・一日目)

(座長: 森島泰雄)

6. 非血縁者間骨髄移植における不適合HLA型の組み合わせの意義	196
川瀬孝和 ^① 、柏瀬貢一 ^② 、松尾恵太郎 ^① 、森島泰雄 ^①	
	①愛知県がんセンター中央病院 ②東京都赤十字血液センター製剤部、検査部
7. 全ゲノム関連解析による移植合併症の遺伝的背景の探索	197
南谷泰仁、小川誠司	東京大学大学院医学研究科 造血再生医療講座
8. NK細胞受容体KIR遺伝子型と非血縁者間骨髄移植成績	199
屋部登志雄 ^① 、柏瀬貢一 ^① 、平安恒幸 ^① 、松尾恵太郎 ^② 、森島泰雄 ^②	
	①東京都赤十字血液センター 製剤部/検査部 ②愛知県がんセンター中央病院 疫学予防部/血液・細胞療法部
9. HLA DNA タイピングの意義に関する研究	201
山本 健 ^① 、笹月健彦 ^②	①九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門 ②国立国際医療センター
10. 造血幹細胞移植関連遺伝子の探求	202
鬼塚真仁、猪子英俊	東海大学医学部 分子生命医学

QOL (前半・一日目)

(座長: 加藤俊一)

11. 小児同胞ドナーの骨髄提供における臨床心理士の役割	204
稲沼邦夫、土田昌宏	茨城県立こども病院 臨床心理科/小児科

細胞治療とその適正運用 (後半・二日目)

(座長:一戸辰夫)

12. 造血幹細胞移植後難治性感染症に対する治性化 CD4-DLI 206
森尾友宏 東京医科歯科大学医学部附属病院 発達病態小児科学分野 細胞治療センター
13. マイナー抗原を標的とした免疫療法の臨床試験の今後 208
赤塚美樹 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
14. 同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の後方視的分析—JSHCT データを利用して— 209
長藤宏司、原田 実根 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学
- (座長:原田実根)
15. 非遺伝母 HLA 抗原(NIMA)相補的移植後の遅発性合併症に関する調査 211
一戸辰夫 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
16. 母児間移植を行った抗 HLA 抗体陽性慢性骨髄単球性白血病
—Flow PRA 法による抗 HLA 抗体の推移— 216
谷口享子、稲葉 亨、島崎千尋 京都府立医科大学 血液・腫瘍内科
17. FK506 を用いた非血縁者間骨髄移植における HLA 座アリル不一致の意義
～単一施設における検討 218
諫田淳也、一戸辰夫、石川隆之、内山 卓 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
18. 骨髄由来間葉系幹細胞により誘導される Bone Marrow Organ System の機能解析 220
三浦康生^①、一戸辰夫^② ①大阪赤十字病院 血液内科
②京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
- (座長:村田 誠)
19. MTHFR 遺伝子の多型が同種造血幹細胞移植の予後に与える影響 221
杉本恭子、村田 誠 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
20. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植臨床試験 (第 I 相試験) 223
池亀和博、小川啓恭 兵庫医科大学 血液内科
21. 血縁者間 HLA 不適合移植後の難治性 GVHD に対する少量 ATG 療法 224
池亀和博、小川啓恭 兵庫医科大学 血液内科

QOL (後半・二日目)

(座長:谷本光音)

22. 非血縁者間骨髄移植成績における血液型不適合の影響 225
木村文彦^①、元吉和夫^①、廣川 誠^②、秋山秀樹^③
①防衛医科大学 ②秋田大学医学部附属病院 第三内科
③東京都立駒込病院 血液内科
23. 小児造血幹細胞移植ドナーへの説明のための資料作成の試み 227
掛江直子^①、坂本なほ子^②、加藤俊一^③、渡辺 新^④
①国立成育医療センター ②順天堂大学医学部 公衆衛生学
③東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学 ④中通病総合院 小児科
24. 同種末梢血幹細胞ドナーが要するアフェレーシス回数の予測 229
難波寛子、谷本光音 岡山大学医歯学総合研究科 病態制御学
25. 骨髄採取量採取細胞数と採取時間麻酔時間に関して 230
中尾康夫 札幌北楡病院 麻酔科

V. 公開シンポジウム記録	235
VI. 研究班会議記録	239
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表	243
VIII. 資料	249

The 11th Congress of the Asiapacific Bone Marrow Ttansplantation.

October 27-29, 2006 Nagoya, Japan

I. 研究組織

「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

研 究 組 織

	氏 名	所 属
主任研究者	小寺良尚	名古屋第一赤十字病院 輸血部、造血細胞移植センター
分担研究者	鈴木律朗	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学
	岡本真一郎	慶應義塾大学医学部 血液内科
	原田実根	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学
	一戸辰夫	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科
	森尾友宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発達病態小児科学分野
	赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
	小川誠司	東京大学医学部附属病院 造血再生医療講座
	池原 進	関西医科大学 病理学第一講座
	森島泰雄	愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部
	笹月健彦	国立国際医療センター研究所
	猪子英俊	東海大学医学部 分子生命医学
	屋部登志雄	東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課
	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
	加藤俊一	東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学
	秋山秀樹	都立駒込病院 血液内科
	土田昌広	茨城県立こども病院 小児科
	鎌田 薫	早稲田大学大学院 法務研究科 民法学
	谷本光音	岡山大学医歯学総合研究科 病態制御科学
	中尾康夫	札幌北榆病院 麻酔科
研究協力者	赤座達也	日本赤十字社中央血液センター
	伊藤仁也	先端医療振興財団先端医療センター 再生医療研究部
	今村雅寛	北海道大学大学院医学研究科 病態制御学
	岩戸康治	広島赤十字・原爆病院 第四内科
	上田龍三	名古屋市立大学医学部 内科
	江崎幸治	藤田保健衛生大学 内科
	恵美宣彦	藤田保健衛生大学 血液内科

研究協力者	小川啓恭	兵庫医科大学 血液内科
	柏瀬貢一	東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課
	加藤剛二	名古屋第一赤十字病院 小児医療センター血液腫瘍科
	河 敬世	大阪府立母子保健総合医療センター 小児血液科
	小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科
	小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達医学
	佐尾 浩	名鉄病院 血液内科
	坂巻 壽	東京都立駒込病院 血液内科
	佐治博夫	特定非営利活動法人 HLA研究所
	塩原信太郎	金沢大学医学部附属病院 輸血部
	島崎千尋	京都府立医科大学 第二内科
	清水則夫	東京医科歯科大学難治疾患研究所 ウイルス感染学分野
	十字猛夫	日本赤十字社中央血液センター
	関根暉彬	株式会社リンフォテック
	谷口修一	国立公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科
	玉木茂久	山田赤十字病院 内科
	鬼塚真仁	東海大学医学部 分子生命医学
	濱口元洋	国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科
	平岡 諦	大阪府立成人病センター 第五内科
	古川達雄	新潟大学医学部附属病院 高密度無菌治療部
	政氏伸夫	市立函館病院 内科
	丸屋悦子	特定非営利活動法人 HLA研究所
	森下剛久	愛知県厚生農業協同組合連合会 昭和病院 内科
	山本 健	九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門
	吉田 喬	富山県立中央病院 内科
	吉田俊治	藤田保健衛生大学 感染症・リウマチ内科

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総括研究報告書

「骨髄、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」

主任研究者 小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長

研究要旨： アジア 10 カ国がアジア造血細胞移植登録機構（ABMTR）を発足させることを指導するとともに、初期の登録を開始した。北米造血細胞移植登録機構（CIBMTR）、欧州造血細胞移植登録機構（EBMTR）、ABMTR 共通の登録様式を定める作業を開始した。当研究班・日本造血細胞移植学会共同作業の結果から、造血幹細胞ドナーの安全性を高次元で担保する必要性が国際的にも認識された。これらはこの分野の Globalization に貢献すると考える。2）わが国の造血細胞移植症例登録一元化を完成させた。これにより各種造血幹細胞移植の正確な相互比較が可能になろう。3）中国骨髄バンクとの正式提携を指導した。4）血縁末梢血幹細胞ドナーの 5 年間に渡る急性期、6 年間にわたる中長期有害事象の結果をまとめた。5）HLA2 座以上不適合移植の結果は受容しうるものであることを示した。6）幹細胞ドナー由来活性化 CD4 細胞による移植後ウイルス感染症の治療経験、7）同じくマイナー抗原特異的 T 細胞による移植後再発白血病治療に対する治療経験は細胞治療のモデルを形成した。8）骨髄内骨髄移植法を国内でヒトにおいて実施し（自家移植）、生着が得られることを確認した。9）骨髄バンクドナー・レシピエントのペアリンパ球保存事業を継続し、HLA 遺伝子学的適合度と移植成績の相関につき解析を再開した。10）血縁ドナー全件事前登録制度を、日本造血細胞移植学会を母体として継続した。

分担研究者

小寺良尚（名古屋第一赤十字病院）

鈴木律朗（名古屋大学医学部）

岡本真一郎（慶應義塾大学医学部）

原田実根（九州大学大学院医学研究院）

一戸辰夫（京都大学大学院医学研究科）

森尾友宏（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）

赤塚美樹（愛知県がんセンター研究所）

小川誠司（東京大学医学部附属病院）

池原 進（関西医科大学）

森島泰雄（愛知県がんセンター中央病院）

笹月健彦（国立国際医療センター研究所）

猪子英俊（東海大学医学部）

屋部登志雄（東京都赤十字血液センター）

村田 誠（名古屋大学大学院医学系研究科）

加藤俊一（東海大学医学部）

秋山秀樹（都立駒込病院）

土田昌広（茨城県立こども病院）

鎌田 薫（早稲田大学大学院）

谷本光音（岡山大学医歯学総合研究科）

中尾康夫（札幌北楡病院）

A. 研究目的

骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植は難治血液病等に高い確立で治癒をもたらす現行医療であるが、現在のシステムによる供給率は需要の 50%を満たすに過ぎない。本研究はこれら潜在需要を充足し、移植成績とドナーの安全の更なる向上を目的とし、造血幹細胞移植医療の効率的な運用を、患者並びにドナーの登録システムを充実しつつ、又新しい移植法等を健保適用医療にしてゆぐために必要な臨床試験のあり方を具体的なテーマ毎に考え実践しつつ研究する。

B. 研究方法

分担研究課題ごとに以下の目的を設定した；1) 骨髄移植、末梢血幹細胞移植 (PBSCT)、臍帯血移植はそれぞれ特徴があるので、患者とドナーのニードに合わせた移植、採取法を適切に選ぶことにより、患者における供給率、ドナーにおける安全性を一層向上させる。2) 移植患者、ドナー登録システムを一元化することにより、我が国における造血細胞移植の動向をより正確に把握出来、施策に反映させる。3) 海外の患者・ドナー登録機構（北米：CIBMTR、欧州：EBMT、アジア：ABMTR）との連携を深め、国際登録機構創設の一翼を担う。4) 同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間に導入することにより幹細胞移植*採取法に選択肢を増やし、非血縁者間造血幹細胞採取・移植の効率を上げ、ドナー・患者の要望に応じた採取・移植法を選択出来るようにする。5) 母児間移植の実践により HLA のバリアを超えた血縁者間造血幹細胞移植を可能とし、全ての移植を必要とする患者に移植医療を供給できる体制を整える。6) ドナーの負担が少なく急性

白血病や難治感染症にも有用な細胞治療及び、7) 幹細胞と由来を等しくするリンパ球系細胞による癌等に対する細胞治療のモデルを形成する。8) 造血幹細胞移植後の多様な合併症を規定する責任遺伝子を解明し、移植成績の向上を図る。9) 骨髄内移植法の臨床応用によりドナーと患者の負担を質的に軽減させる。又、非血縁者間骨髄移植における患者・ドナー DNA 情報と移植成績との相関を検討することにより、10) 移植の成功、再発の抑制等に関わる組織適合性抗原を明らかにし、11) HLA DNA タイピングの意義を確立、12) マイナー組織適合抗原を支配する遺伝子のゲノムワイドな確定、13) マイナー抗原に対するエフェクターメカニズムと NK 細胞受容体の相関、14) サイトカイン遺伝子多形の影響の解明、により、移植成績の向上を図る。更に、15) これまで患者の救命を第一目的として発展してきた造血幹細胞移植医療において、患者とドナーの QOL に配慮した「より質の高い医療」を目指すための研究を行うことにより、造血幹細胞移植において医療の量から質への転換を図り、新しい造血幹細胞移植医療のあり方を提言する。

C. 研究結果

1) 造血幹細胞移植療法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を深めるため、平成 18 年度は特に海外との情報交換を活発に行い、造血幹細胞移植患者・ドナーに関わる国際基準策定に向けて作業を行った。即ちアジア 10 カ国（韓国、台湾、中国、香港、マレーシア、ベトナム、タイ、インド、パキスタン、イラン、日本）が一堂に会し、アジア造血細胞移植登録機構 (Asian BMT Registry : ABMTR) を発足させることを

指導するとともに、初期の登録を開始した。北米造血細胞移植登録機構（CIBMTR）、欧州造血細胞移植登録機構（EBMTR）と会合を複数回開き、ABMTR、CIBMTR、EBMTR 共通の登録様式を定める作業を開始した。当研究班・日本造血細胞移植学会共同作業の結果から、造血幹細胞ドナーの安全性を高次元で担保する必要性が国際的にも認識され、世界造血幹細胞ドナー協会・EBMTR 共同主催でドナーフォローアップに関わる国際会議が開かれたので参画した。2) 平成 18 年度には、新しく構築された造血細胞移植データ一元管理システムに基づく最初の患者登録が行われ、登録率は分散して行われていた過去の登録率を上回った。3) 稀な HLA 型のため国内骨髓・臍帯血バンクではドナーが得られない患者が、比較的効率にドナーを見出せる可能性のある中国骨髓バンクとの正式提携を指導した。4) 血縁末梢血幹細胞ドナーの 5 年間に渡る急性期有害事象の最終的なまとめ、中長期健康状態把握作業の継続、血縁骨髓・末梢血ドナー事前登録事業の継続を行い、その中から末梢血ドナーの白血病発症率は骨髓ドナーのそれと差が無いこと、末梢血幹細胞ドナーの急性期有害事象が一定の適格基準を設けることにより可能であることを示した。5) 母児間免疫寛容関係にあるドナーからの HLA2 座以上不適合移植臨床試験を継続するとともに、長期予後調査を開始した。6) 幹細胞ドナー由来活性化 CD4 細胞による移植後ウイルス感染症の治療に関する臨床試験、7) 同じく幹細胞ドナー由来マイナー抗原特異的 T 細胞による移植後再発白血病治療に関する臨床試験、を継続した。又この分野では新たなマイナー抗原を同定した 8) 骨髓内骨髓移植法をわが国で実施する第一

段階として自家骨髓内骨髓移植を実施、良好な結果を得た。9) 骨髓バンクドナー・レシピエントのペア検体（リンパ球）保存事業を再開し、HLA 遺伝子学的適合度（特に HLA-C 座抗原に関わる新しい情報を含め）と移植成績の相関につき解析を継続した。10) 血縁造血幹細胞ドナーの人権擁護・安全確保を確実なものとするための指針を、日本造血細胞移植学会との共同作業で定めた。先述の血縁造血幹細胞ドナー（骨髓・末梢血）事前登録・フォローアップ事業の提供一年目の調査より、ドナーの直截な意見を集約しえた。

D. 考察

1)、2) 及び 3) により各種造血細胞移植の移植種類別、施設間、国際間の比較が容易且つ正確に出来るようになるので、効率的且つ適正な造血細胞移植の実施が可能になり、本医療の医療効率向上を図ることが出来る。又、造血細胞移植症例のためのアジア規準・国際基準策定に参画することは本医療法が将来とも適正に発展する上での情報を得る上で重要である。4) により末梢血幹細胞提供に際しての安全性・危険性が明らかになり、それを広く情報開示してバンクドナーからの末梢血幹細胞移植に必要な基盤を構築する準備が略整った。5) は、HLA1 座不適合までの血縁者、HLA Class-II1 座不適合までの非血縁者、HLA 2 座不適合までの臍帯血という、現段階で移植可能な幹細胞ソースが得られない患者に対しても造血幹細胞移植の機会を与えるものであると考える。6)、は移植後難治感染症に対し比較的安価で治癒の確率が高い細胞治療を実際に提供しつつあり、7) と併せて移植後白血病再発に対しても有用な細胞治療のモデルを

提供している。8) は今尚実験的レベルにあるが、ドナーにおける骨髄灌流法による Mesenchymal Stem Cell をも含めた造血幹細胞採取とそれを患者骨髄内へ直接注入する移植法をセットにした新しい技術であり、幹細胞数の低減、GVHD の低減を図ることが出来ると期待されるわが国発の新知見であると考えられる。本法は9) は今までもバンクドナー選択に際して役立ってきた HLA 遺伝子レベル適合度に応じたドナー選択アルゴリズムを更に強化すると共に、C 座抗原適合性と KIR 活性化等、移植後再発や移植関連合併症のリスク予測を可能にする情報を提供しつつある。10) により、同種移植の根幹であるドナーの権利擁護・安全に対する規範が確立しつつある。

E. 結論

造血幹細胞移植の需要は大きく、幹細胞源の拡大、HLA 情報の深化、DLI の普及と進歩等によって成績が向上するに連れ、対象年齢、対象疾患が拡張すれば更にそれは増すものと考えられる。それらの需要を、ドナーの安全を担保しつつ効率良く満たしてゆくために今後とも総合的研究が必要である。

F. 健康危険情報

日本造血細胞移植学会との共同事業として行なわれている同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業並びに、血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業におけるドナーの比較的重篤な短期、中・長期有害事象は逐一同学会のホームページ上に開示されている(一般からもアクセス可能)。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inamoto Y, Oba T, Miyamura K, Terakura S, Tsujimura A, Kuwatsuka Y, Tokunaga M, Kasai M, Murata M, Naoe T, Kodera Y.: Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor. *International Journal of Hematology*. 83(4): 356-362. 2006.5
2. Kuwatsuka Y, Suzuki R, and Ichihashi R, Kodera Y.: Pseudo-Gaucher cells in light chain plasma cell myeloma. *American Journal of Hematology*. 81(6): 468-469. 2006.6
3. 辻村朱音、宮村耕一、鍛塚八千代、稲本賢弘、徳永正浩、大庭拓、寺倉精太郎、鈴木律朗、伊藤雅文、村瀬卓平、小寺良尚：再発時 cladribine と rituximab を含む救援療法が奏効したアジア変異型の血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 臨床血液 47(10):1387-1392. 2006.10
4. Inamoto Y, Nishida T, Suzuki R, Miyamura K, Sao H, Iida H, Naoe T, Maruyama F, Hirabayashi N, Hamaguchi M, Iseki T, Kami M, Yano K, Takeyama H, Morishita Y, Morishima Y, Kodera Y.: Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 39(1):25-30. 2007.1
5. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M; for the Japan Marrow Donor Program: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell

- leukemia virus- I -negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 13(1): 90-99. 2007.1
6. Morishima S, Akatsuka Y, Nawa A, Kondo E, Kiyono T, Torikai H, Nakanishi T, Ito Y, Tsujimura K, Iwata K, Ito K, Kodera Y, Morishima Y, Kuzushima K, Takahashi T.: Identification of an HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from human papillomavirus type-16 E6: The combined effects of bortezomib and interferon- γ on the presentation of a cryptic epitope. *Int J Cancer*. 120(3):594-604. 2007.2
 7. Oba T, Suzuki R, Miyamura K, Kodera Y.: Huge mass of cutaneous-type adult T-cell leukemia which responded to interferon gamma. *INTERNAL MEDICINE*. 46(3):147. 2007.2
 8. Inamoto Y, Kuwatsuka Y, Oba T, Terakura S, Sugimoto K, Tsujimura A, Takahashi T, Yasuda T, Miyamura K, Kodera Y. : Serologically HLA-DR-Mismatched Unrelated Donors Might Provide a Valuable Alternative in Allogeneic Transplantation: Experience from a Single Japanese Institution. *International journal of Hematology*. 85(2):163-169. 2007.2
 9. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Kagami Y, Kameoka J, Sakai C, Mukai H, Takenaka K, Yoshino T, Tsuzuki T, Sugimori H, Kawa K, Kodera Y, Oshimi K. and the NK-cell Tumor Study Group: Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant* 37 (4): 425-431. 2006
 10. Atsuta Y, Suzuki R, Yamamoto K, Terakura S, Iida H, Kohno A, Naoe T, Yano K, Wakita A, Taji H, Hamaguchi M, Kodera Y, Sao H, Morishima Y, Hamajima N. and Morishita Y.: Risk and prognostic factors for Japanese patients with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 37 (3): 289-96, 2006
 11. Iwata H, Matsuo K, Hara S, Takeuchi K, Aoyama T, Murashige N, Kanda Y, Mori S, Suzuki R, Tachibana S, Yamane M, Odawara M, Mutou Y. and Kami M.: Use of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies. *Cancer Sci* 97 (2): 133-138, 2006
 12. Asano N, Oshiro A, Matsuo K, Kagami Y, Ishida F, Suzuki R, Kinoshita T, Shimoyama Y, Tamaru J.I., Yoshino T, Kitamura K, Fukutani H, Morishima Y. and Nakamura S.: Prognostic significance of T-cell or cytotoxic phenotype in classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic study of 324 patients. *J Clin Oncol* 24 (28): 4626-4633, 2006
 13. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, Mori N, Yoshino T. and Nakamura S. on behalf of the refractory lymphoma study group in Japan: Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 109 (2): 478-485, 2007
 14. Narimatsu H, Ota Y, Kami M, Takeuchi K,

- Suzuki R., Matsuo K., Matsumura T., Yuji K., Kishi Y., Hamaki T., Sawada U., Miyata S., Sasaki T., Tobinai K., Kawabata M., Atsuta Y., Tanaka Y., Ueda R. and Nakamura S.: Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. *Ann Oncol* 18 (1): 122-128, 2007
15. Asano N., Suzuki R., Matsuo K., Kagami Y., Ishida F., Tamaru J.-I., Jin G.-S., Sato Y., Shimoyama Y., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Cytotoxic molecule expression is predictive of prognosis in Hodgkin's-like anaplastic large cell lymphoma. *Histopathol* 2007(in press)
16. Li C., Takino H., Eimoto T., Ishida T., Inagaki A., Ueda R., Suzuki R., Yoshino T., Nakagawa A., Nakamura S. and Inagaki H.: Prognostic significance of NPM-ALK fusion transcript overexpression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol* 2007 (in press)
17. Yamazaki R, Kuwana M, Mori T, Okazaki Y, Kawakami Y, Ikeda Y, Okamoto S.: Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38 (5): 377-384.
18. Uchino M, Ogawa Y, Kawai M, Shimada H, Kameyama K, Okamoto S, Dogru M, Tsubota K.: Ocular complications in a child with acute graft-versus-host disease following cord blood stem cell transplantation: therapeutic challenges. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84 (4): 545-548.
19. Mori T, Shimizu T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Ikeda Y, Okamoto S.: Varicella-zoster virus infection under administration of ganciclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 2006; 38 (3): 227-228.
20. Matsushita M, Yamazaki R, Ikeda H, Mori T, Sumimoto H, Fujita T, Okamoto S, Ikeda Y, Kawakami Y.: Possible involvement of allogeneic antigens recognized by donor-derived CD4+ cytotoxic T cells in selective GVL effects after stem cell transplantation of patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2006; 132 (1): 56-65.
21. Mori T, Aisa Y, Yokoyama A, Nakazato T, Yamazaki R, Shimizu T, Mihara A, Kato J, Watanabe R, Takayama N, Ikeda Y, Okamoto S.: Total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine as a conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome: a single-institute experience. *Bone Marrow Transplantation* 39: 217-221, 2007.
22. Yoshida I, Matsuo K, Teshima T, Hashimoto D, Tanimoto Y, Harada M, Tanimoto M: Transient respiratory disturbance by granulocyte-colony-stimulating factor administration in healthy donors of allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 46: 186-192, 2006

23. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyoma T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M: A phase I - II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 65; 508-514,2006
24. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y: Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol* 83;164-178,2006
25. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 108: 382-389, 2006
26. Kawano N, Shimoda K, Ishikawa F, Taketomi A, Yoshizumi T, Shimoda S, Yoshida S, Uozumi K, Shinsuke S, Maehara Y, Harada M: ATL development from an HTLV-I carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation* 82; 840-843, 2006
27. Tanimoto K, Sekifuchi N, Yokota Y, Kaneko A, Watanabe T, Maeshima AM, Matuno Y, Harada M, Tobinai K, Kobayashi Y: Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of primary ocular adnexal MALT lymphoma. *BMC Cancer* 6:249, 2006 (online journal)
28. 平安山知子、宮本敏浩、和泉賢一、沼田晃彦、亀崎健次郎、山崎聡、清島久美、宮本京子、橋本大吾、岩崎潤子、岩崎浩己、長藤宏司、原田実根、稲葉頌一、豊嶋崇徳、赤司浩一：血液型不適合移植での COBE Spectra を用いた骨髄濃縮法の検討、日本輸血細胞治療学会誌 52 : 693-697, 2007
29. Ken-ichi Matsuoka K, Tatsuo Ichinohe, Daigo Hashimoto, Shoji Asakura, Mitsune Tanimoto, Takanori Teshima. Fetal tolerance to maternal antigens improves the outcome of allogeneic bone marrow transplantation by CD4+CD25+ T-cell-dependent mechanism. *Blood* 2006;107:404-409.
30. Teshima T, Matsuoka K, Ichinohe T: Impact of fetal-maternal tolerance in hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2006;54:165-172.
31. Arimoto K, Kadowaki N, Ishikawa T, Ichinohe T, Uchiyama T. : FOXP3 expression in peripheral blood rapidly recovers and lacks correlation with the occurrence of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2007;85:154-62.
32. 一戸辰夫：HLA 不一致移植における NIMA 効果の意義。臨床血液。2006;47:618-625.
33. Watanabe S., Terashima K, Ohta S, Horibata S, Yajima M, Shiozawa Y, Dewan Md Z, Yu Z,

- Ito M, Morio T, Shimizu N, Honda M, and Yamamoto N. Hematopoietic Stem Cell-Engrafted NOD/SCID/ IL2R α null Mice Develop Human Lymphoid System and Induce Long-Lasting HIV-1 Infection with Specific Humoral Immune Responses. *Blood* 109(1): 212-28, 2007.
34. Ohnuma-Ishikawa K, Morio T, Yamada T, Sugawara Y, Ono M, Nagasawa M, Yasuda A, Morimoto C, Ohnuma K, Dang NH, Hosoi H, Verdin E, and Mizutani S. Knockdown of XAB2 enhances All-Trans Retinoic Acid-Induced Cellular Differentiation in All-Trans Retinoic Acid-Sensitive and -Resistant Cancer Cells. *Cancer Research*. 67(3):1019-29, 2007.
35. Koga SY, Kumaki S, Ichinohasama R, Munakata M, Haginoya K, Ohashi Y, Tanaka Y, Sakamoto O, Minegishi M, Morio T, Iinuma K, Tsuchiya S. The First Infant Case With Hepatosplenic gammadelta T-cell Lymphoma After Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)-like Exacerbation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 28:741-45, 2006.
36. Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Kaneko H, Kondo N, Tsuge I, Yachie A, Sakiyama Y, Iwata T, Bessho F, Ohishi T, Joh K, Imai K, Kogawa K, Shinohara M, Fujieda M, Wakiguchi H, Pasic S, Abinun M, Ochs HD, Renner ED, Jansson A, Belohradsky BH, Metin A, Shimizu N, Mizutani S, Miyawaki T, Nonoyama S, Karasuyama H. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*. 25: 745-55, 2006.
37. Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Yabe H, Nagatoshi Y, Kawa K, Tabuchi K, Tsuchida M, Miyawaki T, Kato S. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br. J. Haematol*. 135(3):362-66, 2006.
38. Nagasawa M, Isoda T, Itoh S, Kajiwara M, Morio T, Shimizu N, Ogawa K, Nagata K, Nakamura M, Mizutani S. Analysis of serum granulysin in patients with hematopoietic stem-cell transplantation: its usefulness as a marker of graft-versus-host reaction. *Am. J. Hematol*. 81: 340-8, 2006
39. Tsuji Y, Imai K, Kajiwara M, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D, Imai M, Ito S, Maeda H, Minegishi Y, Ohkawa H, Yata J, Sasaki N, Kogawa K, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S, Mizutani S. Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. *Bone Marrow Transplant*. 37: 469-77, 2006.
40. Sugita S, Shimizu N, Kawaguchi T, Akao N, Morio T, Mochizuki M. Identification of human herpesvirus 6 variant A in a patient with unilateral panuveitis. *Archives of Ophthalmology*, in press.
41. 森尾友宏：ヘルペスウイルス学 基礎・臨床研究の進歩 EBV 感染症の治療 *日本臨床* 64 (増刊 3) pp673-677, 2006
42. Torikai H, Akatsuka Y, Miyazaki M, et al. The human cathepsin H gene encodes two