

血液等によって感染症が発生しても、それは血液に本来的に内在する危険性であって社会的に広く認知されていることであり、かつ、製造過程で生じた欠陥ではなく原材料の特性であるから血液事業者等に製造物責任を課すのは妥当でないという意見もあるが、製造物責任法の立法過程における議論や、イシガキダイに含まれているシガテラ毒素による食中毒に罹患した顧客に対してアライを提供した割烹の製造物責任を認めた裁判例(東京地方裁判所平成14年12月13日判決・判例時報1805号14頁、東京高等裁判所平成17年1月26日判決・判例集未登載)などに照らしても、こうした主張が認められる可能性はほとんどない。

造血幹細胞移植など最新の医療においては、新薬が用いられることも少なくない。新規開発された医薬品の場合には予期せぬ有害作用が生ずることもあり、それがすべて製造物責任の対象になると、新薬開発が阻害されるおそれがある。こうした観点から、製造物責任法4条1号は、「当該製造物をその製造者等が引き渡した時における科学又は技術に関する知見によっては、当該製造物にその欠陥があることを認識することができなかつたこと」をもって製造物責任の免責事由としている(開発危険の抗弁)。この開発危険の抗弁が認められるのは、世界最高水準の科学的知見をもってしても予見不可能である場合のみであり、具体的な製造者が認識し、あるいは危険回避の具体的方策を採ることができたか否かは問題にならない(東京地方裁判所平成14年12月13日判決・前掲、東京地方裁判所平成15年3月20日判決・判例時報1846号62頁など参照。過去の例では、サリドマイド事件の最初の数例だけが適用対象になりえたであろうといわれている)。

### 3 医薬品副作用被害救済制度

医薬品・医療機器を適正に使用したにも拘わらず生じた副作用や輸血用血液製剤等一定の範囲の生物由来製剤による感染症によって、ドナーに疾病(入院を必要とする程度のもの)、障害(日常生活が

著しく制限される程度以上のもの)または死亡が生じたときは、その医薬品等の製造販売業者の損害賠償責任が明らかな場合や、適用を除外すべきものとして厚生労働大臣の指定する抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤等(ブスルファン、シクロスポリンなど115品目)の副作用による場合などを除いて、(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または生物由来製品感染等被害救済制度によって、医療費・医療手当・障害年金などの給付を受けることができる。

### 4 保険制度に期待される役割

上述したところから明らかなように、造血幹細胞のドナーについて何らかの健康被害が生じた場合、①それが医療関係者の過誤に基づくときには、医療機関または医療従事者個人の損害賠償責任が生じ、②医薬品・医療機器等の「欠陥」による場合は製造者等の製造物責任が生ずる。これらの場合には、損害賠償責任を負う者に十分な支払い能力がなければ、被害者の損害は補填されない。こうしたリスクを回避するためには、医師賠償責任保険やPL保険の制度を利用すべきことになる。これらは、直接的には損害賠償をすることによって生ずる加害者の損失を補填することを目的とするものであって、原則として、被害者から保険会社に対する直接の保険金支払請求権はない。

上記①②の責任が成立しないときであっても、③医薬品・血液製剤等を適正に使用したにも拘わらず副作用等が生じた場合には、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。

それ以外の場合であっても、ドナーに生じた損失を放置することは妥当でない。こうした場合にドナーの損害を補填するためには、ドナーを被保険者とする傷害保険・生命保険の契約を締結する等の措置をとるべきことになる(なお、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令14条は、治験の依頼をしようとする者に対し、被験者に生じた健康被害の補償のため、保険その他の必要な措置を講じておかなければならないものと規定する)。

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。

① 本邦において非血縁ドナーの末梢血幹細胞採取開始が検討されており安全かつ最小限の負担での採取が求められている。特に予定入院日数の延長はドナーに負担を強いるため、入院前にアフェレーシス回数が正確に予測できることは重要である。ドナー検診時の情報のみに基づいて必要回数が予測可能か否かを後方視的に検討したところ、採取回数との相関が認められたのはドナー・レシピエント体重差、ドナー性別、ドナー年齢の3因子であった。これらの因子によりレシピエント体重あたり  $2.0 \times 10^6$  個のCD34陽性細胞採取に要する予測アフェレーシス回数が2または3回以下であった場合、その的中率は各89%、86%であり有用と考えられた。② 骨髄非破壊的移植(RIST)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る。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新たな治療戦略が必要である。③ Allo-PBSCT後の予後因子としてGVHDコントロールは重要である。マウスモデルでの研究でGVHDの発症には、宿主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。またT細胞の増加に続くサイトカインの異常放出“サイトカインストーム”を抑えることがGVLを保ったGVHD抑制方法となりうることが示唆された。したがってGVHDのあらたな治療戦略として、サイトカインを標的とした薬物の開発は有望であると思われる。

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移植必要細胞数採取に必要なアフェレーシス回数の予測に関して、ドナー検診時の情報のみに基づいて検討した結果、②岡山大学血液・腫瘍内科における、主にPBSCを用いたReduced intensity stem cell transplantation: RIST)の成績、③Allo-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、の3項目に関して報告する。

① 本邦において非血縁ドナーの末梢血幹細胞採取開

始が検討されており安全かつ最小限の負担での採取が求められている。Allo-PBSC採取においては、移植に必要な細胞数が動員採取できないpoor mobilizationが一定の頻度で起こりうる。そこで移植必要細胞数採取に必要なアフェレーシス回数をドナー検診時の情報のみに基づいて予測が可能か否かを当科の採取例に関して後方視的に検討した

② 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が、適合血縁ドナーがない症例に対し、非血縁骨髄や臍帯血をもちいたRISTも広く行われるようになってきている。本研究では造血器腫瘍に対する自験例を検討した。

③ 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。

## B. 研究方法

①移植必要細胞数確保までに要するアフェレーシス回数をドナー検診時に得られる情報のみに基づいて予測が可能か否かを後方視的に検討した。当院において1995年3月より2006年8月までに、同種末梢血幹細胞採取を行ったドナー83名。ドナー検診時に得られる情報を用いて個別に Spearman の順位相関および Mann-Whitney の U 検定を行ったところ、採取回数との相関が認められたのはドナー・レシピエント体重差、ドナー性別、ドナー年齢の3因子であった。これらの変数を用いて、レシピエント体重あたり  $2.0 \times 10^6$  個の CD34 陽性細胞を確保できるまでに要したアフェレーシス回数を予測した。

② 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 17 例、及び急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群(RAEB 以降の進行期)計 24 例を解析した。

③ 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。我々は、これらの病態生理の解明のため以下の 4 点に関する研究を行った。

- 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。
- 2) 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。
- 3) また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。

4) さらに Lymphopenic condition 下において homeostatic proliferation した T 細胞 (HP T 細胞) に関して、マウス GVHD モデル (B6  $\rightarrow$  BALB/c) を使って、この HP T 細胞の GVHD 誘導能を検討した。

## C. 研究結果

① 重回帰分析の結果、性別は男性=0、女性=1 として、採取回数(y) =  $(-0.026 \times \text{体重差 Donor-Recipient}) + (0.020 \times \text{ドナー年齢}) + (0.562 \times \text{性別}) + 0.776$   $P = 0.0122$ ,  $R = 0.557$ , の計算式が得られた。予測回数が  $y < 1$ ,  $y < 2$ ,  $y < 3$  とした場合で実際に必要細胞数を 1、1~2 回、1~3 回で採取できた例は 33% (1/3 例)、89% (41/46 例)、86% (70/81 例) であった。これより、ドナー検診時に予測回数が 2 回ないし 3 回と算出された場合、それ以下のアフェレーシス回数で採取が完了する可能性はかなり高いものと予測され、採取負担に関してドナーへの説明の一助になると考えられた。

② 岡山大学 血液・腫瘍内科において、1999 年 1 月~2007 年 1 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 24 例を解析した。

1) 低悪性度リンパ腫では、FL 13 例、MCL 4 例で、年齢は 32-67 歳 (中央値 53 歳)、疾患状態は Sensitive relapse 12 例、Refractory relapse 4 例、primary refractory 1 例である。移植ソースは、血縁 PBSC が 6 例、血縁 BMT が 2 例、非血縁 BMT が 7 例、非血縁臍帯血 2 例。移植前処置法は、fludarabine(Flu)  $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day} \times 5$  日間と cyclophosphamide(CY)  $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{day} \times 2$  日間が 6 例 (CB の 2 例では TBI 2Gy を追加)、fludarabine(Flu)  $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{day} \times 6$  日間と busulfan(BU)  $4\text{mg}/\text{kg}/\text{day} \times 2$  日間が 11 例、GVHD 予防は CSP/sMTX が 14 例、CSP/MMF が 2 例、FK/sMTX が 1 例であった。FL の sensitive relapse の 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 grade III 以上が 12% (2/17 例) にみられた。また慢性 GVHD は全例 extensive type で 38% (5/13 例; 評価可能例中) にみられた。

CRを維持していたFL1例が遅発性の真菌感染症で死亡した。移植後5年のOSは70.0%であった(観察期間中央値27ヶ月)が、移植後CRが得られた10例中9例(1例は前述の遅発性の真菌感染症で死亡)およびPRが得られた5例中4例(1例はPDにて死亡)の計13例が寛解を維持したまま生存中である。

2) AMLおよびhigh risk MDSを解析した。AML 12例、ALL 3例、RAEB 6例、CMMoL 1例で、年齢は15-67歳(中央値55歳)、疾患状態は移植時寛解14例、非寛解8例である。移植ソースは、血縁PBSCが10例、血縁BMTが3例、非血縁BMTが5例、非血縁臍帯血5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8例(CB例ではTBI 2Gyを追加、またPBSCの2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8例、FLAGを基本としたものが5例、fludarabine(Flu)/L-PAM 1例である。GVHD 予防は CSP/sMTX が16例、CSP/mPDN が1例、CSP/MMF が3例(すべてCB例)、FK/sMTX が2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gardeⅢ以上が18%(4/22例)にみられ1例はTMAにて死亡した。移植時寛解例の1年OSは50.0%、2年OSは37.5%であるが、非寛解例の1年OSは34.3%、2年OSは0%であった。

3) 移植後のキメリズム解析(STR法)では、従来より前処置のレジメンや幹細胞ソースなどにより、リンパ球系または骨髄系に関して、生着までの時間差が指摘されていた。我々はRISTの前処置として代表的な二種である fludarabine/CY と fludarabine/BU において移植後早期のキメリズム動態を後方視的に検討した。fludarabine/CYでの13例と、fludarabine/BUの17例において、移植後day 14と28において、末梢血より分離したリンパ球系と骨髄系の細胞を用いて、short-tandem repeat(STR)による定量PCR法により検討した。Day14では骨髄系のキメリズムは、fludarabine/CY群で25.8%、fludarabine/BU群で68.1%であった(p=0.023)。一方、リンパ球(CD3)系では、fludarabine/CY群で71.4%、fludarabine/BU群で34.3%であった(p=0.024)。Day28で

も同様の結果が得られ、骨髄系のキメリズムは、fludarabine/CY群で72.0%、fludarabine/BU群で98.6%であった(p=0.002)、リンパ球(CD3)系では、fludarabine/CY群で94.5%、fludarabine/BU群で69.3%であった(p=0.006)。幹細胞ソースは、fludarabine/CY群でPBSC、fludarabine/BU群でBMが多くばらつきがみられたが、リンパ球系の生着は fludarabine/CY 群で速く、骨髄系は fludarabine/BU 群で有意に速いことが示された。

図1 低悪性度リンパ腫の overall survival 生存率 (%)

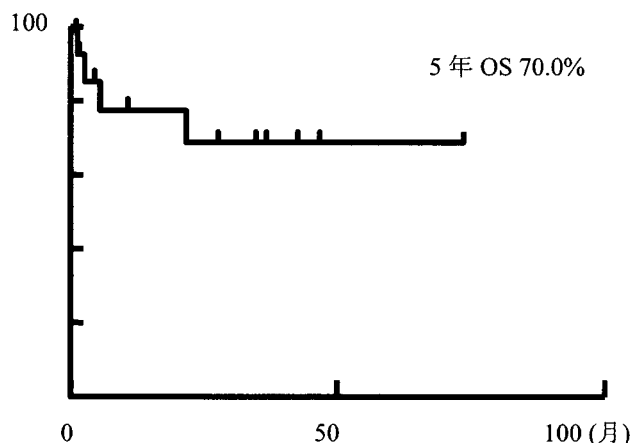
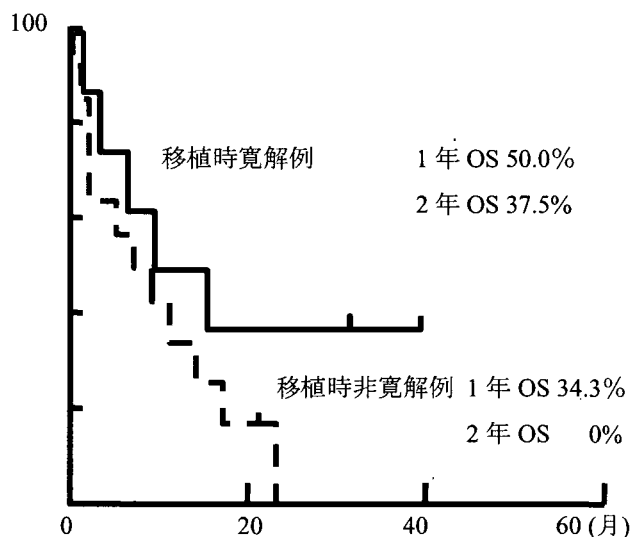


図2 AMLおよびMDSの overall survival 生存率 (%)



③ 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 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)。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。

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った場合、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ホスト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 に着目した。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いだし、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-g、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) が重要であることを明らかにした (Duffner; *J Immunol* 2004)。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合抗原 (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)。

4) Lymphopenic condition 下において homeostatic proliferation した T 細胞 (HP T 細胞) は、naïve T 細胞に比較し、よりエフェクター作用が強力で高い抗腫瘍効果を持つ。急性 GVHD の発症においては、ドナー T 細胞がその主なエフェクター細胞であるが、我々はマウス GVHD モデル (B6  $\rightarrow$  BALB/c) を使って、この HP T 細胞の GVHD 誘導能を検討した。その結果、HP T 細胞は naïve T 細胞に比較し、GVHD による致死率、組織障害、血中サイトカイン誘導能のいずれも低かった。HP T 細胞は CD44<sup>hi</sup> の “memory” phenotype を示したが、CD44<sup>hi</sup> CD3 T 細胞は CD44<sup>low</sup> CD3 T 細胞に比べ GVHD 誘導能が低かった。また、HP T 細胞による低い GVHD 誘導能は CD25 陽性細胞を除去しても変化しないことから regulatory T cell の効果ではないと考えられた (Maeda; *Exp Hematol* 2007)。

#### D. 考察

① 今回の後方視的検討により採取回数を推定することが可能となり、ドナーへの説明や、レシピエントの治療計画、また複数のドナー候補があった場合のドナ

一選定にも参考になると思われた。G-CSF に対する反応性の個体差が考慮されていない点や、小児に対する有用性についてはさらに検討を要する。

② 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、生着後のキメリズムは、移植後 28 日以内に骨髓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。また前処置別では、幹細胞ソースに関して、fludarabine/CY 群で PBSC、fludarabine/BU 群で BM が多いばらつきがみられたが、リンパ球系の生着は fludarabine/CY 群で速く、骨髓系は fludarabine/BU 群で速いことが有意差をもって示された。

RIST の有効性に関して、低悪性度リンパ腫では、移植後 5 年の OS は 70.0%であり（観察期間中央値 27 ヶ月）が、移植後 CR が得られた 10 例中 9 例（1 例は遅発性の真菌感染症で死亡）および PR が得られた 5 例中 4 例（1 例は PD にて死亡）の計 13 例が寛解を維持したまま生存中であることは特記すべきと思われ、長期にわたる GVL 効果が示唆された。一方 AML/MDS(RAEB)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。今回 RIST の対象となった症例の多くが disease status および全身状態ともに high risk であったことも影響していると思われた。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(RAEB)にはあらたなアプローチの追加が必要と思われた。RIST においても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。

③ 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。ホスト APC を除去することによって GVHD 抑制を目指すことは GVL 効果をも低下することが予想される一方、T 細胞の増加に続くサイトカインの異常放出“サイトカインストーム”を抑えることが GVL を保った GVHD 抑制方法となりうることが示唆された。このよう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、障害臓器や重症度における具体的な濃度や役割の追求が必要である。

GHVD のあらたな治療戦略として、サイトカインを標的とした薬物の開発は有望であると思われ、現在 histone deacetylase inhibitor である suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA)などの薬剤の研究が行われている。

#### E. 結論

① Allo-PBSC ドナー検診時に判明するドナー・レシピエント体重差、ドナー性別、ドナー年齢の 3 因子を用いて、移植可能な CD34 陽性細胞数採取に必要なアフレーシス回数予測が高率に可能であった。

② 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、生着に関してはリンパ球のキメリズムは移植後早期に、リンパ球系または骨髓球系においてほぼドナー型が達成されたが、前処置や幹細胞ソースの種類により異なる可能性がある。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、良好な予後に寄与する治療法と考えられたが、AML/MDS(RAEB)において移植時非寛解例の予後は不良であり新たな治療戦略を加えることが必要である。

③ GHVD のあらたな治療戦略として、サイトカインを標的とした薬物の開発は重要である。

#### F. 健康危険情報など

なし。

#### 【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。

#### 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 T1 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10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、平本章夫、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に関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。

## 骨髄採取麻酔の現況

札幌北榆病院

札幌北榆病院 麻酔科 中尾康夫、沼澤理絵

内科 笠井正晴、小林直樹

札幌北榆病院での骨髄採取麻酔時の現況を調べ採取時の問題点を検討した。

### 対象及び方法

札幌北榆病院麻酔科が開設された平成 5 年から現在までの骨髄採取症例を血縁・非血縁で分類し検討した。さらに平成 16 年 1 月以降に札幌施行された骨髄採取術 70 例の中で、体重 40 kg 以上のレシピエントに対する骨髄採取 50 症例を対象にし、骨髄採取量・採取細胞数及び、それに要した採取時間・麻酔時間を検討した。

### 結果

血縁・非血縁で採取時間・採取量に差は認められなかった。非血縁に比べ血縁ではドナー年齢層が広い。非血縁ドナー高齢者では軽い合併症の既往が認められた。血縁では、採取前から貧血の認められているドナーがいた。(若年女性)血縁でも非血縁でも採取直後に Hb 9g/dl の貧血の認められたドナーがいた。(表 1、図 1)

初回骨髄採取骨髄有核細胞数に比べ、200ml 採取時の有核細胞濃度は最終骨髄採取濃度と良く相関した。(図 2、図 3) 最終骨髄採取細胞数・採取量と採取時間・麻酔時間の間には有意な関係は認められなかった。(図 4)

### まとめ

非血縁骨髄採取では、骨髄バンクのドナー適格性基準・骨髄採取マニュアルに則った採取が行われている。血縁・自己骨髄採取では非血縁採取に比べ、適格性及び採取基準が施設に依存するため、安全に対する十分な配慮が必要と考えられた。初回骨髄採取骨髄有核細胞数に比べ、200ml 採取時の有核細胞濃度は最終有核細胞濃度を推定するのに有用である。

表1 札幌北楡病院骨髓採取症例

	血縁・自己	非血縁
• 人数	96	170
• ドナー年齢 (才)	36.7±14.2	34.9±7.2
• 麻酔時間 (分)	102±34	108±24
• 採取時間 (分)	58±32	66±25

図1 骨髓採取ドナーの年齢分布

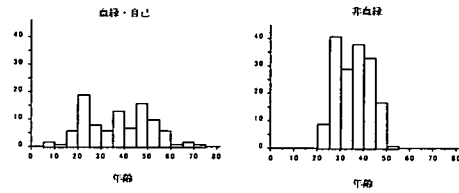


図2 最終採取骨髓液細胞濃度と  
初期採取骨髓細胞濃度

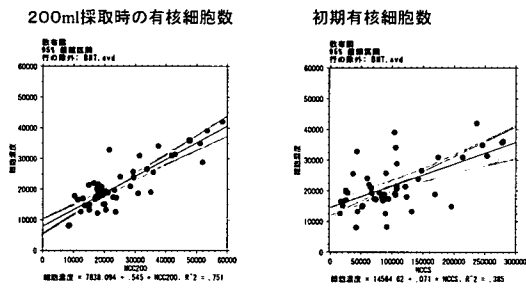


図3 初期細胞濃度と最終骨髓採取量・細胞数

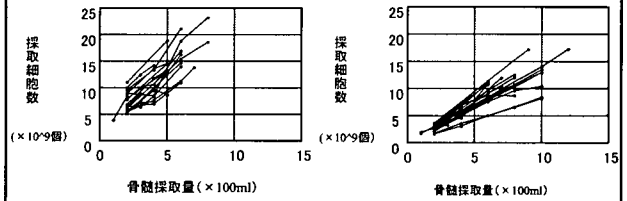
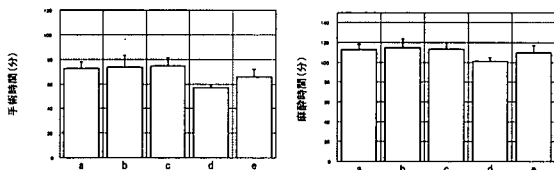


図4 手術時間・麻酔時間



#### IV. 研究班会議発表者報告文書

第一回研究班会議：平成18年6月3日

第二回研究班会議：平成19年1月27日（一日目）

平成19年1月28日（二日目）

(再掲)

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  
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

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
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 $\delta$ 1 陽性  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の役割 ..... 149  
廣川 誠<sup>1</sup>、藤島眞澄<sup>1</sup>、藤島直仁<sup>1</sup>、山下順助<sup>2</sup>、澤田賢一<sup>1</sup>  
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 ..... 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

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	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	158
14. JM DP を介した非血縁者間造血幹細胞移植における HLA 遺伝子型ミスマッチの検討	川瀬孝和、松尾恵太郎、森島泰雄	組織適合性部会	161
15. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究	山本 健 笹月健彦	九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門 国立国際医療センター研究所	162
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	屋部登志男、柏瀬貢一、平安恒幸 松尾恵太郎、森島泰雄	東京都赤十字血液センター 愛知県がんセンター中央病院	163
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	丸屋悦子	HLA 研究所	164

### III. 新しい治療法の提案等

18. CMDP(中国骨髓バンク)の現状	佐治博夫	HLA 研究所	166
19. 同種骨髄移植後に発症した甲状腺癌	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	168
20. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 —臨床第 I/II 相試験	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	169
21. HLA 不適合移植後の難治性 GVHD に対する少量 ATG 治療 (案)	池亀和博、小川啓恭	兵庫医科大学 血液内科	169
22. JSHCT と EBMT の Transplant activity の比較検討	吾郷浩厚	島根県立中央病院 血液腫瘍科	171

### IV. 患者ならびにドナーの QOL 向上

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

平成18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

### 血縁造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  
中長期中間報告並びに血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業の  
中間報告 —

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  
2006 6 2-3 名古屋

### 長期フォローアップ調査 年度別総回収数

平成12年度	調査票発送数	: 2,517
	調査票回収数	: 1,290
	参加中止連絡書回収数	: 159
平成13年度	調査票発送数	: 1,980
	調査票回収数	: 1,108
	参加中止連絡書回収数	: 119
平成14年度	調査票発送数	: 1,701
	調査票回収数	: 967
	参加中止連絡書回収数	: 113
平成15年度	調査票発送数	: 955
	調査票回収数	: 541
	参加中止連絡書回収数	: 66
平成16年度	調査票発送数	: 425
	調査票回収数	: 244
	参加中止連絡書回収数	: 23

2007/11/14

(平成18年4月30日現在)

### 年次健診状況

2000年4月～2006年3月の6年間に提供したドナーの内、  
同意を得て年次健診を実施した件数:  
4,150 件(1,653人)

#### 年次健診実施率

件数宛:  $4,150 / 683 \times 5 + 717 \times 4 + 779 \times 3 + 604 \times 2 + 479$   
= 40.3%

人数宛:  $1,653 / 683 + 714 + 779 + 642 + 479$   
= 50.1%

### 年次健診結果(2001,4～2005,3, 既提出分) (1,370人, 複数の事象があった人では主たるものを採用)

A. 健康上の問題なし: 1,021 (75.6%)

B. 何らかの健康上の問題あり: 348 (25.4%)

1. 提供前からあり:	97 (7.0%)
2. 提供後発生し3, 以外のもの:	132 (9.6%)
1) 明らかに一過性:	45 (3.3%)
2) 事故:	4 (0.3%)
3) 妊娠:	11 (0.8%)
4) 高血圧, 糖尿病, 他:	21 (1.5%)
5) 手術, 精神神経疾患:	51 (3.7%)
3. 提供後発生し2 以外のもの:	119 (8.7%)
1) 非悪性腫瘍:	110 (8.1%)
2) 非血液系悪性腫瘍:	8 (0.5%)
3) 血液系悪性腫瘍:	1 (0.07%)

### 比較的重篤な中長期有害事象率 (既提出分)

$28 / 1,370 \text{ persons} = 2.0\%$

年次健診で明らかになった中長期有害事象の内、  
比較的重篤と採取チーム又は学会ドナー登録センター  
で判定されたもの。全て前表のB-3に属した。

### 中長期有害事象の内訳 (既提出分)

#### 血液学的悪性腫瘍:

急性骨髄性白血病 (1)

#### その他の悪性腫瘍:

乳がん (4), 胃がん (1), 子宮がん (1),  
脳腫瘍 (1), 咽頭癌 (1)

#### 非腫瘍性疾患: 甲状腺機能異常 (6), 子宮筋腫 (3),

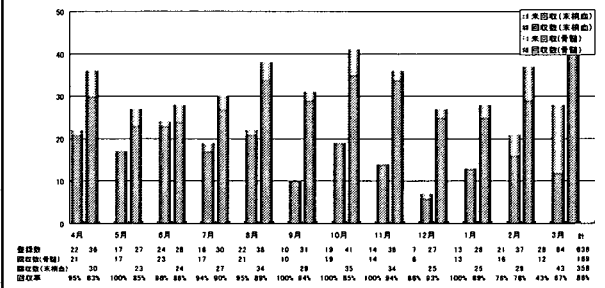
慢性関節リウマチ (2), 脳梗塞 (2),  
くも膜下出血 (1), 白内障 (1), 眼底出血 (1),  
アトピー性皮膚炎 (1), 葡萄膜炎 (1), 気管支喘息 (1)

血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業  
2005.4~  
登録状況

● 総登録数(骨髄/末梢血幹細胞)  
705 例 (242例/463例)

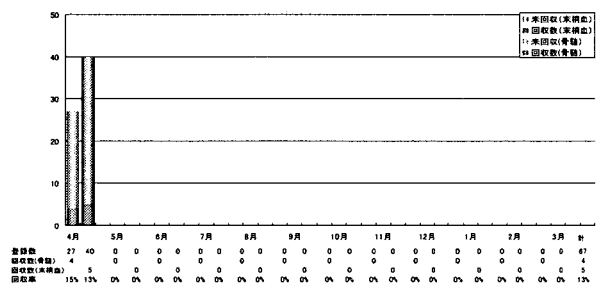
(平成18年4月30日現在)

登録数および造血幹細胞採取報告書回収数(骨髄・末梢血 別)  
(平成17年度)



(平成18年4月30日現在)

登録数および造血幹細胞採取報告書回収数(骨髄・末梢血 別)  
(平成18年度)



(平成18年4月30日現在)

ドナー団体傷害保険加入状況

● 総保険加入者数※

3月 36名 骨髄ドナー : 10名  
末梢血幹細胞ドナー : 26名 (不適格者2名)

4月 32名 骨髄ドナー : 12名 (不適格者1名)  
末梢血幹細胞ドナー : 20名 (不適格者1名)

※ただし、該当月に保険料を支払い、保険期間が開始したものを対象とする。

(平成18年4月30日現在)

考案 (1)

考察(3)

同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の“健康ドナーに後年、白血病等を発症させるかもしれない”という懸念は、本研究の結果ほぼ否定されたと考えられる (このことは、採取に用いられるG-CSFの開発過程においても否定されていること、白血病以外の患者において化学療法後等にG-CSFを用いた場合でも、それら患者に白血病が有意差をもって多発したという事実が無いこと、によっても支持されるものである)。同種末梢血幹細胞採取の問題点はむしろ“もっと足元”即ち採取中又は採取直後に存在していたのであり、海外では恐らくそれに関連すると思われる死亡事例も出ているのが現実であるが、採取を全件事前登録とし、ドナーの適格基準を設けてそれを遵守することにより、それらは回避可能であると思われる。

考案 (2)

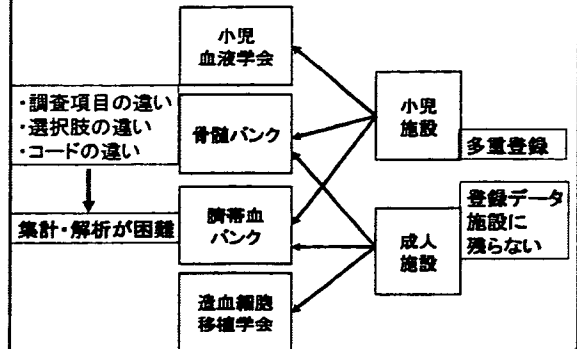
提供の事前登録制並びに長期フォローアップシステムは採取チームにドナーの安全に対する自覚を新たにさせ、ドナーに発生する有害事象を正確に把握して、それに対する早期対策を可能にするものであり、同種造血幹細胞ドナー全て(骨髄、末梢血)を対象とする現行のシステムは意義あるものと考えられる。



## 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

名古屋大学医学部  
 造血細胞移植情報管理学寄附講座  
 鈴木律朗、熱田由子、吉見礼美

## これまでの造血細胞移植登録システム



## 2006～ 造血細胞移植データ一元化

- 2005年に移植した患者データから
- 2006. 7月に初回「本登録」

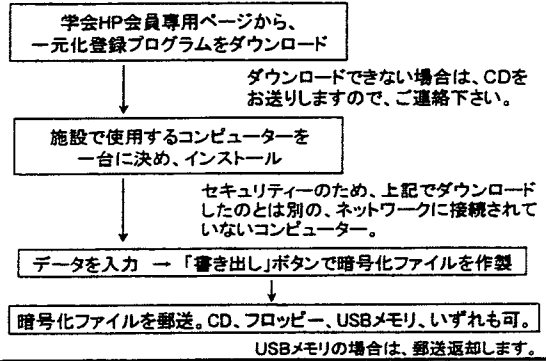
- > 施設内における症例管理(実名管理)
- > 入力→registryへ一括登録(匿名化・暗号化)
- > 他のソフトでのデータ利用(CSV形式での出力)

### 用語の変更

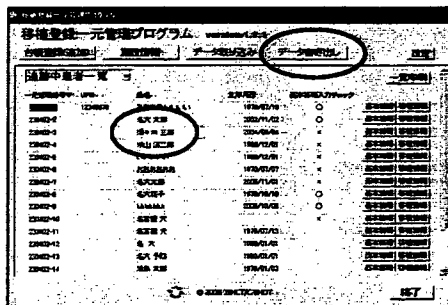
一次登録 → 台帳登録  
 本登録 → 本登録 (変更なし)

全国データ集計事務局 → データセンター  
 (学会事務局とまぎらわしいため)

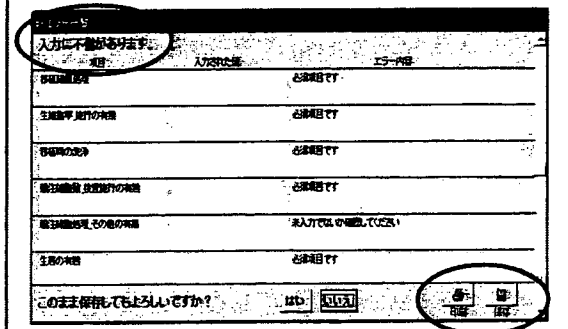
## 移植データ登録の手順



- 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

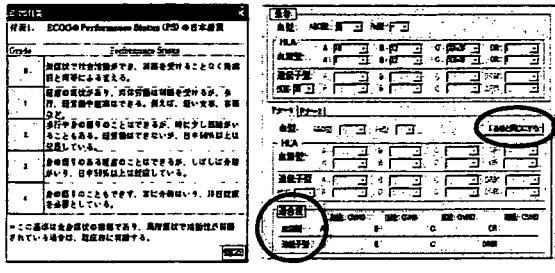


## 利便性

### > 入力支援機能

定義を見ながら入力

HLAの自動マッチング



## バージョンアップ (1)

Ver. 1.0.1 (2006年4月)

移植日が "Day 0" でなく "Day 1" となって  
しまう点を修正。

予定していなかった緊急改訂

## バージョンアップ (2)

Ver. 1.1 (2006年7月 予定)

- 1症例のデータの出力機能を追加。  
- 臍帯血バンクデータ提出用 -
- データの暗号化、パスワードによるアクセス制限機能の追加。  
- 施設内のセキュリティ向上目的 -
- 移植症例毎に担当医師名の記入欄を追加。  
- 評議員資格の審査に対応 -  
- 将来的には専門医の認定にも対応 -

## その他の要望

- > Mac版はあるのか? → 今のところありません。
- 紙の登録票はあるのか? → 作製しました。(A4 62ページ)  
ご要望があれば郵送します。
- > 過去のデータを変換してほしい。  
自分たちのデータベースから、データを取り込みたい。  
→ 次回バージョンアップ(今年度中)で対応予定。  
データ変換は、成人血縁(学会)データのみ。
- > グループ独自の項目を、データベースにつけ加えたい。
- > ネットワーク対応は? → 今後、検討予定。

## 今後のために

- ご意見・ご感想をお寄せ下さい。
- 時間がかかる場合もありますが、必要なことは対応を考えて行きます。
- 情報は、造血細胞移植学会HPに随時掲載して行きます。適宜ご覧ください。

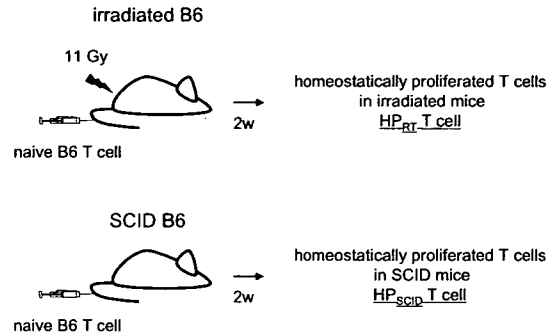
## 謝 辞

- |                  |             |
|------------------|-------------|
| 日本造血細胞移植学会       | 骨髓移植推進財団    |
| データ管理委員会WG       | > 小瀬美加      |
| > 名古屋第一赤十字病院     | 小寺良尚        |
|                  | 加藤剛二        |
| > 茨城県立こども病院      | 土田昌宏        |
| > 東海大学医学部        | 加藤俊一        |
| > 愛知県がんセンター      | 森島泰雄        |
|                  | 山本一仁        |
| > 神奈川県立こども医療センター | 気賀沢寿        |
|                  | 田淵 健        |
| > 名古屋大学予防医学      | 浜島信之        |
|                  | > 武井美樹      |
|                  | NPO血液疾患臨床研究 |
|                  | サポートセンター    |
|                  | > 坪井秀樹      |
|                  | > 黒川智二      |
|                  | > 倉田美穂      |
|                  | > 天野星子      |
|                  | > 藤井智子      |
|                  | > 伊藤千佳      |

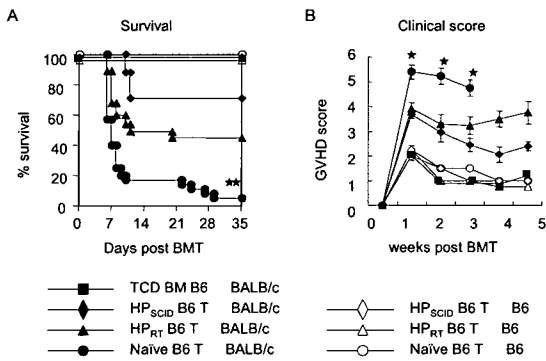
Homeostatic ProliferationしたT細胞による  
急性移植片対宿主病誘導能の検討

岡山大学医学総合研究科 血液・腫瘍内科  
前田嘉信

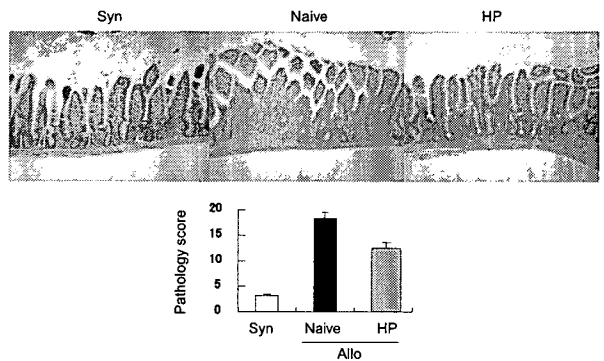
Homeostatic proliferation (HP) under lymphopenic conditions



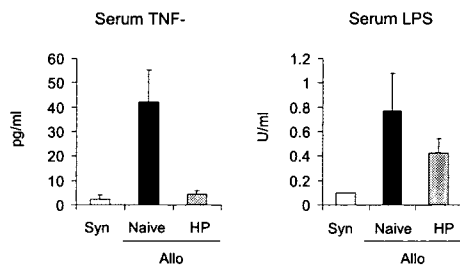
Allogeneic recipients of homeostatically proliferated donor T cells show less acute GVHD; survival and clinical GVHD score



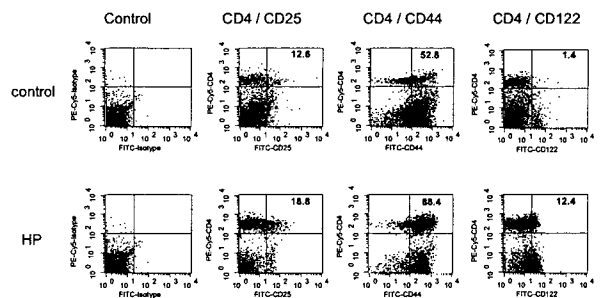
Allogeneic recipients of homeostatically proliferated donor T cells show less acute GVHD; pathological analysis



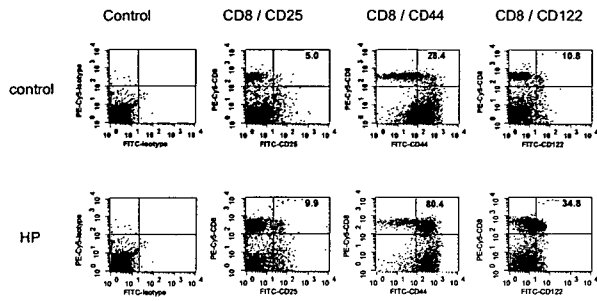
Allogeneic recipients of homeostatically proliferated donor T cells show less acute GVHD; serum cytokine



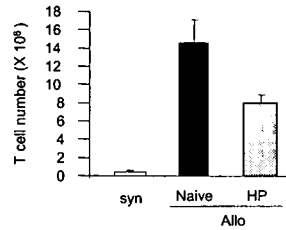
Naïve T cells undergoing homeostasis driven proliferation acquire a memory phenotype



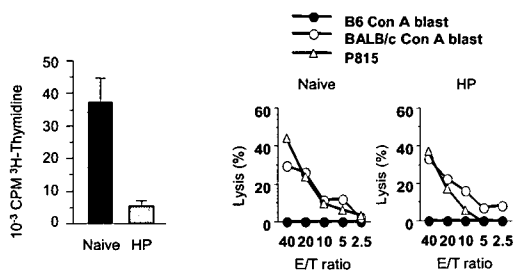
Naive T cells undergoing homeostasis driven proliferation acquire a memory phenotype



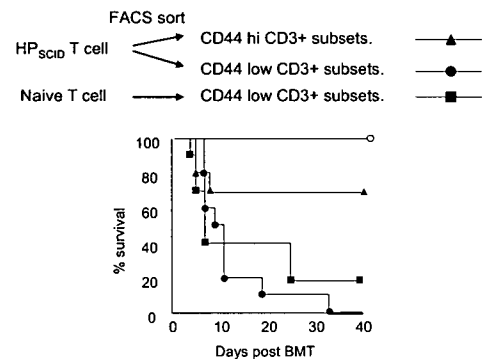
Allogeneic recipients of homeostatically proliferated donor T cells show less acute GVHD; donor T cell expansion



T cell expansion and cytotoxicity

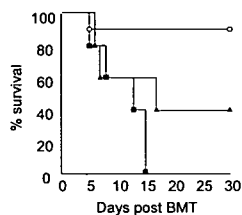


Reduction in GVHD was due to an increase in CD44hi "memory" phenotype T cells and not CD4+CD25+ regulatory T cells



Reduction in GVHD was due to an increase in CD44hi "memory" phenotype T cells and not CD4+CD25+ regulatory T cells

- Depletion of CD25+ cells from HP<sub>scid</sub> B6 T B6
- ▲ Depletion of CD25+ cells from HP<sub>scid</sub> B6 T BALB/c
- Naive B6 T BALB/c



Conclusions

- HP of donor T cells under inflammatory or non-inflammatory lymphopenic conditions, prior to allogeneic BMT, reduces their ability to induce GVHD as determined by survival, clinical, pathologic and biochemical parameters.
- T cells that have undergone homeostasis driven proliferation demonstrated greater expression of 'memory' markers.
- The reduction in GVHD caused by HP of donor T is due to an increase in the numbers of CD44 hi 'memory' type T cells and not because of the increased numbers of CD4+CD25+ T cells.