

厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業

Health and Labour Sciences Research Grants,  
Research on, 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 19 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 19 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 19 年度も継続した。そして最終年を迎えた今、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高登録率を更新しつつ我が国における造血細胞移植の最も信頼できるエビデンスを提供し、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 8 年間の情報蓄積は国際的にも評価され、非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に必要な基盤を形成した。

又、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、その擁護システムが構築されつつある。この間、アジア 12 カ国間の移植登録（ABMTR）が開始され、CIBMTR、EBMT とともに造血細胞移植症例世界登録機構（WBMT）が構築されようとしている。

又、HLA 情報は C 座抗原と KIR 情報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 予防法選択のアルゴリズムを策定した。遺伝子多型と移植成績、体外活性化 CD4 細胞による DLI、母児間免疫寛容に基づく HLA 不適合移植の可能性と限界、骨髄内造血幹細胞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り、中でも臍帯血を用いた骨髄内移植の成功は特筆されよう。

平成 20 年度から本研究班はそのテーマを維持、拡張しつつ 4 研究班に引き継がれたが、本研究班で求め続けたテーマが大きく実を結ぶことを期待し、本報告書がその一助になれば幸いと考える次第である。

平成 20 年 7 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	41
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	50
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	56
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	62
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	67
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	76
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	84
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	89
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	95
森島泰雄	
2. HLA-DNA タイピングの意義に関する研究	95
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	102
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	105
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	109
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	114
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	121
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	125
秋山秀樹	

3. 小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究	127
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	
鎌田 薫	
5. 成人移植患者の QOL 向上の研究	129
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	
中尾康夫	

#### IV. 研究会議発表者報告書

##### 1. 平成 19 年度第一回研究会議

期日:2007年6月23日(土)午前10時~午後5時30分

会場:名古屋第一赤十字病院 東棟 内ヶ島講堂

##### プログラム

厚生労働省挨拶 丹藤昌治	厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室
主任研究者挨拶並びに報告	141
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

##### QOL

( 座長:谷本光音 )

1. 造血幹細胞移植後の長期生存者における radiation induced cavernous hemangioma (RICH)	143
小池隆志 森本 克 清水崇史 矢部普正 矢部みはる 柳町徳春 加藤俊一	
東海大学医学部	
2. 骨髄採取における希釈液についての検討	145
奥山美樹 秋山秀樹	
東京都立駒込病院 血液内科	
(財)骨髄移植推進財団ドナー安全委員会	
3. 小児造血幹細胞ドナーの権利擁護と QOL の向上に関する研究	
—海外での取り組みとの連携をめざして	147
土田昌宏	茨城県立こども病院 小児科
4. 骨髄バンク骨髄採取、採取前検診時 Hb から規定される骨髄採取量上限の再検討	149
中尾康夫 <sup>①</sup> 日野雅之 <sup>②</sup>	
①札幌北楡病院 麻酔科 ②大阪市立大学医学部 血液内科	
(財)骨髄移植推進財団ドナー安全委員会	

##### その他

5. 胸腺依存性の慢性GVHDマウスモデルについて	151
佐古田幸美 谷本光音	
岡山大学医歯薬学総合研究科 血液腫瘍内科	

##### 細胞治療とその適正運用

( 座長:森尾友宏 )

6. 非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に向けて — 日本造血細胞移植学会・当研究班の提言	153
小寺良尚	名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
7. 同種末梢血ドナーフォローアップ調査:短期調査の最終報告に向けて	155
山本一仁 川瀬孝和 松尾恵太郎 小寺良尚	日本造血細胞移植学会ドナー委員会

8. 造血細胞移植データ登録の一元化：TRUMP のバージョンアップと過去データ変換・取り込み	157
鈴木律朗、	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
9. 骨髄内骨髄移植とドナーリンパ球輸注法を用いた癌治療法の開発	161
池原 進	関西医科大学 病理学第一講座/癌治療センター
( 座長：一戸辰夫 )	
10. High-Dose Immune Suppressive Therapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis : Analysis of Reconstitution	162
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
11. 難治性感染症に対する CD4-DLI 臨床研究	166
森尾友宏	東京医科歯科大学大学院 発達病態小児科学分野 細胞治療センター
12. CD4 T細胞輸注療法の作用機序の検討	168
伊藤仁也	神戸先端医療センター研究所
13. 免疫療法の対象拡大のための新規マイナー抗原の同定状況	170
赤塚美樹	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
( 座長：宮村耕一 )	
14. NIMA 相補的血縁者間造血幹細胞移植後の遅発性合併症に関する調査	172
一戸辰夫、諫田淳也	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
15. 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 — 臨床第 I 相試験	174
吉原 哲、池亀和博 小川啓恭	兵庫医科大学 血液内科
16. 血縁者間 HLA 不適合移植における難治性 GVHD に対する少量 ATG 療法、臨床第 I / II 相試験	175
吉原 哲、小川啓恭	兵庫医科大学 血液内科
17. 血縁ハプロ一致移植にみられる GVL 効果について	176
高橋義行 矢カ崎博 濱 麻人 村松 西尾信博 小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科
18. 同種末梢血幹細胞提供ドナー由来の急性骨髄性白血病を発症した 1 例	181
尾関和貴、村田 誠	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

---

### 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

( 座長：森島泰雄 )	
19. 非血縁者間骨髄移植における HLA-C 適合の臨床的意義	182
森島泰雄 <sup>①</sup> 川瀬孝和 <sup>①</sup> 、	①愛知県がんセンター中央病院
山本 健 <sup>②</sup> 笹月健彦 <sup>③</sup>	②九州大学生態防御研究所 ③国立国際医療センター/ 組織適合性部会
20. 非血縁者間骨髄移植における不適合 HLA 型の組み合わせと aGVHD・GLL の関係	184
川瀬孝和 松尾恵太郎 森島泰雄	愛知県がんセンター
21. 全ゲノム関連解析を用いた移植合併症の解析	185
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
( 座長：小川誠司 )	
22. サイトカイン遺伝子多型およびNK 受容体遺伝子多型と非血縁者間骨髄移植成績	187
柏瀬貢一 <sup>①</sup> 、平安恒幸 <sup>①</sup>	①東京都赤十字血液センター 製剤部、検査部
松尾恵太郎 <sup>②</sup> 、川瀬孝和 <sup>②</sup> 、鬼塚真仁 <sup>③</sup> 佐治博夫 <sup>④</sup> 森島泰雄 <sup>②</sup>	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
	③東海大学医学部 分子生命医学 ④HLA 研究所
23. 造血幹細胞移植後合併症関連遺伝子の探求	189
鬼塚真仁、 猪子英俊	東海大学医学部 分子生命医学
24. 骨髄移植推進財団を介した、造血幹細胞移植ドナー・レシピエントの検体保存研究について	192
鬼塚真仁、 猪子英俊	東海大学医学部 分子生命医学

---

### 総合討論

( 座長：小寺良尚 )

---

## 2. 平成19年度第二回研究会議

期日:2008年1月26日(土)午後3時~午後5時30分

27日(日)午前9時~午後1時

会場:東京医科歯科大学湯島キャンパス 歯学部外来事務棟4階特別講堂

### 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 造血細胞移植センター

分担研究報告 一日目 (1月26日)

#### 細胞治療とその適正運用・一日目

( 座長:池原 進 )

1. マイナー抗原特異的 T 細胞による免疫療法のための臨床試験体制の確立と実施に関する研究 ..... 197  
赤塚美樹 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部
  2. 骨髄内骨髄移植の改良法 ..... 199  
池原 進 関西医科大学 病理学第一講座/癌治療センター
  3. 成人血液悪性疾患に対する減量強度前治療を用いた骨髄内臍帯血移植法の有効性に関する研究 ..... 200  
村田 誠、稲本賢弘 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
  4. 造血幹細胞移植後の活性化 CD4-DLI 療法 ..... 201  
森尾友宏 東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学
- ( 座長:森尾友宏 )
5. 慢性リンパ性白血病に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植後の細胞傷害性 T 細胞と抗腫瘍効果との関連 ..... 203  
西田徹也、村田 誠 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
  6. ハプロ一致移植におけるドナーNK 細胞輸注の開発 ..... 204  
高橋義行、谷ヶ崎博、小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学
  7. 非遺伝母 HLA 抗原 (NIMA) 相補的血縁者間造血幹細胞移植の長期治療成績 ..... 208  
一戸辰夫 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
  8. HLA 不適合移植 ..... 210  
吉原 哲<sup>1</sup>、池亀和博<sup>1</sup>、小川啓恭<sup>1</sup>、吉田 喬<sup>2</sup>  
1. 兵庫医科大学 血液内科  
2. 富山県立中央病院 内科
  9. NMDP をはじめとする海外 HSCT 情報 ..... 212  
岡本真一郎 慶應義塾大学医学部 血液内科

分担研究報告 二日目 (1月27日)

#### 細胞治療とその適正運用・二日目

( 座長:谷本光音 )

10. 非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に向けて—日本造血細胞移植学会・当研究班の提言—(続) ..... 214  
小寺良尚 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
11. 造血細胞移植データ登録の一元化:本年度の進捗状況と過去データの返還 ..... 216  
鈴木律朗 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
12. 移植後の MRD モニター方法の現状と開発状況 ..... 220  
宮村耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科
13. 自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植 ..... 222  
長藤宏司<sup>1</sup>、原田実根<sup>2</sup>  
1. 九州大学病院 血液・腫瘍内科  
2. 国立病院機構大牟田病院・九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

( 座長：宮村耕一 )

14. 慢性 GVHD における TH17 細胞の役割の検討 ..... 224  
前田嘉信、谷本光音 岡山大学医歯学総合研究科 血液・腫瘍内科
15. 造血幹細胞移植における鉄代謝と Hcpidin の動態 ..... 226  
諫田淳也<sup>1</sup>、水本智咲<sup>1</sup>、川端 浩<sup>1</sup>、一戸辰夫<sup>1</sup>、石川隆之<sup>1</sup>、土田秀行<sup>2</sup>、友杉直久<sup>2</sup>、内山 卓<sup>1</sup>  
1. 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学  
2. 金沢医科大学総合医学研究所 先進医療研究部門/腎機能治療学
16. 慢性 GVHD 発症に関連する遺伝子と遺伝子多型解析 ..... 228  
鬼塚真仁 猪子英俊 東海大学医学部 分子生命医学

---

### 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

( 座長：森島泰雄 )

17. 非血縁者間骨髄移植における不適合 HLA の組み合わせと GVL 効果の関係 ..... 230  
川瀬孝和<sup>1</sup>、山本 健<sup>2</sup>、笹月健彦<sup>3</sup>、森島泰雄<sup>1</sup>、  
1. 愛知県がんセンター 血液・細胞療法部  
2. 九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門  
3. 国立国際医療センター研究所
18. NK 細胞受容体 KIR 遺伝子型と非血縁者間骨髄移植成績 ..... 231  
屋部登志雄<sup>1</sup>、柏瀬貢一<sup>1</sup>、平安恒幸<sup>1</sup>、三好佳名子<sup>1</sup>、松尾恵太郎<sup>2</sup>、川瀬孝和<sup>2</sup>、森島泰雄<sup>2</sup>  
1. 東京都赤十字血液センター 技術部・研究一課/検査部  
2. 愛知県がんセンター 疫学予防部血液・細胞療法部
19. 全ゲノム関連解析による移植合併症の遺伝学的背景の検索 ..... 233  
南谷泰仁<sup>1</sup>、鬼塚真仁<sup>2</sup>、柏瀬貢一<sup>3</sup>、猪子英俊<sup>2</sup>、赤塚美樹<sup>4</sup>、佐治博夫<sup>5</sup>、森島泰雄<sup>5</sup>、  
小寺良尚<sup>5</sup>、小川誠司<sup>1</sup>  
1. 東京大学 21 世紀 COE プログラム
20. 同種造血幹細胞移植時の FK506 血中濃度におよぼす CYP3A5 遺伝子変型の解析 ..... 235  
小笠原正浩、小林直樹、笠井正晴 札幌北楡病院 血液内科

---

### QOL

( 座長：土田昌宏 )

21. 骨髄採取におけるヘパリン量について ..... 237  
秋山秀樹、日野雅之 骨髄移植推進財団ドナー安全委員会・都立駒込病院 血液内科
22. 採取有核細胞数に関わる事項の検討 (移植成績、ドナー健康、採取施設) ..... 239  
宮村耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科
23. 小児血縁ドナーの権利擁護に於けるチームアプローチ -総括- ..... 241  
土田昌宏 茨城県立こども病院 小児科
24. 骨髄バンク骨髄採取…自己血準備量と骨髄採量、採取後 Hb ..... 243  
中尾康夫 札幌北楡病院 麻酔科
25. 小児ドナー候補者への説明資料 ..... 245  
渡辺 新<sup>1</sup>、掛江直子<sup>2</sup>、坂本なほ子<sup>3</sup>、加藤俊一<sup>4</sup>  
1. 中通総合病院 小児科  
2. 国立成育医療センター研究所 成育保健政策科学研究室  
3. 順天堂大学医学部 公衆衛生学  
4. 東海大学医学部 基盤診療学経再生医療科学

---

総合討論

( 座長：小寺良尚 )



V. 公開シンポジウム記録 .....	251
VI. 研究班会議記録 .....	255
VII. (財) ヒューマンサイエンス振興財団「平成 19 年度再生医療等研究推進事業」に基づく 研究班事業報告並びに研究実績報告書 .....	259
VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	271
IX. 資 料 .....	275
Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT) Annual Report 2008 (Report till 2007)	

# I. 研究組織

平成19年度 厚生労働科学研究 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

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	東京大学大学院医学系研究科 21世紀COEプログラム特任准教授
	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

	氏 名	所 属
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	諏訪赤十字病院 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 血液・化学療法科
	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（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 11 カ国からなるアジア造血細胞移植登録機構（ABMTR）を介して、初期 9 カ国からのデータを収録した。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 共同で造血細胞移植症例世界登録機構（WBMT）創設作業を開始した。2）学会と共同で、造血細胞移植症例一元登録を維持し、登録率の更なる向上を見た。3）骨髄バンクと共同で、中国骨髄バンクとの正式提携を実現した。4）血縁同種末梢血幹細胞ドナーの安全性・危険性に関する情報を確定し、厚生労働科学審議会に提言、非血縁者間への応用のための準備を開始した。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確認した。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を継続、これらが細胞治療のモデルであることを示した。8）骨髄内造血幹細胞移植を国内で臍帯血を用いて複数例実施し、生着、血液回復が速やかに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継続、ドナー選択アルゴリズムを更新した。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。11）血縁ドナー権利擁護のためのパンフレット（小児用）を作成した。

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 (岡山大学医歯薬学総合研究科)  
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く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、臍帯血移植はそれぞれ特徴があるので、患者とドナーの必要性に合わせた移植、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（WBMT）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19年度は海外との情報交換を更に進展させ、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継続した。即ちアジア11カ国（韓国、台湾、中国、香港、マレーシア、シンガポール、ベトナム、タイ、インド、パキスタン、イラン、日本）から成るアジア造血細胞移植登録機構（Asian BMT Registry：ABMTR）は9カ国からの国単位の症例データを集め

ることが出来、第一回アジアデータを作成、報告した。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) と会合を重ね、ABMTR、CIBMTR、EBMTR 共通の登録様式を定める作業 (WBMT: World Blood and Marrow Transplantation Registry) を継続した。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 (WMDA)、EBMTR、CIBMTR と共同でドナーフォローアップに関わる国際協議を継続した。2) 平成 18 年度に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患者登録を継続し、登録施設、登録率の更なる向上を見た。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が成った。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日本造血細胞移植学会ドナー適格基準により予測可能であることを示した。この結果は厚生科学審議会に提言され、骨髓バンクは非血縁者間移植への応用のための準備を開始した。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の長期予後調査に基づき、本移植がサルベージ療法になりうることを確認した。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。8) 骨髓内造血幹細胞移植法を臍帯血を用いて複数例実施するとともに、海外情報収集を行った。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、ドナー選択の新アルゴリズムを策定した。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。又、特に血縁小児ドナー向けの説明・同意書を作成した。

#### 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と考える。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。日本骨髓バンクはこれを受け、非血縁者間末梢血幹細胞実施に向け準備を開始した。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、



HLA2 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り、今年度はそのサルベージ移植としての位置づけが確認された。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) は臨床第 I、II 相試験レベルに入り、臍帯血を用いて国内外で成功例が出ていて、移植の機会と成績の向上が見込まれる。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. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y, for the Japan Marrow Donor: Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *Br J Haematol.* 137(2): 142-151. 2007.4
2. Tokunaga M, Miyamura K, Ohashi H, Ishiwada N, Terakura S, Ikeguchi M, kuwasuka Y, Inamoto Y, Oba T, Tsuchiya S, Kodera Y: Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency type I from an unrelated donor. *International Journal of Hematology.* 86(1): 91-95. 2007.7
3. Torikai H, Akatsuka Y, Miyauchi H, Terakura S, Onizuka M, Tsujimura K, Miyamura K, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T: The LHA-A\*0201-restricted minor histocompatibility antigen HA-1H peptide can also be presented by another HLA-A2 subtype, A\*0206. *Bone Marrow Transplant.* 40(2): 165-174. 2007.7
4. Terakura S, Azuma E, Murata M, Kumamoto T, Hirayama M, Atsuta Y, Kodera Y, Yazaki

- M., Naoe T, Kato K: Hematopoietic engraftment in recipients of unrelated donor umbilical cord blood is affected by the CD32+ and CD8+ cell doses. *Blood* 13(7): 822-830 2007.7
5. Akatsuka Y, Morishima Y, Kuzushima K, Kodera Y, Takahashi T: Minor histocompatibility antigens as targets for immunotherapy using allogeneic immune reactions. *Cancer Sci.* 98(8): 1139-1146. 2007.8
6. Kawase T, Akatsuka Y, Torikai H, Morishima S, Oka A, Tsujimura A, Miyazaki M, Tsujimura K, Miyamura K, Ogawa S, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T: Alternative splicing due to an intronic SNP in HMSD generates a novel minor histocompatibility antigen. *Blood.* 110(3): 1055-1063. 2007.8
7. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Kato S, Juji T, Kodera Y, Sasazuki T, for the Japan Marrow Donor Program: High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood.* 110(7): 2235-2241. 2007.10
8. Shimada M, Onizuka M, Machida S, Suzuki R, Kojima M, Miyamura K, Kodera Y, Inoko H, Ando K: Association of autoimmune disease-related gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology.* 139(3):458-463. 2007.11
9. 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
10. 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
11. 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. and Kodera Y.: Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39 (1): 25-30, 2007
12. 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* 50 (6): 705-715, 2007
13. 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* 20 (6): 648-655, 2007
14. Tamaru J.-I., Tokuhira M., Niitsu N., Nakamura S., Ichinohasama R., Suzuki R., Mori H., Takagi T., Suzuki T., Itami J., Itoyama S. and Mikata I.: Hodgkin-like anaplastic large cell lymphoma (previously designated in the REAL classification) has same immunophenotypic features to classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 48 (6): 1127-1138, 2007
  15. Saito A.M., Kami M., Mori S.-I., Kanda Y., Suzuki R., Mineishi S., Takami A., Taniguchi S., Takemoto Y., Hara M., Yamaguchi M., Hino M., Yoshida T., Kim S.-W., Hori A., Ohashi Y. and Takaue Y.: A prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. *Am J Hematol* 82 (10): 873-880, 2007
  16. Oyama T., Yamamoto K., Asano N., Oshiro A., Suzuki R., Kagami Y., Morishima Y., Takeuchi K., Izumo T., Mori S., Ohshima K., Suzumiya J., Nakamura N., Abe M., Ichimura K., Sato Y., Yoshino T., Naoe T., Shimoyama Y., Kamiya Y., Kinoshita T. and Nakamura S.: Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res* 13 (17): 5124-5132, 2007
  17. Atsuta Y., Suzuki R., Yoshimi A., Gondo H., Tanaka J., Hiraoka A., Kato K., Tabuchi K., Tsuchida M., Morishima Y., Mitamura M., Kawa K., Kato S., Nagamura T., Takanashi M. and Kodera Y.: Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system. *Int J Hematol* 86 (3): 269-274, 2007
  18. Oba T., Suzuki R., Miyamura K. and Kodera Y.: Huge mass of cutaneous-type adult T-cell leukemia which responded to interferon gamma. *Intern Med* 46 (3): 147, 2007
  19. Inamoto Y., Suzuki R., Kuwatsuka Y., Yasuda T., Takahashi T., Tsujimura A., Sugimoto K., Oba T., Terakura S., Atsuta Y., Murata M., Ito M., Kodera Y. and Miyamura K.: Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (1): 43-49, 2008
  20. Nomura Y., Karube K., Suzuki R., Ying G., Takeshita M., Hirose S., Nakamura S., Yoshino T., Kikuchi M. and Ohshima K.: High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathologic study of 72 Japanese patients. *Cancer Sci* 99 (2): 246-252, 2008
  21. Narimatsu H., Yokozawa T., Iida H., Tsuzuki M., Hayakawa M., Takeo T., Iino M., Ichihashi T., Kato C., Sawamoto A., Sao H., Yanada M., Emi N., Kiyoi H., Yamaguchi T., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I.: Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Leukemia* 22 (2): 428-432, 2008
  22. Yamaguchi M., Suzuki R., Kwong Y.-L., Kim W.S., Hasegawa Y., Izutsu K., Suzumiya

- J., Okamura T., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia. *Cancer Sci* 2008 (in press)
23. Suzuki R., Takeuchi K., Ohshima K. and Nakamura S.: Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 2008 (in press)
- Mori T., Mihara A., Yamazaki R., Shimizu T., Aisa Y., Suzuki S., Ikeda Y., Okamoto S.: Myelitis associated with human herpes virus 6 (HHV-6) after allogeneic cord blood transplantation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 39(3): 276-278, 2007.
24. Suzuki S., Mori T., Mihara A., Aisa Y., Ikeda Y., Suzuki N., Okamoto S.: Immune-mediated motor polyneuropathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 40(3):289-291, 2007.
25. Mori T., Aisa Y., Shimizu T., Yamazaki R., Mihara A., Yajima T., Hibi T., Ikeda Y., Okamoto S.: Hepatic veno-occlusive disease after tranexamic acid administration in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 82: 838-839, 2007.
26. Kamoi M., Ogawa Y., Dogru M., Uchino M., Kawashima M., Goto E., Mori T., Okamoto S., Shimazaki J., Tsubota K.: Spontaneous lacrimal punctal occlusion associated with ocular chronic graft-versus-host disease. *Current Eye Research* 32: 837-842, 2007.
27. Mihara A., Mori T., Aisa Y., Yamazaki R., Iketani O., Tanigawara Y., Ikeda Y., Okamoto S.: Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 89-91, 2008.
28. Wang Y., Ogawa Y., Dogru M., Kawai M., Tatematsu Y., Uchino M., Okada N., Igarashi A., Kujira A., Fujishima H., Okamoto S., Shimazaki J., Tsubota K.: Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 41: 293-302.
29. 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., 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:90-99, 2007
30. Kunisaki, Y., Tanaka, Y., Sanui, T., Inayoshi, A., Noda, M., Nakayama, T., Harada, M., Taniguchi, M., Sasazuki, T., Fukui Y. DOCK2 is required in T cell precursors for development of Valpha14 NK T cells. *J Immunol* 176: 4640-4645, 2007
31. Sakoda, Y., Hashimoto, D., Asakura, S., Takeuchi, K., Harada, M., Tanimoto, M., Teshima, T. Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood* 109:1756-1764, 2007
32. Horiuchi, T., Kiyohara, C., Tsukamoto, H.,