

Ⅲ. テーマーⅢ

Q O L

分担研究報告書

分担研究課題 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

分担研究者: 加藤 俊一 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学・教授

研究協力者: 渡辺 新 中通総合病院小児科・部長

研究協力者: 掛江 直子 国立成育医療センター研究所 成育保健政策科学研究室・室長

研究協力者: 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所 成育社会医学研究部成育疫学研究室・室長

研究要旨:

小児同胞ドナーからの血縁者間造血幹細胞移植における説明と同意のあり方についての検討の一環として、小児ドナーの年齢に応じた説明資料の作成を試みた。

小児の理解力により、6～9歳、10歳以上の2群に分けてリーフレットを作成した。試作した説明書について日本小児血液学会評議員ならびに移植施設責任者に意見を求めて最終案とした。

最終的には、骨髄あるいは末梢血幹細胞の提供方法とリスクに関する説明書、日本造血細胞移植学会ドナー登録の説明ドナー傷害保険の内容と申込み方法の説明などを「ドナーズ・キット」として家族内ドナー候補者に提供できる体制が望ましい。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植においては、健康な生体ドナーから骨髄あるいは末梢血幹細胞を採取して移植を行なう。ドナーとして最適と考えられているのは HLA 適合の同胞であり、小児患者においては同胞ドナー候補者もまた小児であることがほとんどである。理解力や判断能力が未熟な小児に対してどのようなプロセスで、どのような説明を行い、どのような方法で同意を取得すべきかについては国際的にも統一した合意が形成されていない。

日本小児血液学会では 2002 年 4 月に 15 歳以下の健常小児ドナーからの造血幹細胞採取の安全性を確保し、かつ小児ドナーの権利を擁護する目的で「健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針」を定めた。その指針の中で、小児ドナー（候補者）に対して年齢と発

達段階に応じて分かりやすい説明をイラストやビデオを活用して行う必要性が記載されている。

本研究では国内のすべての施設において使用可能な小児造血幹細胞ドナーのための説明資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

対象児の年齢層を 5 歳以下、6～9 歳、10 歳以上の 3 群に大別し、それぞれの年齢層に応じた説明方法を検討し、説明のための資料を作成することを検討した。

[5 歳以下]

この年齢層では理解力が未発達で、なおかつ個人差がみられるので、絵本などを使って個々の理解力に応じた説明を行うことが適切であると考え、今回は統一的な説明資料の

作成は行わなかった。今後保護者に対して、ドナー候補者への倫理的配慮をまとめた資料を作成して提供することとした。

[6～9 歳]

この年齢層のドナーでは提供可能な造血幹細胞は原則として骨髄だけであるので、骨髄の提供方法についてイラストを用いて説明した資料「骨髄移植（こつずいいしょく）」の作成を検討した。

[10 歳以上]

この年齢層では提供できる造血幹細胞として骨髄の他に末梢血幹細胞の選択も可能であることから、骨髄と末梢血幹細胞の提供方法についてイラストを用いて説明した資料「造血幹細胞移植（ぞうけつかんさいぼういしょく）」の作成を検討した。

C. 結果

年少児（10 歳未満）用「骨髄移植（こつずいいしょく）」と年長児（10 歳以上）用「造血幹細胞移植（ぞうけつかんさいぼういしょく）」のイラスト入り説明書を作成した。説明書作成にあたっては、渡辺新研究協力者の著書「インフォームド・アセント：こどもと造血細胞移植」（南山堂）を参考にし、イラストを多用することにより視覚的な理解を高めるようにした。

説明書からいくつかのイラストを抜粋して本報告書の最後に添付した。

D. 考察

今年度は小児ドナー候補者への説明資料の試作を完了し、作成した資料について小児造血幹細胞移植医にその妥当性を評価するため、アンケート調査を行った。

本研究の目標は、造血細胞移植において同胞ドナーとなることへの正確な理解に役立つ説明資料（リーフレット）を作成し、造血細胞移植医療の現場においてその資料が適切に運用されることにある。

理解力が未発達で、判断力が未熟であるよ

うな小児においても家族と医療者が協力をして自発的意思決定を支援していくことが重要である。

最終的には、骨髄あるいは末梢血幹細胞の提供方法とリスクに関する説明書、日本造血細胞移植学会ドナー登録の説明ドナー傷害保険の内容と申込み方法の説明などを「ドナーズ・キット」として家族内ドナー候補者に提供できる体制が望ましいと考えている。

E. 参考文献

- 1) 加藤俊一 他. 血縁者間造血幹細胞ドナーにおける人権保護と安全性確保に関するアンケート調査. 平成16年度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「移植医療におけるドナー及びレシピエントのQOL向上に関する研究」（主任研究者：加藤俊一）研究報告書.
- 2) 加藤俊一 他. 血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーアンケート調査—2005年度中間解析結果—. 平成17年度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）「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床研究体制の確立ならびにドナーおよ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）研究報告書.
- 3) 渡辺 新. 「インフォームド・アセント：こどもと造血細胞移植」、南山堂、2005.
- 4) 加藤俊一. 「生体ドナーに関する適応と諸問題. 造血幹細胞移植（骨髄移植と末梢血幹細胞移植）」. 日本移植学会雑誌、2007;42:529-535.

こつずいいしょく 骨髄移植

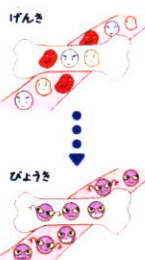


日本小児血液学会 編集

印刷発行 2007

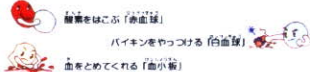
こつずいいしょく 骨髄移植ってなあに？

「骨髄」ってね…



みんなの 骨の中にある 新しい血液をつくる 工場なんだ。

血液には 3つの はたらきがあるんだ。



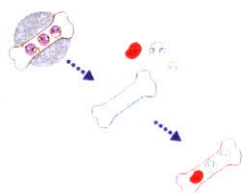
3つのうち 1つでも はたらかなくなると げんきて いられなくなる。

病気の治療を がんばっている きみのきょうだいはいま こういう しょうだいなんだ。

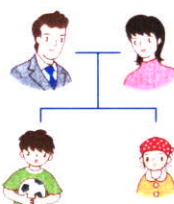
「骨髄移植」ってね…

だから げんきな人から「骨髄」をもらって げんきな血液を つくれるように この工場を 新しくしたいんだ。

血液をつくる工場を 新しくすることを 「骨髄移植」 っていうんだよ。



だれが 骨髄をあげられるの？



だれが 骨髄をあげられるかは 検査をしてみないと わからないんだ。 血液のタイプが ビッタリあっているか かなり似ていないと あげられないんだ。 骨髄をあげる人を 「ドナー」 っていうんだ。

ドナーの検査には 小さな注射器 1本分くらいの 血液が 必要なんだ。 血をとるときは チクッとすこしだけ いたいかもしれない。

でも だいじょうぶ。 きみの きょうだいも おともだちも やったことが あるはずだよ。

検査の けっかがでたら だれが ドナーになるか かぞくみんなで はなしあおう！！



にゅういん まえ 入院の前にどんなことをするの？

もし きみが ドナーになると きめたら いちど病院にいて つぎの検査をするんだ。



先生のしんさつ がつこうでも やったことがあるよね。 いたくないし だいじょうぶ！



むねのレントゲン検査



しんそうの検査



おしっこ検査



いきをする力の検査



うてから血液をとる採血

入院する 1～3週間くらいまえに 自分の血液を 貯めておく「自己血貯血」をするんだ。

入院する 1～3週間くらいまえに きみの血液を バッグに とるんだ。 これを 自己血貯血っていうんだ。

かたほうの うてに 点滴を いれながら もうかたほうの うてから 血液を とるんだ。 さいしょは チクッとすけど あとは ねころんでいれば すんでしまうよ。

骨髄を とった日 血液は きみのからだに もどすからね。

さあ じゅんびはできたよ！ つぎは 移植の まえの日に 入院するんだ。



1～3週間



いしよく 移植ってどうやるの？

いしよく 移植ってね ^{にゅういん}入院をしてやるんだよ。きみの ^{こつすい}骨髄をとって きょうだいの からだに ^い入れるんだ

こつすいさいしよの 骨髄採取
骨髄は 手術室で とるんだ。きかが いっぱいあるけど こわくなんかないよ

手術室用の ぶくに きがえよう。

さいしよに 1回だけ 注射をするよ。 ちよつといたいけど これは おちつくためにするんだ。

ほそいはりでの 点滅を はしめるよ

ますい の マスクをかけて かずを かそえているうちに すぐに なむくなってしまふよ。

なむっている あいだに おむっちゃうんだ。

いしよく 移植

きみの からだから とりだした げんきな 骨髄を きみの きょうだいの からだに 入れるんだ。

これで「骨髄移植」は おわりだよ。あとは きみの きょうだいが はやく げんきになるように おうえんしよう！

5

6

いしよく 移植がおわったあとは？

いしよく 移植が おわったら その日は ^{びょういん}病院で くつすりねて あとは ^{しょうどく}消毒と ^{けんさ}検査をして 2〜3日くらいで ^{たいいん}退院だ。

おとうさん おかあさんにも すぐあえるよ

骨髄採取の つぎの日は 点滴が はずれて 腫のところを 消毒するんだ。

あさは 血液の 検査があるよ。先生の しんさつと おはなしもあるよ。

さあ退院だ！

よくがんばったね

退院したあと しばらくしたら きみが げんきでいるか 先生に みせにきてね！

7

8

わからないことがあるときは…

わからないことが あるときや
ふあんなことが あるときは
いつでも 先生に きいてみてね。
みんな きみのことを とっても
大切に おもっているよ。



せんせい 先生のれんらくさき

メモ

9

10

【引用文献】渡辺 眞「ソフィーとアキラのこころと免疫細胞移植」海山堂、200

【イラスト】ヨシタツキ

厚生労働科学研究費補助金（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ipientの安全確保と QOL 向上に関する研究」班

（総括・分担）研究報告書

骨髄採取時に用いられる希釈液とヘパリンの量に関する研究

分担研究者 秋山秀樹、日野雅之、
骨髄移植財団ドナー安全委員会（骨髄移植推進財団ドナー安全委員会）

研究要旨

骨髄液の輸注に伴い、骨髄希釈液と抗凝固剤、主にヘパリンが患者に投与されることとなる。この両者について検討した。

骨髄希釈液に関しては 2005 年 3 月から、2006 年 12 月までに骨髄移植推進財団を通じて移植を施行した症例を検討対象とした。ヘパリンの使用量に関しては 2001 - 2007 年に骨髄バンクを通じて駒込病院で行われた非血縁者間骨髄移植における骨髄液中に含まれたヘパリンの量と、2006 年 10 月から 2007 年 3 月までの 6 ヶ月間に骨髄バンクを通じて採取された骨髄液について、速報を基に骨髄液中に含まれるヘパリン量を検討した。

骨髄希釈液の解析対象は RPMI 群と生理食塩水群それぞれ 757、751 例。ドナーの平均年齢と男女比で両群間に差は認められなかった。移植患者体重あたりの採取細胞数は 2.78 ± 0.97 vs $2.85 \pm 1.66 \times 10^8/\text{kg}$ と差を認めず ($P=.998$)、好中球 $\geq 500/\mu\text{L}$ への回復日は平均 18.3 ± 7.62 vs 18.8 ± 12.8 日で差がなく ($P=.920$)、生存率においても差は認められなかった ($P=.379$)。Grade \geq I の急性 GVHD の頻度、Grade \geq II の頻度、VOD 罹患率、再発率においても両群間には差が認められず、希釈液として生理食塩水の使用は問題がないと考えられた。

一方ヘパリンの使用量に関しては、駒込病院では骨髄液中のヘパリン総量が 3 万単位以上のもの 9 例で、最高は 5 万単位であった。ヘパリン濃度としては 20 単位/ml 以上が 12 例、最高 35 単位/ml であった。骨髄バンクの 445 例の報告では骨髄液中のヘパリン総量が 3 万単位以上のもの 11 例で、そのうち 3 万単位は 9 例、最高は 4 万単位であった。ヘパリン濃度としては 20 単位/ml 以上が 21 例、30 単位/ml 以上が 3 例であり、最高は 38.5 単位/ml であった。「輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液 100ml に対して 400-500 単位を用いる」とのヘパリンの添付文書から考え、骨髄採取マニュアル（第 3 版）の改定が考慮されるべきと考える。

A. 研究目的

骨髄採取の際に用いられる希釈液については、従来より多くの施設で RPMI が使用されてきた経緯があるが、RPMI は本来研究目的の組織培養液であり、その安全性については議論の余地が残る。そのため、骨髄移植推進財団ドナー安全委員会では「骨髄採取マニュアル第三版」において生理食塩水の使用を推奨しているが、生理的食塩水移植における影響を明らかにしたデータもないのが現状である。移植マニュアルの浸透に伴い生理的食塩水の使用も拡大しており、その移植への影響は健闘する必要があった。

一方、骨髄液の輸注に伴い、抗凝固剤、主にヘパリンが患者に投与されることとなる。このため投与されるヘパリンの量についても検討を加えた。

B. 研究方法

骨髄希釈液の検討は 2005 年 3 月から、2006 年 12 月までに骨髄移植推進財団を通じて移植を施行した 1864 症例を対象とし、移植患者側のデータが完全に欠落した症例と、移植後 14 日以内の早期死亡例を除外して、RPMI(R)群と生理食塩水(S)群の 2 群間で、採取細胞数、骨髄回復、生存率、急性 GVHD の頻度、VOD 罹患率、再発率を比較した。

統計処理は、t 検定あるいは X² 検定、Kaplan-Meier 法で行った。

一方、ヘパリンの使用量に関しては 2001 - 2007 年に骨髄バンクを通じて駒込病院で行われた非血縁者間骨髄移植における骨髄液中に含まれるヘパリンの量を検討した。さらに 2006 年 10 月から 2007 年 3 月までの 6 ヶ月間に骨髄バンクを通じて採取された骨髄液について、速報を基

に骨髓液中に含まれるヘパリン量を検討した。

(倫理面への配慮) 骨髓バンク登録時には移植データの研究目的使用についての文書同意が得られている。使用した移植データは全て匿名化がなされており、個人は特定できない。

C. 研究結果

骨髓希釈液に関する検討

RPMI (R 群), 生食(S 群)を希釈液として用いた症例はそれぞれ 728、687 例であった。このうち移植患者側のデータが完全に欠落した症例を除外し、移植後 14 日以内の死亡例も検討から除外した (14 vs 15 例, $P=.87$)。

解析対象は 757、751 例。ドナーの平均年齢 $34.62 + 7.64$ vs $34.46 + 7.27$ 、ドナーの男女比は $455/302$ vs $481/270$ で R, S 両群間に差は認められなかった。移植患者体重あたりの採取細胞数も $2.78 + 0.97$ vs $2.85 + 1.66 \times 10^8/\text{kg}$ と差を認めなかった ($P=.998$)。好中球 $\geq 500/\mu\text{L}$ への回復日は平均 $18.3 + 7.62$ vs $18.8 + 12.8$ 日で差がなく ($P=.920$)、生存率においても差は認められていない ($P=.379$)。

28 日以降に好中球が $\geq 500/\mu\text{L}$ となった症例数 (28 vs 33, $P=.44$) においても、28 日以内の死亡を除いた 28 日以前に好中球が $\geq 500/\mu\text{L}$ に達しなかった症例数 (56 vs 43, $P=.35$) においても両群間に差は認められていない。

Grade \geq I の急性 GVHD の頻度 ($455/687$ vs $414/653$, $P=.251$)、Grade \geq II の頻度 ($315/687$ vs $275/653$, $P=.169$)、VOD 罹患率 ($30/687$ vs $28/653$, $P=.943$)、再発率 ($107/687$ vs $82/653$, $P=.113$) においても両群間には差が認められなかった。

ヘパリンに関する検討

駒込病院での検討対象となったのは、移植 175 例中データの欠落 20 例を除外した 155 例。骨髓液中のヘパリンが 3 万単位以上のもの 9 例で、そのうち 3 万単位は 6 例、最高は 5 万単位であった。ヘパリン濃度としては 20 単位/ml 以上が 12 例、最高 35 単位/ml であった。高用量のヘパリンのために 1 例で血漿除去が行われた。輸注に伴う出血は認められていない。

骨髓バンクの速報では報告例 467 例中データ欠損 22 例を除く 445 例が対象となった。

骨髓液中のヘパリンが 3 万単位以上のもの 11 例で、そのうち 3 万単位は 9 例、最高は 4 万単位であった。ヘパリン濃度としては 20 単位/ml 以上が 21 例、30 単位/ml 以上が 3 例であり、最高は 38.5 単位/ml であった。

D. 考察

2006 年 12 月までの移植症例では、RPMI 群と生理食塩水群で好中球数の回復、GVHD・VOD の頻度、再発率、全生存率において有意差は認められなかった。

一方、骨髓採取マニュアル(第 3 版)において、「ヘパリンは通常 10-30 単位/ml 総量で用い、50 単位/ml 総量を超えないこと」と記載されている。しかしながら、こうした数字に確たる根拠があるわけではない。

ヘパリンの添付文書においては「輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液 100ml に対して 400-500 単位を用いる」

(ノボ・ノルディスク デンマーク) (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3334401A1172_1_03/) とあり、4-5 単位/ml 総量で対処可能であると考えられる。したがって、最終濃度は 10-15 単位/ml 総量で十分と考えられ、これまでの骨髓バンクのデータからも支持される数字と考える。

今回の情報を基に次期マニュアルの改訂時にヘパリン濃度について検討を加えることを提案すると共に、速報の形式もより報告しやすいうように変更することを今後検討する。

E. 結論

現段階では骨髓の希釈液として生理食塩水の使用は、問題ないと考えられる。

最終ヘパリン濃度は 10-15 単位/ml 総量で十分と考えられ、次期マニュアルの改訂時にヘパリン濃度について検討を加えることを提案する

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
執筆中
2. 学会発表
日血総会、2007.

H. 知的財産権の出願

なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

「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およびレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究」（小寺良尚班長）

分担研究報告

小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究

チームアプローチ

H19年度総括報告

分担研究者 土田昌宏 茨城県立こども病院長（小児科）

東海大学再生医療科学 加藤俊一

研究要旨：小児造血幹細胞移植を実施する施設においては患者の治療と同時に、同胞ドナー候補者と家族に対する心理的援助の重要性を認識する必要がある。ドナー候補者は、幹細胞提供について未知の不安感を抱いていることを理解し、両親からの強制から保護し、自発的意思の尊重と、提供意思の形成へ向けての援助を行う必要がある。また各専門職種にある者が自らの役割を明確にし、チームとして計画的に提供の実現への援助と評価を行うという共通認識に立つことが必要である。

A. 研究目的：小児血液学会において作成した小児ドナーの権利擁護のための倫理指針を具体的に現場において実施浸透させ、結果として QOL の改善がなされたか否かを評価することを目的とする。

B. 研究方法

1) およそ6歳未満（骨髄提供の理解困難な）幼少児：納得：検査、入院、麻酔、採取疼痛、母子分離などが与える心理的傷害を最小限におさえるためのプレパレーション：CLS、保育士の役割。

7～10歳相当（未熟な理解力の）小児：IA リスクをあえて完全に説明する必要はない。同意意思の確認と納得度、不安度の評価をコメディカル職種が行い記載する。

10歳相当以上（理解力のある小児）の小児：IA 理解可能な平易な文書を手渡して説明。（自由意思により同意署名もあり得る）。

16歳相当以上（自己決定可能）の思春期ドナー：IC。成人に準じた対応。リスクの説明、文書による同意（省略もあり得る）。

2) 医師からドナー候補へ：患者の病気と治療について、移植について、骨髄採取とリスク（年齢に応じて：怖がらせない）、HLA の意味などについて説明、（同意の確認）

看護師・CLS：保護者よりドナーの性格など事前情報収集（聞き取り）医師の説明に同席しドナーの納得度の評価。ドナー候補者へ採取入院の生活について説明、病棟案内。

病棟保育士：「幼少、若年ドナー候補者」の不安の観察と援助（病院は怖くない、楽しい！）説明時と

入院時に医師の説明に同席しドナー候補者の年齢に応じた納得度、不安の評価。

3) 小児専門臨床心理士：医師からの骨髄提供の必要性とリスク説明後、（または同意確認後）に学童以上のドナーに、病棟から離れた場所で家族の同席なしでインタビューし、理解度と不安の評価を行う。特に不安は表出されることが重要である。チームに報告する。チームで提供の是非と必要な援助について情報交換する。

4) 提供後のドナーと家族（保護者）への追跡評価アンケート

C. 研究結果

1) 医師による HLA 検査、骨髄提供説明後に臨床心理士によるインタビュー評価の結論：10歳以上では提供への葛藤がみられた。葛藤がありながらも同意したとみなせた（4例）。ほぼ消極的に同意したとみなせた（1例）。必ずしも同意しているとはみなせなかった（3例）。8歳以下では明らかな葛藤はみられなかったが、理解自体に疑問がみられた。理解した上での同意に疑問がみられた（4例）。

解釈：自己の役割と不利益を客観的に理解し、利他行為による家族全体がえる結果を判断するまでに精神的に成熟していないと思われる。

2) 移植実施後、両親の評価まとめ

同胞を説得してでも提供を求めたい気持ちがあるものの、葛藤がある。自分がドナーになった方が楽。ドナーに目を向ける必要性を認識。チームアプローチを評価。年齢に応じた対応を希望する。医師と初対面のドナーへ説明するのは疑問。患者の再発など

をドナーがどう受け止めるか心配。

D. 考察

小児血液学会小児ドナー倫理指針の浸透は進んでいるか？（再調査必要）理念提示型で具体性が欠けている。

説明ツールの開発と有用性の評価が必要である。

チームアプローチの推進、専門的にかかわる看護師の養成、臨床心理士の関与促進が必要である。

各施設においてドナー権利擁護の計画書の作成と倫理審査を実現する。

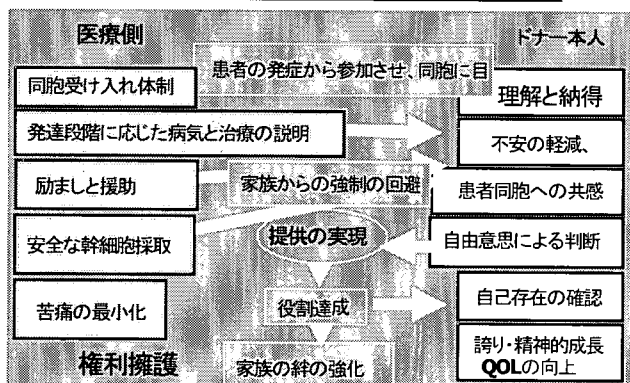
小児ドナーの権利擁護を徹底するために、臨床試験、治験との比較において、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」ICH*E11

International Conference on Harmonization (ICH) Guidances に準じる。

今後めざすべき方向

移植の適応となった際に、ドナー候補の小児同胞両親からの強制を避け、自由意思による円滑な提ができるように家族全体の援助を行うための計画的な対応が必要である。

従って、移植が想定される疾患では、患者の診断から、小児同胞も説明対象から除外されることな家族の一員として、医療者から直接患者の疾患と療計画の説明を行い、疎外感をなくすよう配慮すれば家族の絆は深まり QOL の向上につながる。



F. 健康危険情報

危険性はない。

G. 研究発表

・土田昌宏：小児ドナーの権利擁護と小児血液学会の取り組み 第28回日本造血細胞移植学会総会ランチオンセミナー6 「Relation～血縁ドナーコーディネートの現場から」2006年2月（東京）

・渡邊明子他：学童ドナーの意思決定へのかかわり、日本小児血液学会2005年11月（宇都宮）

・小林千恵、土田昌宏、他：小児同胞ドナーに対する

骨髄・末梢血幹細胞採取の安全性に関する検討。日本造血細胞移植学会2007.2.福岡。

小林陽子、廣瀬麻衣子、他：造血幹細胞移植「同胞ドナーに対する権利擁護の取り組み—家族、ドナーに向けたアンケートを通して。日本造血細胞移植学会2007.2.福岡。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない。

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)の有用性に関して基礎的、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の運用開始が検討されているが、安全かつ最小限の負担での採取が必要であり、予定入院日数やアフエーシス回数の予測などは重要な因子である。ドナー検診時の情報のみから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3因子により Ordered probit regression model を用い、アフエーシスが1、2、3回で終了または failure となる確率の予測計算モデルを作成した。これによりドナー選定やインフォームドコンセント、レシピエントの治療計画の一助となる可能性があるが、採取単核球の CD34 陽性率が極端に高い例や低い例に関しては予測困難であった。

② 末梢血幹細胞、非血縁者骨髄、臍帯血の3種の幹細胞ソースを用いた RIST の成績を比較検討した。移植関連死亡率と非再発生存率、全生存率に関して3群間に差はなく、適合血縁ドナー以外の幹細胞による RIST は重要な治療戦略の一つと考えられた。良好な予後に関与する因子は移植時の安定した病状であることであり、非寛解例など high risk 症例にはあらたな対策が必要である。

③ Allo-PBSCT 後の GVHD コントロールは予後改善に重要である。GVHD マウスモデルでは、ホスト抗原提示細胞とドナーリンパ球の間での IL-2、IFN- γ 、IL-12、IL-18 などのサイトカインや γ δ T 細胞の役割が重要と判明した。また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。また、慢性 GVHD の病態に IL-17 が関与している可能性が示唆された。

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エ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く予測方法の検討、②岡山大学血液・腫瘍内科における、3種の幹細胞ソースを用いた RIST (Reduced intensity stem cell trans-plantation)の成績の比較検討、③同種造血細胞移植後の重大な合併症である、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 (CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満)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エーシス回数をドナー検診時の情報のみに基づく予測方法を検討した。

② Allo-PBSCT 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 が広く行われるようになってきている。本研究では3種の幹細胞ソースによる RIST に関して比較検討した。

③ 同種造血幹細胞移植においては、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名で年齢中央値は34歳(16-68)。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。これらから抽出された因子により Ordered probit regression model を用いて、レシピエント体重あたり 2.0×10^6 個の CD34 陽性細胞を確保できるアフェレーシスが1回、2回、3回で終了または失敗となる確率の予測計算モデルを作成した。

② 岡山大学血液・腫瘍内科において、2000年8月から2007年5月までに実施された骨髄非破壊的移植 (RIST)62例 (末梢血幹細胞27例、非血縁骨髄21例、臍帯血14例) に関して後方視的に解析した。

③ 骨髄破壊的な抗癌剤や全身放射線療法などの移植前処置が施行されると、ホスト内で炎症性サイトカインが放出され、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。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。これらのステップが 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。

5) マウス慢性 GVHD モデルにおいて脾臓内のリンパ球のサイトカイン産生能を検討した。

C. 研究結果

① 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。Stepwise ordered probit regression model を用いて、これら3因子を用いた model 1 と、既報告にて相関が示唆されている定常状態での白血球数と好中球%の2因子を加えた5因子による model 2 の2つの予測式を検討した。実際の採取終了回数 \leq 予想確率の累積和%となる = 的中、としての的中率を検討した。(例: 1回で終了する確率40%、2回は45%、3回は6%のドナーの場合確率80%で検討すると、この場合の $X=2$ このドナーが1回もしくは2回で実際に採取を終了していれば的中。) その結果、確率の累積和=70%以下では model 2 の方が的中率が高かったが、確率の累積和 $\geq 70\%$ では適中率に差がなかったため因子が少なく簡便な model 1 が適当と考えられた。アフェレーシスが1回 (p_1)、2回 (p_2)、3回 (p_3) で終了、失敗 (p_4) となる確率は、

$$X_i \beta = Sex_i \times 0.626 + Age_i \times 0.024 + BWD \times (-0.035)$$

$$P_{1i} = 1 - \Phi(X_i \beta - \tau_1)$$

$$P_{2i} = 1 - \Phi(X_i \beta - \tau_2) - P_{1i}$$

$$P_{3i} = 1 - \Phi(X_i \beta - \tau_3) - P_{1i} - P_{2i}$$

$$P_{4i} = 1 - P_{1i} - P_{2i} - P_{3i}$$

$$\tau_1 = 1.17371, \tau_2 = 2.288824, \tau_3 = 2.687519$$

となる予想式が成立した。

ここで性別 Sex は男性=0、女性=1、Age は年齢、BWD はレシピエントとドナーの体重差である。

② 岡山大学血液・腫瘍内科において、2000年8月から2007年5月までに実施された骨髄非破壊的移植 (RIST)62例 (末梢血幹細胞;PBSCT 群27例、非血縁骨髄;UR-BMT 群21例、臍帯血;CBT 群14例) を解析した。年齢中央値は PBSCT 群 52歳(15-67)、UR-BMT 群

55(26-68)、CBT 群 55(27-67)、疾患は AML/MDS26 例、ALL5 例、NHL19 例、MM2 例、AA/PNH2 例、Solid tumor6 例、その他 2 例、また疾患リスク別では standard risk 群が 20 例、high risk 群が 42 例であり、いずれも 3 群に差はなかった。過去の移植歴は PBSCT 群 15%、UR-BMT 群 5%、CBT 群 29%、また HLA2miss-match 以上は、11%、0%、43%であり、両背景因子ともに CBT 群で有意に高かった。前処置はほとんどが fludarabine ベースであり、CBT では TBI2Gy を追加した。GVHD 予防は PBSCT 群と UR-BMT 群では CSP+sMTX、ミスマッチ例には FK、CBT 群では主に CSP/MMF を用いた。生着に関して好中球では、PBSCT 群 12 日(7-18)と最も早く、UR-BMT 群 15 日(11-20)、CBT 群 25 日(13-42)であり、PBSCT 群と UR-BMT 群、UR-BMT 群と CB 群、PBSCT 群と CB 群の間に有意差を認めた(P=0.034, P=0.004, P<0.001)。血小板は PBSCT 群 15 日(9-61、UR-BMT 群 1 日(12-32)、CBT 群 57 日(18-79)であり、PBSCT 群と UR-BMT 群は同等であるが、CB 群は両群に比し有意に遅延した(共に P=0.002)。急性 GVHD grade II-IV は、PBSCT 群 20.2%、UR-BMT 群 50%、CBT 群 63.3%であり、PBSCT 群と UR-BMT 群間、UR-BMT 群と CB 群間には有意差はなかったが、PBSCT 群と CB 群間には有意差を認めた(共に P=0.014)。急性 GVHD grade II-IV の発症に関与する因子は、UR-BMT または CBT であること、移植の既往歴を有すること、の 3 つであった(単変量解析)。急性 GVHD grade III-IV は、16.2%、25.0%、9.1%であり、いずれの群間にも有意差を認めなかった。2 年時の慢性 GVHD (limited+extensive) は、69.5%、57.1%、46.4%、また extensive 型のみでも 59.3%、35.7%、20.2%でありいずれの群間にも有意差を認めなかった。慢性 GVHD 発症に関与する因子は抽出できなかった。2 年全生存率 OS は 34.1%、47%、33.1%(図 1)、2 年 event free survival は 32.3%、37.4%、35.7%(図 2)、Non-relapse mortality は 27.5%、31.1%、20.4%であり、いずれも各群間で有意差は認めなかった。移植後 300 日の OS に関与する因子は、移植時病状が standard risk (部分寛解以上で安定していること)であった。

図 1 移植幹細胞別の overall survival

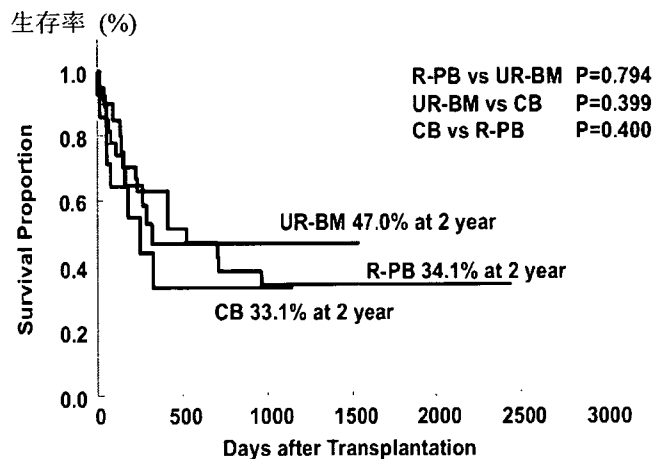
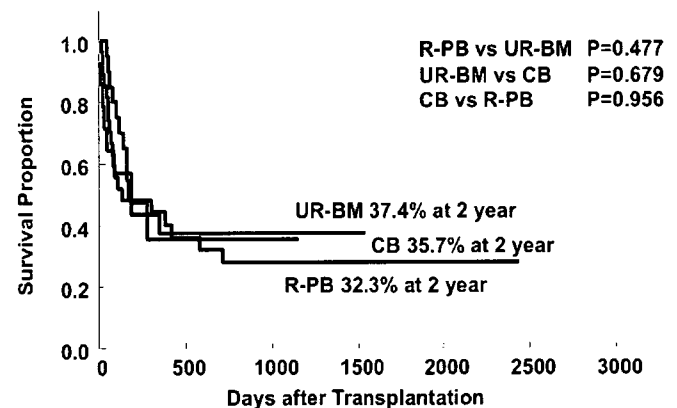


図 2 移植幹細胞別の event free survival



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、ホスト DC およびドナー T 細胞の活性化が誘導される。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。これらのステップが GVHD 発症のメカニズムと考えられている。

1) 移植後早期の炎症性サイトカインの重要性を、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- γ 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細胞の炎症性サイトカインの産生を抑制する SAHA を移植早期に投与すると GVHD が抑制された (Reddy; *PNAS* 2004)。活性化したドナー細胞中の CD4+T 細胞は主にサイトカインを産生することにより、また、CD8+T 細胞はサイトカインに加え、Fas L および Perforin によって組織に障害を与える。しかし、今回マウス CD8+T 細胞による GVHD 誘発モデルにおいて解析した結果、Fas L および Perforin の両方を欠損した cdd マウスをドナーに使用した場合、GVHD は逆に増悪することを見いだした。cdd ドナーT細胞は、アロ抗原刺激後の活性化に続く activation induced cell death (AICD) が起こりにくく、持続的に分裂・増加するため、IFN- γ 、TNF- α などのサイトカイン産生が宿主体内で有意に増加していた (Maeda; *Blood* 2005)。

2) AICD によるアロ抗原反応性 T 細胞の除去は、tolerance 誘導の重要なメカニズムの一つと考えられ、IL-18 に着目した。IL-18 は IL-12 とともに IFN- γ 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- γ 、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、宿主 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) ドナーより宿主 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^{hi} の “memory” phenotype を示したが、CD44^{hi} CD3 T 細胞は CD44^{low} 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)。

5) マウス慢性 GVHD モデルにおいて脾臓内のリンパ球のサイトカイン産生能を調べたところ、慢性 GVHD 発症マウスが優位に IL-17 を多く産生していた。

D. 考察

① 今回検討した予測式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ー選定にも参考になると思われた。今回の検討の問題点としては、G-CSF 投与後の末梢血中 CD34 陽性細胞数増加の個体差が考慮されていないことで、この式では採取単核球の CD34 陽性率が極端に高い例や低い例に関しては予想困難であると考えられた。また、今回検討したのは成人に関してのみであり、小児に対するこの式の有用性は不明である。

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、さら移植幹細胞ソースの多様化により同種移植の適応が拡大した。自験例による

PBSCT 群、UR-BMT 群、CBT 群の 3 群移植ソース別の検討では、1) UR-BMT 群、CBT 群において、好中球および血小板の生着が有意に遅延する、2) 急性 GVHD Grade II-IV 発症率は、PBSCT 群に比較し CBT 群で有意に高率であったが、重症 GVHD Grade III-IV では 3 群間に有意差は認められない、3) 慢性 GVHD の発症率は 3 群間に有意差は認められない、4) Grade II-IV の急性 GVHD 発症に危険因子は、UR-BMT および既往移植歴であるが、慢性 GVHD に関しては有意な危険因子は抽出されない、5) 移植後 2 年での OS、FFS、再発率、非再発死亡は 3 群間で有意差は認められず、移植後 300 日での OS に関する予後良好因子は移植時病状が standard risk である、ことが明らかとなった。いずれの幹細胞 RIST も feasibility があるものと考えられ、特に CBT-RIST は Grade II-IV の急性 GVHD は多いものの、その多くは II 度であり、広範型慢性 GVHD は低率な傾向であり、他の移植ソースと比較して遜色ない治療成績であったことは重要と思われる。一方、昨年報告した低悪性度リンパ腫および、AML/MDS の RIST に関する解析結果と同様に、RIST の予後を左右する因子は、移植時に病状がコントロールされていることが今回の解析でも明らかとなり、移植時非寛解例など high risk 症例に対する RIST にはあらたなアプローチが必要と思われた。

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。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、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。さらに慢性 GVHD における IL-17 が重要な役割をは対してい

ることが示唆された。

E. 結論

① 成人の 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 因子を用いたアフェレーシス回数予測式はドナー選定や、事前の説明、レシピエントの治療計画に有用と考えられた。

② RIST の移植幹細胞ソースとしては PBSC、UR-BM、CBT いずれも有効と思われたが、良好な予後に関与する因子は移植時病状が standard risk (部分寛解以上で安定していること) であり、high risk 症例にはあらたな対策が必要である。

③ 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 1 tumor growth in BALB/c mice by introduction of the RLakt gene coding for antigen recognized by cytotoxic T-lymphocytes and the GM-CSF gene by in vivo electroporation. *Cancer Sci* 95(2):154-159, 2004
- Kojima K, Sakai I, Hasegawa A, Niiya H, Azuma T, Matsuo Y, Fujii N, Tanimoto M, Fujita S. FLJ10849, a septin family gene, fuses MLL in a novel leukemia cell line CNLBC1 derived from chronic neutrophilic leukemia in transformation with t(4;11)(q21;q23). *Leukemia* 18(5): 998-1005, 2004
- Asaumi N, Niiya K, Yoshida C, Shibakura M, Niiya M, Tanimoto M. Complete remission of cyclic thrombocytopenia after *Helicobacter pylori* eradication. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15(5):439-440, 2004
- Hiraki A, Fujii N, (Murakami T), Kiura K, Aoe K, Yamane H, Masuda K, Maeda T, Sugi K, Darzynkiewicz Z, Tanimoto M, Harada M. High frequency of allele-specific down-regulation of HLA class I expression in lung cancer cell lines. *Anticancer Res* 24(3a):1525-1528, 2004
- Ogama Y, Ouchida M, Yoshino T, Ito S, Takimoto H, Shiote Y, Ishimaru F, Harada M, Tanimoto M, Shimizu K. Prevalent hyper-methylation of the CDH13 gene promoter in malignant B cell lymphomas. *Int J Oncol* 25(3):685-691, 2004
- Niiya M, Niiya K, Shibakura M, Asaumi N, Yoshida C, Shinagawa K, Teshima T, Ishimaru F, Ikeda K, Tanimoto M. Involvement of ERK1/2 and p38 MAP kinase in doxorubicin-induced uPA expression in human RC-K8 lymphoma and NCI-H69 small cell lung carcinoma cells. *Oncology* 67(3-4):310-319, 2004
- Kondo E, Akatsuka Y, Nawa A, Kuzushima K, Tsujimura K, Tanimoto M, Kodera Y, Morishima Y, Kuzuya K, Takahashi T. Retroviral vector backbone immunogenicity: identification of cytotoxic T-cell epitopes in retroviral vector-packaging sequences. *Gene Ther.* 12(1):252-258, 2005
- Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, Van KL, Liu C, Tanimoto M, Teshima T. Stimulation of Host NKT Cells by Synthetic Glycolipid Regulates Acute Graft-versus-Host Disease by Inducing Th2 Polarization of Donor T Cells. *J Immunol* 174(1):551-556, 2005
- Maeda Y, Reddy P, Liu C, et al. A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses. *NATURE MEDICINE* 11 (11): 1244-1249 NOV 2005
- Maeda Y, Reddy P, Lowler KP, et al. Critical role of host gamma delta T cells in experimental acute graft-versus-host disease *BLOOD* 106 (2): 749-755 JUL 15 2005
- Maeda Y, Levy RB, Reddy P, et al. Both perforin and Fas ligand are required for the regulation of alloreactive CD8(+) T cells during acute graft-versus-host disease *BLOOD* 105 (5): 2023-2027 MAR 1 2005
- Min CK, Maeda Y, Lowler K, et al. Paradoxical effects of interleukin-18 on the severity of acute graft-versus-host disease mediated by CD4(+) and CD8(+) T-cell subsets after experimental allogeneic

bone marrow transplantation BLOOD 104 (10): 3393-3399 NOV 15 2004

Duffner UA, Maeda Y, Cooke KR, et al. Host dendritic cells alone are sufficient to initiate acute-graft-versus-host disease. JOURNAL OF IMMUNOLOGY 172 (12): 7393-7398 JUN 15 2004

Reddy P, Maeda Y, Hotary K, et al. Histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid reduces acute graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia effect. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 101 (11): 3921-3926 MAR 16 2004

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

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

2. 学会発表

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

Reddy P, Maeda Y, Lowler K, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid modulates the innate and allostimulatory responses of dendritic cells and regulates experimental acute graft-versus-host disease BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION 11 (2): 48-48 141 Suppl. 1 FEB 2005

Reddy P, Maeda Y, Liu C, et al. Allo-antigen

expression on both APCs and tumor is required to elicit an effective GVL response after experimental allogeneic BMT. BLOOD 104 (11): 172A-172A 595 Part 1 NOV 16 2004

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

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

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

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

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

Min CK, Maeda Y, Liu C, et al. Differential effects of IL-18 on the severity of acute graft-versus-host disease mediated by CD4(+) and CD8(+) T cell subsets after experimental allogeneic bone marrow transplantation. BLOOD 102 (11): 409B-409B 5365 Part 2 NOV 16 2003

Fetal tolerance to maternal antigens improves the

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

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

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

藤井伸治、増田浩三、平木章夫、青江啓介、松
尾恵太郎、村上知之、池田和真、杉 和郎、谷

本光音、Cytometric beads array (CBA)を用いた急
性GVHDに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。

IV. 研究会議発表者報告書

第一回研究会議：平成19年6月23日

第二回研究会議：平成20年1月26日（一日目）

平成20年1月27日（二日目）

(再掲)

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
第一回会議

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^① 日野雅之^② 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	伊藤仁也	168
		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	赤塚美樹	170
		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	一戸辰夫、諫田淳也	172
		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	吉原 哲、池亀和博、小川啓恭	174
		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	吉原 哲、小川啓恭	175
		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	高橋義行、矢ガ崎博、濱 麻人、村松 西尾信博、小島勢二	176
		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	尾関和貴、村田 誠	181
		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	森島泰雄 ^① 、川瀬孝和 ^① 、山本 健 ^② 、笹月健彦 ^③	182
		①愛知県がんセンター中央病院 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	川瀬孝和、松尾恵太郎、森島泰雄	184
		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	南谷泰仁、小川誠司	185
		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	柏瀬貢一 ^① 、平安恒幸 ^① 、松尾恵太郎 ^② 、川瀬孝和 ^② 、鬼塚真仁 ^③ 、佐治博夫 ^④ 、森島泰雄 ^②	187
		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 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	鬼塚真仁、猪子英俊	189
		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	鬼塚真仁、猪子英俊	192
		東海大学医学部 分子生命医学	

総合討論

(座長：小寺良尚)