

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|-------------------|-----------|----------------------|------|-----|------|----------------------|
| 森尾友宏 | 麻疹 | 井上智子/佐藤千史 | 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程 | 医学書院 | 東京 | 2008 | p1412-p1416 |
| 森尾友宏 | 風疹 | 井上智子/佐藤千史 | 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程 | 医学書院 | 東京 | 2008 | p1424-p1427 |
| 森尾友宏 | 遺伝病に対して何ができるだろうか？ | 水谷修紀 | 症例でわかる新しい臨床遺伝学 | MSI | 東京 | 2008 | p353-p381, p406-p407 |

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|-----------------------|---------------|--------------------------|------|-----|------|---------------------------------|
| 森尾友宏 | 麻疹 | 井上智子/ 佐藤千史 | 病期・病態・重症度から みた疾患別看護過程 | 医学書院 | 東京 | 2008 | p1412- p1416 |
| 森尾友宏 | 風疹 | 井上智子/ 佐藤千史 | 病期・病態・重症度から みた疾患別看護過程 | 医学書院 | 東京 | 2008 | p1424- p1427 |
| 森尾友宏 | 遺伝病に対して何が できるだろうか？ | 水谷修紀 | 症例でわかる新しい臨床 遺伝学 | MSI | 東京 | 2008 | p353- p381, p406- p407 |

V. 学会発表に関する一覧

学会発表に関する一覧

| 発表者氏名 | 演題名 | 学会名 | 会場 | 日時 |
|---|--|---|----------|-------------|
| 池原 進 | 新しい骨髄移植方法の有用性 | 第7回佐賀造血幹細胞移植フォーラム | 佐賀 | 6月6日 |
| 池原 進 | 新しい骨髄移植方法を用いた難病の治療 | 第20回大阪造血幹細胞移植研究会 | 大阪 | 6月27日 |
| 池原 進 | 新しい骨髄移植方法の有用性 | 鳥取大学医学部附属病院学術講演会 | 鳥取 | 9月24日 |
| 池原 進 | サルを用いた新しい骨髄移植法の開発 | 第1回滋賀医科大学・サルシンポジウム | 滋賀 | 11月28日 |
| 池原 進 | 新しい骨髄移植方法の将来性(癌治療を含めて) | 財団法人安田医学財団創立20周年記念講演会 | 大阪 | 12月13日 |
| 池原 進 | “灌流法+骨髄内骨髄移植法”の有用性—基礎から臨床へ— | 第4回骨髄内骨髄移植研究会 | 札幌 | 2月5日 |
| 池原 進 | 難病の新しい治療法—呼吸器疾患を含む— | 第40階北陸呼吸器シンポジウム | 金沢 | 2月6日 |
| 池原 進 | 新しい骨髄移植法(灌流法+骨髄内骨髄移植法)の最新知見 | 第4回 Annual Review transplant Forum | 東京 | 2月13日 |
| 池原 進 | What do We Learn from Experimental Models? | 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) | イタリア | 2008年3月 |
| 池原 進 | Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases and Age-Associated Diseases(including Diabetes Mellitus) | Pisa University (Prof. Antonio L'Abbate) | イタリア | 2008年3月 |
| 池原 進 | A New BMT Method for Stem Cell Disorders | 6th International Congress on Autoimmunity | ポルトガル | 2008年9月 |
| 鳥飼宏基, 亀井美智, 南谷泰仁, ら | Public Resourceを用いたゲノムワイド解析による新規マイナー抗原同定法の開発 | 第12基盤的癌免疫研究会総会 | 埼玉 | 2008年7月 |
| 赤塚美樹, 森島泰雄 | 骨髄移植症例に誘導されるGVL効果の解析 | 第67回日本癌学会総会シンポジウム | 愛知 | 2008年9月 |
| Nannya Y, Kamei M, Torikai H, ら | HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens | 第50回米国血液学会総会 | サンフランシスコ | 2008年12月 |
| 赤塚美樹 | Minor Antigen 反応性 CTL の移植医療への関与 | 第31回日本造精細胞移植学会総会, シンポジウム | 札幌 | 2008年2月 |
| 高橋義行, 鈴木進, 村松秀城, 西尾信博, 谷ヶ崎博, 石屋聡美, 白数昭雄, 石田高司, 恵美宣彦, 小島勢二 | 同種造血幹細胞移植後の難治性ウイルス感染症に対するウイルス抗原特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の体外増殖法の開発 | 第31回日本造血細胞移植学会総会 | 札幌 | 2009年2月5-6日 |

VI. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

| 種 類 | 受付（識別）番号 | 出願日 |
|------|--|-----------|
| 国内特許 | A Method of Inducing Immunological Tolerance 特開 2001-172188 特願 09-531891 | 2000.3.21 |
| 国内特許 | 骨髄液採取セット及び骨髄針 特願 2001-241586 | 2001.8.9 |
| 国内特許 | 悪性腫瘍の治療方法 特願 2003-49198 | 2004.2.26 |
| 国内特許 | 骨髄ドリル 特願 2007-12791 | 2008.1.17 |
| 国際特許 | Immunotolerance Inducer PCT/JP98/00909 | 1998.3.4 |

VII. 研 究 事 業 報 告

平成20年度 造血幹細胞移植合同班会議 総合プログラム

平成20年度厚生労働省がん研究助成金
森島班

平成20年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
加藤班、大島班、神田班、金班、宮村班、谷口班、池原班、森島班

平成20年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
福田班、森班、岡村班

平成20年度厚生労働省医療技術実用化総合研究事業
谷口班

日時：平成20年6月6日(金)・7日(土)
場所：愛知県がんセンター国際医学交流センター
名古屋市千種区鹿子殿1-1
TEL 052-762-6111

造血幹細胞移植合同班会議（厚労科学研究） 総合プログラム

日時：平成20年6月6日（金）7日（土）

場所：愛知県がんセンター国際医学交流センター（名古屋市千種区鹿子殿1-1 電話052-762-6111）

6月6日（金）

[大会議室]

1. 臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
(H20-免疫-一般-015) 13:00 - 16:00
研究代表者 加藤 俊一（東海大学医学部再生医療科学）

[ホール]

2. 治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究 (H20-がん臨床-一般-019) 13:00-15:50
研究代表者 福田 隆浩（国立がんセンター中央病院）
3. 再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究 (H19-がん臨床-一般-026) 16:00-16:30
研究代表者 森 慎一郎（国立がんセンター中央病院）
4. 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究
(H20-免疫-若手-029) 16:30-16:40
研究代表者 大島 久美（自治医科大学付属さいたま医療センター）
5. アレムツズマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究 (H19-免疫-一般-011) 16:40-17:20
研究代表者 神田 善伸（自治医科大学付属さいたま医療センター）
6. 多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究（医療技術実用化総合研究事業）16:40- 17:20
研究代表者 谷口 修一（虎の門病院）
7. 造血幹細胞移植におけるドナーの安全性と倫理的保護を確保したコーディネートシステム構築に関する研究 (H19-免疫-若手-002) 17:20-17:50
研究代表者 金 成元（国立がんセンター中央病院）

6月7日（土）[ホール]

8. 成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究
(がん研究助成金 総合19-1) 9:00 - 11:00
研究代表者 森島 泰雄（愛知県がんセンター中央病院）
9. 同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究
(H20-免疫-一般-017) 11:00 - 12:00
研究代表者 宮村 耕一（名古屋第一赤十字病院）
10. 成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究 (H19-がん臨床-一般-013) 13:00 - 13:15
研究代表者 岡村 純（国立病院機構九州がんセンター）
11. 同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究 (H20-免疫-一般-016) 13:15 - 14:15
研究代表者 谷口 修一（虎の門病院）
12. 新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究 (H20-免疫-一般-019) 14:15 - 15:15
研究代表者 池原 進（関西医科大学病理学第一講座）
13. 組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究
(H20-免疫-一般-014) 15:15 - 16:15
研究代表者 森島 泰雄（愛知県がんセンター中央病院）

造血幹細胞移植合同班会議 研究班紹介

1. 臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究

(H20-免疫-一般-015)

研究代表者 加藤 俊一 (東海大学医学部再生医療科学)

研究分担者 東 英一、足立 壮一、熱田 由子、安藤 潔、磯山 恵一、甲斐 俊朗、
加藤 剛二、河原 和夫、高梨 美乃子、高橋 聡、谷口 修一、田野崎 隆二、
長村 登紀子、正岡 直樹、森尾 友宏

[臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究]班は1期目の研究成果を踏まえ、臍帯血移植に関わる基礎的・臨床的研究を継続・発展させ、①移植成績の収集と解析、②臍帯血幹細胞の採取、分離、保存等の評価法の確立と改善、③移植技術の高度化、④移植方法の改良と成績の向上、等を計画している。]

2. 治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究 (H20-がん臨床-一般-019)

研究代表者 福田 隆浩 (国立がんセンター中央病院)

研究分担者 谷口 修一、松井 利充、高見 昭良、神田 善伸、鈴木 律朗、豊嶋 崇徳、日野 雅之、池亀 和博、萩原 将太郎、畑中 一生、山口 拓洋

[GVHD や感染症などの治療関連合併症は骨髄バンクや臍帯血など代替ドナーからの移植時に多い。海外で広く使われている ATG、MMF、FCN などの薬剤は、本邦では造血細胞移植領域での適応がない。本研究班ではこれらの薬剤の日本人における至適用法・用量や安全性・有効性に関するエビデンス確立と適応拡大を目指す。]

3. 再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究 (H19-がん臨床-一般-026)

研究代表者 森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院)

研究分担者 田野崎 隆二、内田 直之、中尾 眞二、山本 弘史、山下 卓也、長藤 宏司、
河野 嘉文、加藤 裕久

[薬力学/薬物動態学的試験を中心とした臨床試験を実施し、造血幹細胞移植時に用いられる移植前治療薬、免疫抑制剤などの適正使用の方法論を確立する事を目指す研究班です。今回の班会議では、これからのプロトコール研究の検討、ならびに新規研究課題の検討を予定しています。班員に限らず、新たな研究の提案があれば事前にお知らせください。]

4. 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究 (H20-免疫-若手-029)

研究代表者 大島 久美 (自治医科大学附属さいたま医療センター)

研究分担者 伊豆津 宏二、森 有紀、瀬尾 幸子

[本研究班では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、適切な有効治療濃度の設定と投与方法の検討を行うとともに、個々の患者に対して治療の最適化をはかることを目指す。前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害が多く、併用薬剤も多いため、移植領域に薬物治療モニタリングを適切に導入する利益は大きい。]

5. アレムツズマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究 (H19-免疫-一般-011)
 研究代表者 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター)
 研究分担者 原田 実根、大橋 靖雄、中尾 眞二、谷口 修一、宮村 耕一、森 慎一郎、千葉 滋
 [アレムツズマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および再生不良性貧血に対する骨髄移植の医師主導治験の進捗状況報告の他、海外におけるアレムツズマブの開発状況、国内の他の疾患に対する適応の取得などについても紹介いたします。]
6. 多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究 (医療技術実用化総合研究事業)
 研究代表者 谷口 修一 (虎の門病院)
 研究分担者 神田 善伸、中尾 眞二、高上 洋一、長藤 宏司、宮村 耕一
 [アレムツズマブを用いた再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の有用性を医師主導治験で検証し、その成績を用いて新規医薬品として承認申請し、移植医療全般に貢献する。厚生労働科学研究事業として行ってきた研究成果と体制を継承・活用して研究を完了させ、国民医療の水準向上に大きく寄与する薬剤を臨床導入する。]
7. 造血幹細胞移植におけるドナーの安全性と倫理的保護を確保したコーディネートシステム構築に関する研究 (H19-免疫-若手-002)
 研究代表者 金 成元 (国立がんセンター中央病院)
 研究分担者 細谷 亮太、笠井 正晴、上田 泰典、吉場 史朗
 [血縁者間同種造血幹細胞移植ドナーコーディネートを多角的に検証することによって、コーディネートシステムの確立を目指すのが当班研究の主なテーマである。今回の班会議では、現時点における進捗状況を報告し、最終年度である今年度の課題を明確にし、血縁移植コーディネートの将来像についても議論したい。]
8. 成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究 (がん研究助成金 総合 19-1)
 研究代表者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター中央病院)
 研究分担者 宮村 耕一、豊島 崇徳、坂巻 壽、高橋 聡、加藤 俊一、谷本 光音、岡本 眞一郎、今村 雅寛、中尾 眞二、平岡 諒、森 慎一郎、磯村 寛樹
 [本研究では成人臍帯血移植と非血縁末梢造血幹細胞移植の位置付けを明らかにすることを最終目的とする。成人臍帯血移植の第2相試験の支援と、臍帯血移植と非血縁骨髄移植との比較臨床試験を計画するとともに、血縁者間同種末梢造血幹細胞移植の後方視的解析ならびに非血縁者移植の開始に伴い、その成績を評価する。]
9. 同種末梢造血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究 (H20-免疫-一般-017)
 研究代表者 宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院)
 研究分担者 小寺 良尚、日野 雅之、岡本 眞一郎、田中 淳司、長藤 宏司、金 成元
 [本研究では厚生労働科学研究「血縁者同種末梢造血幹細胞ドナーに関わる調査」で確認されたドナーの安全性を基に、非血縁者間末梢造血幹細胞移植を本邦で速やかに開始するために、ドナー適格基準、施設基準、効率的な採取方法などを研究し、速やかにこれを開始する医学、医療、社会的基盤を整える。]

10. 成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究 (H19-がん臨床一般-013)
研究代表者 岡村 純 (国立病院機構九州がんセンター)
研究分担者 神奈木 真理、松岡 雅雄、豊島 崇徳、朝長 万左男、宇都宮 興、谷口 修一、
 田野崎 隆二、増田 昌人、鶴池 直邦、今村 雅寛、谷脇 雅史、山中 竹春
[平成12年から高齢者層ATL(急性型・リンパ腫型)に対する血縁者末梢血を移植幹細胞源とした臨床試験を開始した。これまでの2試験から、RISTの安全性と抗ウイルス療法としての有効性を証明し、標準的治療としての可能性を指摘した。現在、第3期試験を実施中であり、本年度から、非血縁者骨髄によるRISTを開始の予定である。]
11. 同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績の向上に関する研究 (H20-免疫一般-016)
研究代表者 谷口 修一 (虎の門病院)
研究分担者 鈴木 律朗、土田 昌宏、秋山 秀樹、原 雅道、岡本 真一郎、豊嶋 崇徳、浜口 功、森尾 友宏、中尾 眞二、高橋 聡、一戸 辰夫
[同種造血幹細胞移植成績の国内一元化管理および国際間で共有を行い、エビデンス創出を容易にする。ドナーとレシピエントのQOL向上に必要な条件を抽出し、致命的合併症である移植片宿主病、血栓性微小血管障害および感染症の早期診断、予防および治療法を確立する。代替移植源としてのHLA不適合移植を評価する。]
12. 新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究 (H20-免疫一般-019)
研究代表者 池原 進 (関西医科大学病理学第一講座)
研究分担者 小島 勢二、森尾 友宏、赤塚 美樹、一戸 辰夫、品川 克至
[本研究班では従来の造血幹細胞移植技術とは違った、新しい技術を開発し、臨床応用に役立てる。池原らが開発した骨髄細胞採取技術(灌流法)と骨髄内骨髄移植技術(IBM-BMT法)を基本とし、さらに安全で有効な新しい技術を開発し、BMTの適用範囲を拡大し、難病で苦しんでいる患者さんのための根本治療法を開発する。]
13. 組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究 (H20-免疫一般-014)
研究代表者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター中央病院)
研究分担者 猪子 英俊、笹月 健彦、小川 誠司、村田 誠、屋部 登志雄
[非血縁移植におけるドナーと患者のHLAをはじめとする組織適合性抗原とその違いが移植応にどのように関わっているかを明らかにし、移植成績を向上させることを目的として、JMDPと同時に組織適合性研究者を中心に組織され継承されている研究班である。]

以上

6月6日(金)
午後
大会議室

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
 「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」班
 第一回班会議プログラム

日時：平成20年6月6日（金）13時00分～16時00分

場所：愛知県がんセンター 国際医学交流センター 大会議室

厚生労働省ご挨拶 <13時00分～13時10分>

厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室・室長 原口 真 様

2期目の研究目標と計画 <13時10分～13時20分>

研究代表者 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 加藤 俊一

研究分担者発表 <13時20分～15時50分>

[基礎的・開発的研究]

座長：東 英一

- | | | |
|--------------------|---------|-------|
| 1. 骨髄内臍帯血移植の基礎的検討 | 東海大学医学部 | 吉場 史朗 |
| 2. 麻疹 DC ワクチンの臨床試験 | 三重大学医学部 | 熊本 忠史 |

[臍帯血の採取と品質評価]

座長：高梨美乃子

- | | | |
|---------------------|--------------|-------|
| 3. 臍帯血採取法の改良に関する研究 | 日本大学医学部 | 正岡 直樹 |
| 4. 臍帯血の品質管理と評価 | 東京都赤十字血液センター | 高梨美乃子 |
| 5. 臍帯血の医薬品化に関する調査研究 | 東京医科歯科大学医学部 | 河原 和夫 |

[臨床研究の基盤整備]

座長：熱田 由子

- | | | |
|-----------------------------|------------|-------|
| 6. TRUMPの導入と臍帯血移植データベースの充実化 | 東京大学医科学研究所 | 長村登紀子 |
|-----------------------------|------------|-------|

[小児・成人共通臨床研究]

座長：加藤 剛二

- | | | |
|-------------------------------|--------------------|-------|
| 7. 臍帯血移植時の早期細菌感染症のリスク因子の解析と対策 | 名古屋市立東部医療センター東市民病院 | 矢崎 信 |
| 8. 複数臍帯血移植の進捗状況 | 兵庫医科大学 | 甲斐 俊朗 |

- | | | |
|--|------------|-------|
| 9. 臍帯血移植後の lineage-specific chimerism 解析法の開発 | 東京大学医科学研究所 | 渡辺 信和 |
|--|------------|-------|

- | | | |
|---------------------|-------------|-------|
| 10. 臍帯血移植後の CD4-DLI | 東京医科歯科大学医学部 | 森尾 友宏 |
|---------------------|-------------|-------|

[小児における臨床研究]

座長：磯山 恵一

- | | | |
|-------------------|-----------|-------|
| 11. 小児臍帯血移植に関する研究 | 昭和大学藤が丘病院 | 磯山 恵一 |
|-------------------|-----------|-------|

- | | | |
|--------------------------------|---------|-------|
| 12. 小児臍帯血移植におけるシクロスポリン至適使用法の検討 | 京都大学医学部 | 足立 壮一 |
|--------------------------------|---------|-------|

[成人における臨床研究]

座長：谷口 修一

- | | | |
|---------------------------------|----------|-------|
| 13. 東大医科研の方法による成人臍帯血移植臨床研究の進捗状況 | 国立がんセンター | 田野崎隆二 |
|---------------------------------|----------|-------|

- | | | |
|--------------------|-------|-------|
| 14. 高齢者に対する臍帯血ミニ移植 | 虎の門病院 | 内田 直之 |
|--------------------|-------|-------|

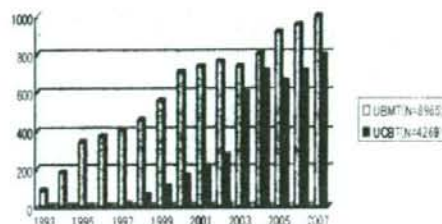
[総合討論] <15時50分～16時00分>

平成20年度
厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術
の高度化と安全性確保に関する研究

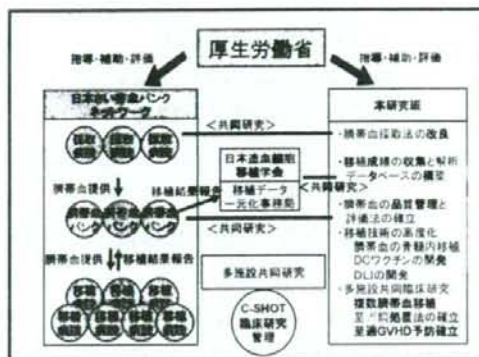
研究代表者 加藤俊一
東海大学医学部基盤診療学系
再生医療科学

わが国における非血縁者間 骨髄移植と臍帯血移植の推移



研究班の目的と目標: 1期目

- ・ 臍帯血移植を量の拡大から質の向上へ
- ・ 臍帯血採取量増加のための手技改善
- ・ 分離保存技術の向上による安全性確保
- ・ 移植データ一元化による移植情報の共有
- ・ 過去の移植データの解析と論文文化
- ・ 臨床研究支援組織による臨床研究管理
- ・ 多施設共同研究による移植方法の標準化
- ・ 単一施設内での新規技術の開発

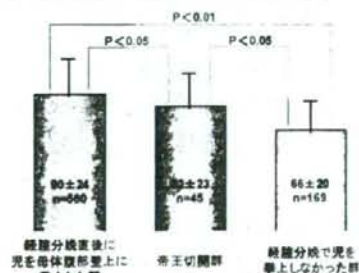


1期目のまとめ

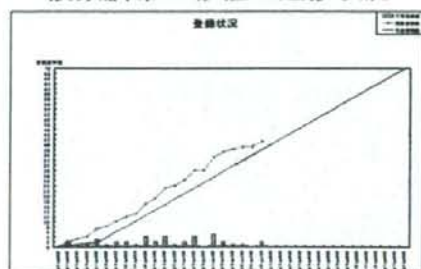
目標どおりに達成できたこと

- ・ 臍帯血採取 カンガルーケアの採用と普及
 - ・ 移植データ一元化
 - ・ 移植データの解析と学会発表・論文文化
 - ・ 臨床研究推進のための基盤整備
 - ・ 複数臍帯血移植の臨床研究
- 達成の途上で、継続研究が必要なこと
- ・ 臍帯血移植の標準的治療方法の確立
 - ・ 臨床研究の継続(成人、小児、第一相臨床試験)
 - ・ 臍帯血の医薬品化の可否

採取方法別の採取血液量検討



複数臍帯血移植の進捗状況



2期目の大目標

- 採取から移植までの網羅的研究
- 量から質へ
- retrospective解析からprospective研究へ

研究班2期目の目標と計画(1)

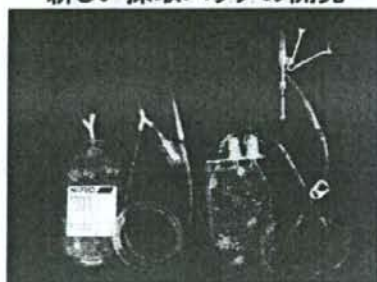
臍帯血バンクに関する検討

1. 臍帯血の採取方法の検討 (正岡直樹)
 - ・臍帯血採取バッグの改良(ニプロと共同開発)
2. 臍帯血の品質管理方法の検討 (高梨美乃子)
 - ・HLA抗体と生着の関係
 - ・HLA-C抗原と白血病再発・生存との関係

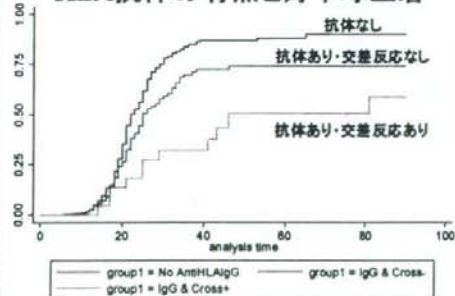
基礎的検討から臨床応用へ

3. 臍帯血の骨髄内移植法の開発 (安藤 潔)
 - ・臨床研究の開始
4. 麻疹DCマブチンの開発 (東 英一)
 - ・臨床研究の開始

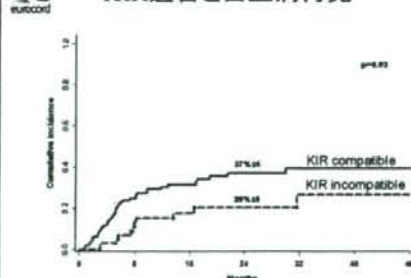
新しい採取バッグの開発



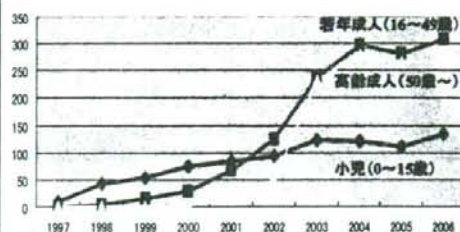
HLA抗体の有無と好中球生着



KIR適合と白血病再発



小児・成人別移植数の推移



研究班2期目の目標と計画(2)

臨床研究

5. 小児における前処置の至適化 (磯山恵一)
6. 小児におけるGVHD予防法の至適化 (足立壮一)
7. 成人におけるCSTの前方視研究 (田野崎隆二)
8. 高齢者におけるRISTの前方視研究 (谷口修一)
9. 複数臓器血移植 (甲斐俊朗)
10. 精緻なキメリズム評価法の開発 (高橋 聡)
11. 臓器移植におけるDLIの開発 (森尾友宏)
12. 真菌、ウイルス感染症の予防の検討 (加藤剛二)
13. 臨床研究サポートシステムの整備 (熱田由子)
14. 臓器移植データベースの確立 (長村登紀子)

研究班2期目の目標と計画(3)

特別研究: 臓器移植の医薬品化に関する研究

目的: 臓器移植を医薬品とすることができるかを調査研究

15. 法律、指針との整合性 (山口一成、小澤敬也)
16. GMP基準、GTP基準適用の妥当性 (山口照英)
17. 臓器移植/バンク技術水準 (高梨美乃子、甲斐俊朗)
18. GMP基準細胞処理経費 (伊藤仁也、前川 平)
19. GMP基準での細胞処理の経費試算 (河原和夫)
20. 国際的な動向の調査 (川上裕司)
21. ヒト幹細胞臨床応用基準との整合性 (中畑龍俊)
22. 総括 (加藤俊一)

平成 20 年 6 月 6 日

「骨髄内臍帯血移植の基礎的検討」

東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学
研究分担者：安藤 潔、○吉場史朗、佐藤敦子、加藤俊一

研究目的

造血幹細胞移植のソースの一つである臍帯血の移植数は増加しつつあるが、採取できる臍帯血の量には限りがあり、充分な量の臍帯血を得られないという問題点がある。

本検討ではこの問題点を解決するために、免疫不全マウス (NOD/SCID マウス) を用いて複数のヒト臍帯血由来造血細胞 (CD34 陽性細胞) を移植した場合の生着やキメリズムについて検討した。また、臍帯血移植の移植ルートとして現行の静脈内移植 (iv) の代わりに直接に骨髄内移植 (iBM) する方法を検討し、免疫不全マウスに対して臍帯血の骨髄内移植と静脈内投与との生着率の違いについて検討したので報告する。

材料および方法

1. ヒト臍帯血由来造血幹細胞 (CD34 陽性細胞) の調製

ヒト臍帯血から Ficoll 法により MNC を分離し、CD34 分離ビーズを用いて純化 CD34 陽性細胞を回収した。CD34 陽性細胞は FACS により CD34 および CD38 について解析してランク分けし、セルバンカーに浮遊させて使用時まで液体窒素中に保存する。使用時には CD34 および CD38 について FACS にて再解析し、colony についても確認した。

2. CD34 陽性細胞の免疫不全マウス (NOD/SCID) への投与および解析方法

免疫不全マウス (NOD/SCID マウス、7~9 週齢) を用い、静脈投与 (iv) および/または骨髄内投与 (iBM) により CD34 陽性細胞を移植する。移植後 8~12 週で Sacrifice し、血液 (Pb)、脾臓 (Sp)、左右大腿骨および頸骨内骨髄 (BM-R1, R2, L1, L2) を採取し、得られた細胞のヒト CD45 の発現を FACS により解析した。さらに、各細胞の DNA を抽出し、Ch17 PCR 解析によりヒト血液関連細胞の発現を確認した。また DNA の STR 解析を行うことにより、複数臍帯血移植後の生着細胞がどちらの由来なのか、生着細胞のキメリズムを確認した。

さらに、免疫不全マウス (NOD/SCID マウス、7~9 週齢) を用い、静脈投与 (iv) および/または骨髄内投与 (iBM) により CD34 陽性細胞と CD3 陽性細胞を移植した。移植後 12 週で Sacrifice し、上記と同様にヒト CD45 の発現ならびに FACS により解析し、由来生着細胞のキメリズムを確認した。

結果と考察

(1) 移植ルートの違いによる Lineage の比較

NOD/SCID マウスを静脈投与群 (iv 群) と骨髄内投与群 (iBM 群) とに分けて CD34 陽性細胞を同数 (5×10^4) 移植し、10 週後の Lineage を比較した。各群の Pb, Sp, BM (R1, R2, L1, L2) か

ら採取したそれぞれの細胞を各種抗体で免疫染色し、FACS解析することにより Lineage を調べた。iV(a), iBM(b)いずれの群も同様の Lineage (陽性: B細胞系 (CD19, 20, 38), 骨髄単球系 (CD14), 造血幹細胞/前駆細胞系 (CD34), TB 活性化マーカー (CD38), ホーミングマーカー (CXCR4)、陰性: T細胞系 (CD3), NK細胞 (CD56), 骨髄単球系 (CD33), 血小板 (CD41)) が示され、いずれの移植ルートを用いても同様の生着が期待されることが示された。

(2) 移植ルートによる生着率の比較

NOD/SCID マウスを静脈投与群 (iV 群) と骨髄内投与群 (iBM 群) とに分けて CD34 陽性細胞を移植し、8 週後にそれぞれの群で iBM 移植部位 (R2) における生着率を比較した。その結果、同じ細胞数 (5×10^4) を移植した場合の hu-CD45 キメリズムは iV 群 (7.87%, n=6) に対して iBM 群 (38.43%, n=11) と約 5 倍高く、iBM の方が iV よりも生着率が高いことが確認された。

(3) 複数の異なるヒト臍帯由来造血 CD34 陽性細胞を同時に iV または iBM 移植した場合の骨髄内における DNA キメリズム

2 種類のヒト臍帯由来造血 CD34 陽性細胞を同数混合し、iV または iBM 移植した。8 週後の骨髄移植部位における細胞の DNA キメリズムを STR 解析した。その結果、iV, iBM とともに両方由来の DNA が検出され、両者ともに生着したことが確認されたがその比率は一定ではなかった。また、移植した CD34 陽性細胞に含まれる CD34+38-細胞の割合に注目してみると、CD34+38-の割合が多い細胞を移植した方の DNA キメリズムが高い傾向があった。このように、移植細胞の生着率の向上を図るには、より質の高い細胞を移植することも重要性であることが示唆された。

(4) 複数の異なるヒト臍帯由来造血 CD34 陽性細胞を、一方は iV、他方は iBM で移植した場合の骨髄内における DNA キメリズム

2 種類のヒト臍帯由来造血 CD34 陽性細胞の同数を、一方は iV、他方は iBM にて同時に移植した。さらに、移植ルートを交換して、それぞれの細胞を移植し、8 週後の骨髄移植部位における生着細胞の DNA キメリズムを STR 解析した。その結果、いずれの細胞を用いても iBM した細胞の方の DNA キメリズムが約 2 倍高かった。このことから、複数臍帯血 CD34 陽性細胞を同時に異なるルート (iV または iBM) で移植した場合は、iBM した方が有利に生着することが示された。

(5) 複数の異なるヒト臍帯由来造血 CD34 陽性細胞と CD3 陽性細胞を iV と iBM 同時に移植した場合の骨髄内における DNA キメリズム

iBM した部位は iBM した細胞が優位に生着するが、他の部位では CD34+38-の割合が多い細胞を移植した臍帯血の DNA キメリズムが高い傾向があった。

結論

当初は細胞数が同等であれば、iBM した臍帯血が iV に優ると予想していたが、細胞の質の問題もあり、iBM した部位は iBM の細胞が優位になるが、全体としては iV が優るという結果となった。

平成20年6月6日

麻疹DCワクチンの臨床試験

分担研究「DCワクチンを用いた麻疹ウイルス移植後のウイルス感染予防法の開発に関する研究」

三重大学小児科・細胞移植療法部
熊本忠史、伊藤美津江、岩本彰太郎、平山雅浩、東 英一

麻疹DCワクチンの臨床試験

- 目的：造血細胞移植後で既存のワクチン接種が困難な時期に、免疫抑制を惹起しない安全な麻疹DCワクチンを接種することにより、移植後に罹患すると致死率が高い麻疹の感染予防を行う。
- プライマリーエンドポイントを、セカンダリーエンドポイントを麻疹抗体価の上昇、CTCAE v3.0でgrade3以上の有害事象の発生率とする。

実施計画

- 投与方法
 - 接種部位と回数：上腕あるいは大腿の皮下に1回接種
 - 1回当たりの接種細胞数：
 - コホート2 1x10⁶
 - コホート3 5x10⁶/0.5mlの3群（各3名）
- 安全対策
 - 国内外の臨床試験で用いられているGMPグレード試薬、器具、設備を使用する
 - 調整したワクチンに微生物が含まれないことを、培養にて確認する
 - 以上は標準作業手順書SOPを遵守する

実施方法

麻疹DCワクチンの作成方法

- 末梢血10-30mlから濃度勾配遠心法により単核球を分離する。
- 単核球を培養皿上で2時間、37°C、CO2培養器で培養し、浮遊細胞を除去する
- プラスチック付着細胞を無血清培地X-VIVOでIL-4とGM-CSFの存在下に5日間培養する
- 得られた樹状細胞の半分にワクチン株麻疹ウイルス（阪大ピケンCAM株）を添加する（麻疹感染樹状細胞）
- 残りの半分は培養を継続する（非感染樹状細胞）
- 48時間後、麻疹感染樹状細胞を紫外線照射してウイルスを不活化する
- 麻疹感染樹状細胞と非感染樹状細胞を混合培養する
- 48時間後に得られる樹状細胞を麻疹DCワクチンとする。

実施方法

- 安全性の確認
 - CTCAE v3.0の有害事象表に基づいて、副反応を評価する
 - と免疫学的モニタリング
- 免疫学的モニタリング（細胞表面マーカー、TREG、TCR spectratyping）を行い接種の至適時期を設定する。接種前、接種後1ヶ月
- 12ヶ月の血清麻疹抗体価をEIA法にて測定する
- 麻疹特異的B細胞の測定

True Naive CD4 T Cell

