

年次健康診断により得られたドナーの健康状態
(最長5年間、1,702人から得られた5,673報告、数字は人数、
一人が複数の以上があった場合は主たるものを採用)

A. 異常なし:	1,232 (72.4%)
B. 異常あり:	470 (27.6%)
1. 提供前から在り:	102 (6.0%)
2. 提供後出現、一過性又は生活習慣によると思われるもの等、 (例:風邪、交通事故、妊娠、高血圧症、糖尿病、外科手術等):	151 (8.9%)
3. 提供後出現、2以外:	216 (12.7%)
1) 非腫瘍性:	204
2) 血液以外の腫瘍:	11
3) 血液腫瘍:	1

2008, 3現在

末梢血幹細胞提供との関連が否定できないとして採取チーム又は
ドナーセンターにより判定された比較的重篤な晩期有害事象
(全て前記日-3に属した、(): 人数と提供後発症月)

非腫瘍性: 24例

甲状腺機能異常 (7, 10~34 mo), 子宮筋腫 (3, 14~36 mo),
慢性関節リウマチ (2, 20~23 mo), 脳梗塞 (2, 7~33 mo),
くも膜下血腫 (1, 9 mo), 白内障 (1, 7 mo), 眼底出血 (1, 33 mo),
アトピー性皮膚炎 (1, 12 mo), 葡萄膜炎 (1, 20 mo),
気管支喘息 (1, 20 mo), 特発性血小板減少性紫斑病 (1, 27 mo),
子宮内膜炎 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),
血液以外の腫瘍: 11例

乳がん (6, 4~43 mo), 胃がん (1, 23 mo), 子宮がん (1, 10 mo),
脳腫瘍 (1, 6 mo), 咽頭癌 (1, 13 mo), 肺がん (1, 54 mo)

血液腫瘍: 1例

急性骨髄性白血病 (1, 14 mo),

(附: 提供前から在った骨髄増殖性疾患の白血病化: (1, 48 mo))

末梢血、骨髄ドナーの有害事象比較(日本側)

	末梢血	骨髄
30日以内死亡	0 / 3,264	(1)* / 5,921 p=0.99
30日以内重篤有害事象 (末梢血: "明らかに重篤")	20 / 3,264	25 / 5,921 p=0.21
血液系悪性腫瘍	1** / 1,702	2*** / 5,921 p=0.53

*: 採取時発症、1年後死亡

** : 急性骨髄性白血病

***: 急性骨髄性白血病 x 2

学会ドナー適格規準の有害事象予測性
(年齢因子も含めて)

	急性期有害事象	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	164 (97.62%)	4 (2.38%)
	p=0.30	
	中長期有害事象	あり
適格	1,593 (97.85%)	35 (2.15%)
不適格	73 (98.65%)	1 (1.35%)
	p=0.62	

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

年齢因子を除外して (10-65歳で)	急性期有害事象	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	75 (96.15%)	3 (3.85%)
	p=0.09	
	中長期有害事象	あり
適格	1,593 (97.85%)	35 (2.15%)
不適格	22 (100.0%)	0 (0.0%)
	p=0.33	

海外における非血縁者間への応用状況

-BMDW(Bone Marrow Donors Worldwide) Webサイト 2008現在-

2005年12月 (57バンク)	2007年8月 (60バンク)
全面的に採取可 52 (91.2%)	全面的に採取可 68 (前回+6) (96.7%)
一定条件で採取可 2 (アイルランド、ニュージーランド)	※ +6バンクの内訳: ・方針変更: アイルランド、NZ、UAE ・BMDWに新たに加盟: ロシア(RCH)、タイ、ウルグアイ、
採取不可 3 (日本、ブルガリア、アラブ連合 UAE)	採取不可 2 (日本、ブルガリア)

URL: http://www.bmdw.org/index.php?id=survey_results
タイトル: Survey results G-CSF stimulated stem cells

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
－これまでの経験とそれに基づく提言(1)－

同種末梢血幹細胞ドナー事前登録システムは、提供に伴う急性期並びに中長期重篤有害事象の種類と頻度に付き、正確な情報をもたらしつつある。本事業を通じ、末梢血幹細胞提供後一定数の急性期有害事象が発生することが明らかになったが、死亡もしくは後遺症を残すような事例は、わが国においては現在までのところ発生していない。これは提供の事前登録制一施設のドナー安全に対する自覚を新たにする一の成果の一つと考える。ドナー適格基準の設定は、特に急性期の有害事象率を低減させる上で効果があったと考える。同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の「健常ドナーに後年、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。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
－これまでの経験とそれに基づく提言(2)－

わが国において同種末梢血幹細胞採取・移植法を非血縁者間へも導入するに当っては、血縁者間移植においてドナーと患者双方における短期、中・長期の安全性が確認されることが前提であると考えられていたが、これまでの学会・研究班共同事業の結果、日本造血細胞移植学会・輸血学会の定めたガイドラインを遵守する限りにおいて、短期(急性期、採取時・採取直後)の重篤な有害事象は最小限に抑え得ると考える。中・長期(～5年)の健康情報は、採取時健康であったドナーにも5年の間に様々な健康上の問題が発生し、中には腫瘍性疾患、白血病等の罹患例も出現することが明らかになったが、懸念された血液系悪性腫瘍の発生率は骨髓ドナーと比べ有意差は見られておらず、その他も本採取法との因果関係が明らかなものはない。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
－これまでの経験とそれに基づく提言(3)－

患者における成績に関しては血縁者間移植では我が国の自験例が既に一部論文化され、又多数例の後方視的解析は日本造血細胞移植学会全国調査報告書に掲載されているが、非血縁者間移植においても同様の結果が得られるかどうかは未知であり、少なくとも初期にはHLA-DNAレベル適合ドナーからの移植等、GVHDのリスクが少ない移植から始められることが望ましい。具体的には、背景、目的、目標症例数、ストップングルール等を明記した日本骨髓バンク独自のプロトコル(要綱)を作成し、ドナー、患者をはじめとする関係者に開示した上で、第三者によって構成される効果安全性評価委員会の管理の下に実施されるべきであろう。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
－これまでの経験とそれに基づく提言(4)－

同種末梢血幹細胞採取・移植は世界的に急速に普及している技術であり、血縁、非血縁間を問わず、骨髓採取・移植を凌駕しつつある。そして今や世界の骨髓バンクの中で本方法を採用していないバンクはほとんど無いのが現状である。本技術はドナーの自己血採血、全身麻酔、骨髓穿刺を必要とせず、患者においては移植後の血液回復が速やかであって、高齢患者におけるミニ移植を可能にし、又緊急に造血幹細胞移植を必要とするような事態等にも適している。以上より、日本造血細胞移植学会並びに厚生科学研究班は、日本骨髓バンクが非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植の実施に向けて早急に準備を開始することは妥当且つ必要であると考える。

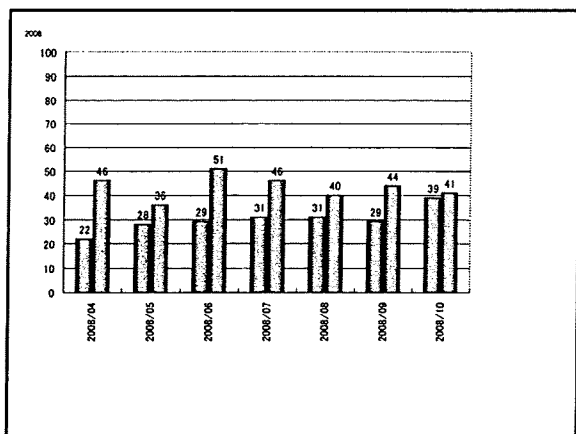
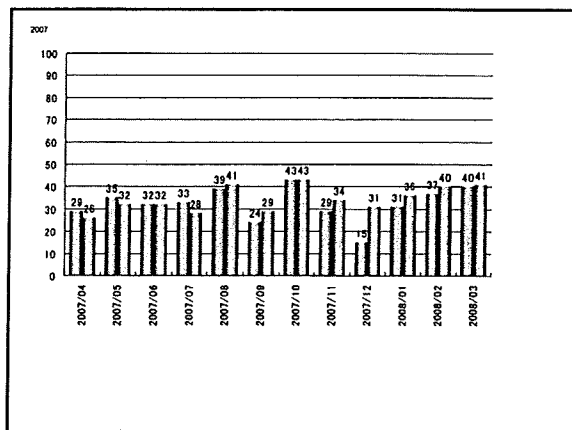
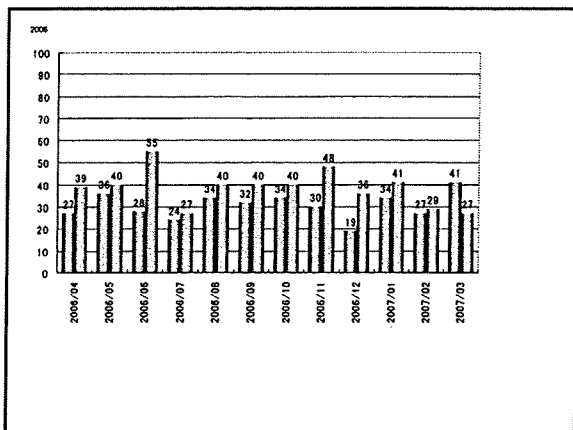
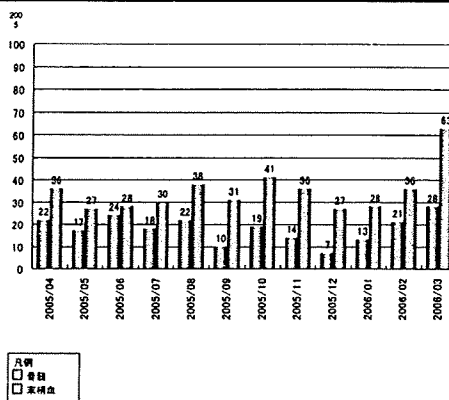
血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
－これまでの経験とそれに基づく提言(5)－

これ以外に解決しておかなければならない問題として、G-CSF投与開始からアフターケア終了までの約1週間、ドナーをどのようにフォローするかということがある。現在血縁ドナーの多くはこの間安全性確保のため入院されていると思われるが、これでは骨髓提供より入院期間が延びてしまいドナーの時間的負担は大きくなってしまふことになる。海外では一般化している外来ベースでのG-CSF投与とアフターケアが我が国でもドナーの希望によっては安全に行ない得るシステム(高度な採取施設認定基準と定期的な査察制度等)を構築しておくことが必要である。

Ⅱ. 日本造血細胞移植学会
血縁造血幹細胞(骨髓・末梢血)
ドナーフォローアップ事業
2005.4～2010.3

日本造血細胞移植学会ドナー委員会

登録状況



各採取法の有害事象は学会ホームページ上に開示
 (骨髓:9件 末梢血:23件)

傷害保険発動から見た骨髓採取、末梢血幹細胞採取
 の比較

血縁ドナー傷害保険適用状況

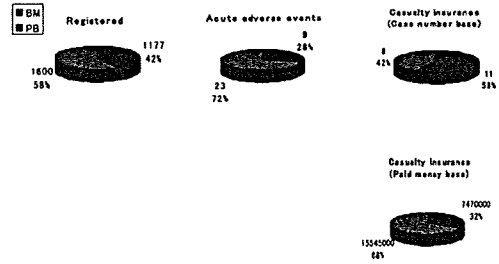
骨髓: 8件

前立腺炎 敗血症・肝障害 採取部血腫
 採取部位疼痛持続 反回神経麻痺
 正中静脈血管損傷 鼠径部感覚消失
 採取部炎症

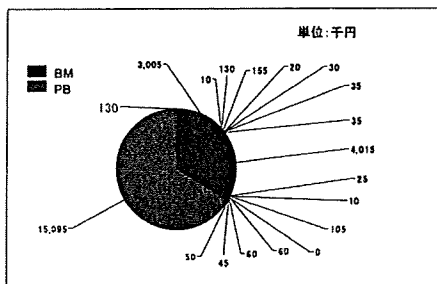
末梢血: 6件

Sweet病 吐気、呼吸苦等 全身の痛み等
 高度難聴 急性硬膜下血腫

PBSCH VS BMH 2005,4~2008,10 JSHCT



保険金支払い額



血縁造血幹細胞(骨髓・末梢血)ドナーフォローアップ 事業3年目の中間総括

採取チームからの有害事象報告は末梢血の方が多いが、
 傷害保険発動という視点から見た場合、
 両者の差は少ない。

2009.1.18

厚生労働科学研究
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「同種末梢血幹細胞移植を
非血縁間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究班」

非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの 適格基準およびドナーコーディネート に関する検討

大阪市立大学 医学研究科 血液腫瘍制御学
(血液内科・造血細胞移植科)
日野雅之

ドナー適格基準

骨髄採取と末梢血幹細胞採取で基準が
異なっていると煩雑

骨髄バンク ドナー適格性判定基準
(2007年4月1日 改訂第5版)

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン
(2003年4月21日 改訂第3版)

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン
(2003年4月21日 改訂第3版)

ドナーの適格性

(1) ドナーの年齢

ドナーの安全性が検討されている赤十字血液センターの血小
板採取を目的とした成分採血の対象年齢は18-54歳である。

BMHは54歳でコーディネートが開始されていれば55歳で採取
可能であり、PBSCHも同様の運用でなければ混乱が生じるた
め、日本造血細胞移植学会/日本輸血・細胞治療学会の同種
末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細
胞動員・採取に関するガイドラインの改訂をお願いする。

(2) ヘモグロビン

男性13.0g/dL 女性12.0g/dL
女性の場合は、鉄欠乏性であれば、Hb11.5g/dL以上という案もありましたが

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン
(2003年4月21日 改訂第3版)

ドナーの適格性

2) G-CSF 投与に関する不適格性

- ・G-CSF に対するアレルギーのある人
- ・妊娠あるいは妊娠している可能性のある人
- ・血栓症の既往あるいはリスク:基礎疾患として高血圧、冠動脈疾
患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症などを有する人
- ・脾腫を認める人
- ・白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる人
- ・間質性肺炎を合併あるいは既往として有する人
- ・癌の既往を有する人
- ・治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する人
- ・自己免疫疾患を有する人
- ・肝機能障害を有する人
- ・神経障害を有する人

- (1) BMH、PBSCHともに不適格
- (a) 間質性肺炎(PBSCHでは肺循環器障害・気管支喘息の既往
も不適格)
- (b) 血栓症の既往
- (c) 理学所見でわかる脾腫のある人
- (d) LDH(骨髄採取ドナーも不適格。その場合は、確認検査に追
加の必要がある)

- (2) PBSCTのみ不適格
- (a) G-CSF製剤に対するアレルギーのある人
- (b) 上肢である程度太い血管が確保できない人
- (c) 血管迷走神経反射(VVR)の既往がある人
- (d) 高脂血症の人(どのレベル(T-chol, TG, HDL-chol?)を不可
とするかは、学会のガイドライン委員会で見直していただくこ
ととなった。運用上は確認検査時(空腹時)に行うのがよい。)

(3) BMHのみ不適格

- (a) 悪性高熱症の家族歴
 - (b) 整形外科疾患
- 補足:顎関節症で開口制限が高度な場合はBMHと同様に
PBSCTにおいても、急変時に挿管困難なため不適格。

・平成20年度第2回ドナー安全委員会において骨髄提供ドナー適格性判定基準について一部を変更
 1)「間質性肺炎」:『D:絶対不適格』とし、追加する。
 2)「気管支喘息」:現行の基準を変更しない。
 ※事例ごと個別に判断する。
 3)「下肢静脈瘤」:現行の『D:絶対不適格』を『B:要検討』に変更する。
 4)「血栓症の既往歴」:『D:絶対不適格』とし追加する。
 5)「深部静脈血栓の既往歴」:『D:絶対不適格』とし追加する。
 6)「確認検査⇒陰性、術前検査⇒判定保留の場合のHCVの取り扱いについて」:『確認検査結果が「陰性」であり、術前健診検査結果が「判定保留」となった場合は再検査を実施し、「陰性」が確認できれば可』⇒『A:適格』
 7)「プロトロンビン」:現行の基準を変更しない。

ドナーの意志決定時期

ドナーとの接点

- (1) 登録時
- (2) 確認検査時
- (3) 最終同意時
- (4) 術前検査時

どちらかのドナーになれないことが判明する場合もある

ドナーの提供意思決定

(1) 登録時

・医師の面談がなく、十分な説明を受けていないため、BMHかPBSCHどちらかを選んだとしても、意思が変わる可能性があるため、希望は聞かない。

・2つの方法の情報提供のみとする。

ドナーの提供意思決定

(2) 確認検査時

・医師の面談があり、十分な理解が得られる可能性が高いこと、ドナー選定に影響するため、この時期に意思決定する必要があることから、確認検査時には2つの方法を説明した後、ドナーに希望を伺う。ここでの意思が決定ではなく、ドナーの希望を移植主治医へ報告し、ドナー選定のための情報とする。

・患者の希望については、ドナーが説明を聞いた後で、家族と相談しながら意思決定するための材料となるため、情報として提供すべきである。

・BMHとPBSCHで適格基準(高脂血症など)が異なるため、どちらか一方のみ可能なドナーは確認検査の結果後に判明する。高脂血症の検査(空腹が必要)を術前にすると、PBSCTのみを希望している患者の場合は、術前検査時点で終了となってしまうので、高脂血症検査は確認検査時(空腹時)に行う方が良い。

ドナーの提供意思決定

(3) 最終同意時

・患者側が移植を急いでPBSCTへの変更を申し出る場合が有り得るが、最終同意の意味がなくなってしまうため、最終同意後の変更は原則として認めない。最終同意は、選択して頂いたどちらか一方についての同意をいただくこととする。

・最終同意時、ドナーの意思(BMHかPBSCH)は決定されているが、ドナー家族から採取方法について反対があり、患者がどちらでもよい場合は、再度調整する。

ドナーの提供意思決定(継続検討)

(1)どちらでも対応できるように、BMHとPBSCHのドナー適格性を可能な限り近づけてシンプルにすることが必要である。

(2)ドナーの自由意思が尊重されているか。

(3)確認検査時にドナーの希望を伺っても、家族の理解が得られるかは不確実である。(骨髄も同様)

(4)確認検査時、患者の希望をいつ話すかより、どう話すかが重要であるため、さらに細かい議論を進め、Q&Aやマニュアル等を作成する必要がある。

平成20年度厚生労働省免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「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」班（宮村班）

非血縁末梢血幹細胞移植施設基準

北海道大学大学院医学研究科血液内科学
田中淳司

現状(1)

非血縁骨髄移植年間1,000例以上

JMDP認定移植施設 160施設

DLI採取認定施設 51施設

新規非血縁骨髄採取申請施設に対しては
ドナー安全委員会が施設査察後に認定

現状(2)

血縁末梢血幹細胞移植施設 233施設

血縁末梢血幹細胞移植(2006) 474例

移植種類別報告件数—造血細胞移植学会

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
血縁BMT	365	317	375	397	475	441
血縁PBSCT	672	777	655	470	526	474
非血縁BMT	721	731	704	781	892	884

非血縁骨髄移植—JMDP—

平成(年度)	14	15	16	17	18	19
開始	11,409	13,143	14,152	16,843	18,200	19,620
確認検査	4,244	4,693	4,954	5,315	5,325	5,677
非血縁BMT	739	737	851	908	963	1027

DLI—JMDP—

平成(年度)	14	15	16	17	18	19	20
採取施設	37	37	37	39	43	48	51
採取回数	25	36	42	42	37	40	

将来予測(1)

非血縁末梢血幹細胞移植が血縁並みに行われたら

2002年 777/1094 71%

2006年 474/915 52%

年間約500例？
(少なくとも300?-多いと700?)

将来予測(2)

非血縁末梢血幹細胞移植が血縁並みに行われたらとしたら年間約500例？
(300?-700?)

全てのJMDP認定移植施設で
採取を行わなければならない

移植施設=採取施設

施設認定手順

施設認定基準の作成

施設側からの認定申請

書類審査の後、施設査察

施設認定手順

日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会
「同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」改訂
ならびに「施設認定基準」作成小委員会
(平成21年1月11日)

ガイドラインに基づき
認定基準とチェックリスト作成

長藤宏司

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学医学部 内科学講座 血液内科部門

同種末梢血幹細胞採取をより多くのドナーから安全にかつ効率的に採取するため、その最適化を検討する。そのため九州大学病院で行った同種末梢血幹細胞採取を後方視的に解析した。

方法 1999年10月より2008年7月まで九州大学病院・輸血センターにて施行した血縁者間同種末梢血幹細胞採取244例のなかで、日本骨髄移植推進財団の骨髄バンクドナー年齢条件である18歳以上、55歳以下に該当する症例を対象とする。

ドナー症例 199例 年齢 中央値 38歳 (18-55) 男:女 93:106

体重 59.6 kg (36.8-87.9)

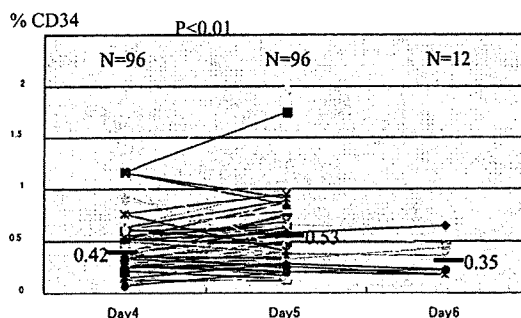
G-CSF 10 μ g/kg または 400 μ g/sqm を連日1回皮下注。day4 から採取を開始。

採取した CD34 陽性細胞数が充分量に達するまで day5,6 と随時採取を行う。

結果

Apheresis 1回目 (day4)	199例	処理血液量/ドナー体重	121-295 (205) mL/kg
Apheresis 2回目(days4&5)	96例	処理血液量/ドナー体重	94-292 (196) mL/kg
Apheresis 3回目(days4-6)	12例	処理血液量/ドナー体重	114-293 (187) mL/kg

2回以上apheresisを施行した患者でのCD34 percentage比較



199例の同種末梢血幹細胞採取を行った。Apheresis 1回のみで充分148例(74.3%)、2回必要であったのは49例(24.6%)、3回必要であったのは1例、poor mobilizer 1例であった。

考察

G-CSF投与後、day4に採取を行い 2×10^6 /kg以上のCD34陽性細胞を70%以上のドナーで採取できる。複数回採取が必要な場合は、CD34陽性細胞の%は、Day4よりDay5の方が有意に多かった。以上のデータから、単回で充分量の末梢血幹細胞採取を行うためには、Day5に採取することが妥当と考えられた。

平成 20 年度厚生労働科学研究免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「同種末梢血幹細胞移植を非血縁間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究」班(宮村班)
班会議資料(2009 年 1 月 18 日)

非血縁者間末梢血幹細胞移植法の臨床試験体制確立に関する研究

金 成元 (国立がんセンター中央病院)

【目的】日本で初めて導入される非血縁者間 PBSCT の安全性を後方視的に検証する。

【安全性を前向きに検証するのが困難な背景】前向き臨床試験で非血縁者間 PBSCT を受けた患者の安全性(生着生存、GVHD など)を検証するには、原疾患の状態、HLA 適合度、移植前処置、GVHD 予防など、適格規準やプロトコル治療を定める必要がある。しかし、保険承認前に非血縁者間 PBSCT の臨床試験を実施する必要がなく(新薬治験とは大きく異なる)、保険承認後は、様々な状態の患者に対する様々な移植前処置を用いた非血縁者間 PBSCT が全国一斉に実施されることが予想されるため、国内最初の数例～100 例を前向き臨床試験に登録して安全性を検証することはほぼ不可能である。したがって、後方視的な調査研究が主体とならざるを得ない。

【研究デザイン案】

1. 移植前情報および移植後早期アウトカムに関する調査研究(非血縁者間 PBSCT 最初の 30 例)
2. Matched-cohort study (非血縁者間 PBSCT 最初の 100 例 vs 非血縁者間 BMT200 例)
3. 非血縁ドナーに対する QOL 調査(PBSC ドナー全例 vs BM ドナー全例、研究期間 1 年)
4. BM 採取と PBSC 採取の両方を経験した非血縁ドナーに対する QOL 調査

【移植前情報および移植後早期アウトカムに関する調査研究】

- ◇ 目的：非血縁者間 PBSCT の安全性を少数例の段階で公表する。
- ◇ 対象：非血縁者間 PBSCT 最初の 30 例。患者年齢、HLA 適合度、移植前処置、GVHD 予防などは問わない。
- ◇ データベース：TRUMP
- ◇ 解析法：記述統計
- ◇ 主要項目：移植後 100 日時点での生着生存
- ◇ 副次的項目：年齢、性別、HLA 血清型、HLA 遺伝子型、ABO 血液型、疾患名・組織型、移植時病期、移植前処置、GVHD 予防、採取 CD34 陽性細胞数、生着不全、急性 GVHD、感染症、その他の合併症、再発、死因

【Matched-cohort study】

- ◇ 対象：非血縁者間 PBSCT 最初の 100 例 vs 非血縁者間 BMT200 例
- ◇ データベース：TRUMP および JMDP
- ◇ 解析法：Matched-cohort analysis
- ◇ 主要評価項目：移植後 100 日時点での生着生存割合
- ◇ 副次的評価項目：移植後 1 年での全生存および無増悪生存割合、移植後 1 年での非再発死亡割合、一次性および二次性生着不全発症割合、急性および慢性 GVHD の発症頻度・重症度、再発割合、細菌・真菌・ウイルス感染症発症割合

【非血縁ドナーに対する QOL 調査】

- ◇ 対象：PB ドナー全例 vs BM ドナー全例（非血縁者間 PBSCT1 例目実施から 1 年間）
- ◇ 方法：郵送によるアンケート調査。採取直前、退院 1 週後、採取 3 ヶ月後の計 3 回。SF-36 を用いて身体的および心理社会的負担について両群間で比較検討する。

【BM 採取と PBSC 採取の両方を経験した非血縁ドナーに対する QOL 調査】

- ◇ 対象：BM 採取と PBSC 採取の両方を経験したドナー（数十例）
- ◇ 方法：郵送によるアンケート調査。PBSC 採取直前、退院 1 週後、採取 3 ヶ月後の計 3 回。過去の BM 採取時と直近の PBSC 採取時の身体的および心理社会的負担について同一個体内で比較する。

平成21年度 造血幹細胞移植合同班会議 総合プログラム

平成21年度 厚生労働省がん研究助成金
森島班

平成21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)
大島班・神田班・宮村班・池原班・森島班

平成21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

日時 : 平成21年6月20日(土)・21日(日)

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プログラム

愛知県がんセンター 国際医学交流センター大ホール

6月20日(土) 午後1時～7時

1. 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) 13:00 - 14:30
2. 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) 14:30 - 16:00
3. 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) 16:30 - 17:00
4. 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) 17:00 - 19:00
研究代表者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター中央病院)

6月21日(日) 午前9時～12時15分

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) 9:00 - 9:45
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)
6. 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研究 (H20-がん臨床-一般-019) 9:45 - 12:00
研究代表者 福田 隆浩 (国立がんセンター中央病院)
7. 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) 12:00 - 12:15
研究代表者 岡村 純 (国立病院機構九州がんセンター)

6月21日(日) 午後1時～4時

8. 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) 13:00 - 14:00
研究代表者 森 慎一郎 (国立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) 14:00 - 16:00
研究代表者 宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院)

造血幹細胞移植合同班会議 研究班紹介（H21年度）

1. 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、高見明良、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免疫反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 発足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。]

2. 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、小川 啓恭

[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髓細胞採取技術（灌流法）と骨髓内骨髓移植技術（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。]

3. 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、山本 久史

[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しています。免疫抑制剤、抗菌剤（抗ウイルス剤、抗真菌剤）を中心に検討中です。]

4. 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 真一郎、今村 雅寛、中尾 眞二、石川 淳、森 慎一郎

[本研究班では成人臍帯血移植と非血縁末梢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、移植後再発率と移植関連死亡の減少を目的にした移植前治療法を検討する第Ⅱ相臨床試験を実施している。さらに、臍帯血移植と非血縁骨髓移植との比較ならびに血縁者間同種末梢血幹細胞移植の後方視的解析を行うとともに、非血縁移植に伴う合併症（GVHD、免疫不全、感染症など）を軽減させるための研究を分担研究として実施している。]

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 大橋 靖雄、中尾 眞二、千葉 茂、谷口 修一、宮村 耕一、宮本 敏浩、森 慎一郎

[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班では、主要なテーマとして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を推進するだけでなく、造血幹細胞移植診療の健全な発展のために、今後の移植領域での医師主導治験のありかたについて考察するとともに、HLA 不一致移植にかかわる包括的な研究を行っている。]

6. 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 (H19-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、山口 拓洋、森 毅彦、緒方正男、金 成元
[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。]
7. 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、谷 憲三朗、豊島 崇徳、宇都宮 興、谷口 修一、田野崎 隆二、宮崎 泰司、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 (第 1 相) 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 (血縁者末梢血による第 2 相)、および非血縁者骨髄による第 4 期試験 (第 1 相) を実施中である]
8. 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。]
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)
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 真一郎、田中 淳司、長藤 宏司、神田 善伸
[本研究では厚生労働科学研究「血縁者同種末梢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。]

以上

6月20日(土)
午後

平成 21 年度 第 1 回合同班会議 プログラム

2009 年 6 月 20 日 (土) 13:00-14:30

会場 愛知県がんセンター国際医学交流センター メインホール

司会 笹月健彦

- 1 「非血縁者間骨髄移植における許容可能な遺伝子型 HLA 型不適合組み合わせの研究」(10 分)
川瀬 孝和 松尾 恵太郎 森島 泰雄 : 愛知県がんセンター
柏瀬 貢一 : 東京都赤十字センター
- 2 「非血縁者間骨髄移植を受けた患者より分離した不適合 HLA-Cw 特異的 CTL の臨床的意義の検討」(10 分)
杉本 恭子 村田 誠 : 名古屋大学 血液内科
- 3 「日本列島人の HLA ハプロタイプについて」 (10 分)
佐治 博夫 丸屋悦子 : 特定非営利活動法人 HLA 研究所
- 4 「Multi-SNPs 解析による HLA ハプロタイプの保存性の検討」 (10 分)
森島 聡子 森島 泰雄 : 愛知県がんセンター
小川 誠司 : 東京大学
笹月 健彦 : 国際医療センター

司会 小川誠司

- 5 「Screening of the immunogenome with microsatellite markers in pooled DNA for non-HLA genetic associations with GVHD: Preliminary results」 (10 分)
Christian Harkensee, Makoto Onizuka, Akira Oka, Hidetoshi Inoko
Division of Molecular Life Sciences, Tokai University
- 6 「移植免疫反応と遺伝子多型の解析」 (10 分)
高見 昭良 : 金沢大学付属病院 血液内科・輸血部
- 7 「NK 細胞受容体、サイトカイン遺伝子多型の解析及び HLA タイピング法の検証」 (10 分)
屋部 登志雄 柏瀬 貢一 平安 恒幸 峰元 睦子 : 東京都赤十字血液センター

組織適合性部会 国際医学交流センター視聴覚室 6 月 20 日 11:00 - 12:30

2009年6月20日

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班 班会議資料

非血縁者間骨髄移植における 許容可能な遺伝子型 HLA 型不適合組合せの検討

川瀬孝和(1) 松尾恵太郎(1) 柏瀬貢一(2) 森島泰雄(3)

1. 愛知県がんセンター研究所 疫学予防部
2. 東京都赤十字血液センター
3. 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

【背景】近年本研究班の成果として、日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植 (UR-BMT) の解析により、HLA 遺伝子型不適合組合せと急性 GVHD のリスク及び予後の関連を報告した (Blood 2007)。この報告で重症急性 GVHD 発症リスクを有意に上昇させる 16 の HLA 不適合組合せ(高リスク不適合組合せ)が明らかとなった。さらに、これらの不適合を幾つ有するかは重症急性 GVHD の発症・移植予後に相関し、HLA 一部不一致ドナー選択の際の重要な情報となっている。この解析では高リスク不適合組合せ以外の不適合組合せの中に統計解析上の制限により、許容不可能組合せが残存する可能性を残していた。今回許容可能な不適合組合せを検討することを目的に解析を行った。【方法】JMDPを介したUR-BMT5210 例を多変量解析の手法を用い、高リスク不適合組合せ群を基準とし、HLA 一致群および各不適合組合せの重度急性 GVHD 発症リスク(Hazard ratio (HR)) および 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。さらに、HLA 一致群と各不適合組合せの HR、95%CI を比較検討し、許容可能な HLA 不適合組合せを検討する事を試みた。【結果】HLA-A 座では HLA 一致群が HR=0.38 (95%CI: 0.28-0.52) あるのに対し、A2402_2420(ドナーが HLA-A*2402、患者が HLA-A*2420 を持つ不適合組合せ)で HR=0.32 (95%CI: 0.16-0.66) (P=0.002)、A2601_2602 で HR=0.36 (95%CI: 0.14-0.89) (P=0.028)と、許容可能な不適合組合せの候補となり得る組合せが 2 組存在した。HLA-B, C, DRB1, DQB1, DPB1 座でも同様に検討した結果、同様の組合せが計 23 組存在した。【結語】今回の解析で許容可能な不適合組合せを提示し得る事が示唆された。今後、本解析結果をもとに、移植予後に関する解析も合わせて検討し、許容可能な遺伝子型 HLA 不適合組合せに対するコンセンサスを形成し、HLA 一部不一致ドナー選択のアルゴリズムを再構築することにより、移植適合ドナーを拡大させる事ができると考えられた。

平成21年6月20日

「非血縁者間骨髄移植を受けた患者より分離した不適合 HLA-Cw 特異的 CTL の臨床的意義の検討」

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

杉本恭子、村田 誠

HLA-A, B, DRB1 遺伝子型適合ドナーからの非血縁者間骨髄移植における HLA-Cw 不適合は、重症急性 GVHD の発症危険度を上昇させる一方、白血病の再発率を低下させることが報告されている。GVHD および GVL 効果などの同種移植後免疫反応は、主としてドナー T リンパ球によって誘導される。しかし HLA-Cw 抗原は一般に細胞表面上の発現レベルが低く、従ってその抗原性は低いと考えられている。事実、HLA-Cw 不適合移植を受けかつ実際に GVHD または GVL 効果が認められた患者の体内において、不適合 Cw 分子に対する T リンパ球免疫応答が誘導されているかどうかについて詳細な解析はまだなされていない。

我々は、HLA-A, B, DRB1 適合、Cw1 座不適合（患者 Cw*0303、ドナー Cw*0801）の非血縁ドナーから骨髄移植を受け、GVHD および GVL 効果を認めた急性リンパ性白血病患者の末梢血から CTL クローンを分離し、*in vitro* 解析を行った。前回、これらの CTL クローンは、この不適合 HLA-Cw*0303 分子をペプチド依存性に認識していることを報告した。今回、これらの CTL と GVHD あるいは GVL 効果との関連について解析し、臨床的意義の検討をさらに加えたので報告する。

日本列島人の HLA-A~DPB1 アリル型ハプロタイプ頻度
== 血液腫瘍患者および家族の HLA 組み換え率は高いか? ==

佐治博夫、丸屋悦子

HLA 研究所

造血幹細胞移植における適合性は、HLA の一致だけではなく、ハプロタイプ一致も重要である（森島聡子ら）。NK KIR リガンドや移植成績の観点から HLA-C 適合性が重視されるようになり、HLA-DPB1 適合性が移植予後に与える影響が注目されている。また、血液腫瘍（白血病など）細胞は高率に組み換えや転座などの染色体異常が認められ、これらの患者または家族は、遺伝子組み換え率が高い可能性が示唆される。患者を含む HLA 家族データからハプロタイプ頻度と、組み換え率、遺伝子間距離などを計算し、白血病患者および家族において HLA 座間組み換え率が高いかどうかを検証する。

【作業仮説（帰無仮説）】

1、血液腫瘍患者家族の HLA ハプロタイプ頻度は健常人群と異なる。2、血液腫瘍患者家族の HLA 座間組み換え率は高い。3、血液腫瘍患者はその同胞より HLA 座間組み換え率が高い。4、精子と卵子の HLA 座間組み換え率は差がない。

【材料・方法】

造血幹細胞移植ドナー検索を目的とした HLA タイピングを実施した家系のうち、ハプロタイプ頻度（直接カウント法）に用いたのは、HLA-A,C,B,DRB1：1,389 家系、HLA-A, C, B, DRB1, DQB1, DPB1：727 家系である。

組み換え率については 1、血液腫瘍患者を含む同胞 3 名以上が得られた家族データ（A-DRB1: 480 家系、A-DPB1: 401 家系）からハプロタイプ頻度を、既報健常人群ハプロタイプ頻度と比較。2、座間組み換え率、遺伝子間距離（cM）を計算し、既報データと比較。3、患者/ 健常同胞間および卵子/ 精子間の組み換え率を比較した。

【結果・考察】（R=DRB1、Q=DQB1、P=DPB1）

- 1、ハプロタイプ頻度、HLA-A-R 座で 1,389 家系（5,308 haplotypes, 1,552 種）、HLA-A-P 座で 727 家系（2,826 haplotypes, 1,460 種）のアリル型ハプロタイプ頻度解析の結果、トップ 15 を表 1(A-R) と表 2(A-P) に示す（次ページ）。当研究所のホームページにハプロタイプ頻度とアリル頻度を公開している。<http://www.hla.or.jp/hapro/top.html>。今後もデータを蓄積し定期的に更新したい。
- 2、A-Q ハプロタイプ頻度（別演題で提示）は既報健常人ハプロタイプと有意差ない。A-P, Q-P ハプロタイプ頻度は比較対象なく差違は不明である。
- 3、遺伝子距離（cM）: A-C: 0.47 (0.6-0.8), A-B: 0.57 (0.7-0.9), A-R(Q): 1.35 (1.5-2.0), A-P: 2.74 (2.7-3.1), C-B: 0.10 (0.1), B-R(Q): 0.78 (0.9-1.0), B-P: 2.06 (2.2-2.5), R(Q)-P: 1.28 (1.4-1.5)。既報値と有意差を認めない。（ ）内は既報値。
- 4、患者/ 健常同胞 組み換え率 Odd ratio: A-P: 0.957 (p=0.896), A-R: 2.05 (p=0.08), R-P: 0.242