

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 中内啓光

1. Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Gritli I, Rosenkvist J, Koizumi M, Okaji Y, Yamamoto R, Yagita H, Okumura K, Nishikori M, Wanaka K, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Heissig B, Hattori K. Plasmin inhibitor reduces T-cell lymphoid tumor growth by suppressing matrix metalloproteinase-9-dependent CD11b(+)/F4/80(+) myeloid cell recruitment. *Leukemia*. 26(2): 332-339, 2012.
2. Suzuki N, Yamazaki S, Ema H, Yamaguchi T, Nakauchi H, Takaki S. Homeostasis of hematopoietic stem cells regulated by the myeloproliferative disease associated-gene product Lnk/Sh2b3 via Bcl-xL. *Exp Hematol*. 40(2): 166-174. 2012.
3. Umemoto T, Yamato M, Ishihara J, Shiratsuchi Y, Utsumi M, Morita Y, Tsukui H, Terasawa M, Shibata T, Nishida K, Kobayashi Y, Petrich BG, Nakauchi H, Eto K, Okano T. Integrin- $\alpha$ v $\beta$ 3 regulates thrombopoietin-mediated maintenance of hematopoietic stem cells. *Blood*. 119(1): 83-94. 2012.
4. Saito R, Nakauchi H, Watanabe S. Serine/Threonine kinase Melk regulates proliferation and glial differentiation of retinal progenitor cells. *Cancer Sci*. 103(1): 42-9, 2012.
5. Okada K, Kamiya A, Ito K, Yanagida A, Ito H, Kondou H, Nishina H, Nakauchi H. Prospective isolation and characterization of bi-potent progenitor cells in early mouse liver development. *Stem Cells Dev*. 21(7): 1124-1133, 2012.
6. Nishino T, Wang C, Mochizuki-Kashio M, Osawa M, Nakauchi H, Iwama A. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells by garcinol, a potent inhibitor of histone acetyltransferase. *PLoS One*. 2011; 6(9): e24298. Epub 2011 Sep 12.
7. Yamazaki S, Ema H, Karlsson G, Yamaguchi T, Miyoshi H, Shioda S, Taketo MM, Karlsson S, Iwama A, Nakauchi H. Nonmyelinating Schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche. *Cell*. 147(5):1146-58. 2011.
8. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M, Chalkidis G, Suzuki Y, Shiosaka M, Kawahata R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Ishiyama K, Mori H, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Sugano S, Haferlach C, Koeffler HP, Shih LY, Haferlach T, Chiba S, Nakauchi H, Miyano S, Ogawa S. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 478(7367): 64-69, 2011.
9. Hamanaka S, Yamaguchi T, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Yamazaki S, Sato H, Umino A, Wakiyama Y, Arai M, Sanbo M, Hirabayashi M, Nakauchi H. Generation of

- germline-competent rat induced pluripotent stem cells. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22008. Epub 2011 Jul 15.
10. Kawahara M, Chen J, Sogo T, Teng J, Otsu M, Onodera M, Nakauchi H, Ueda H, Nagamune T. Growth promotion of genetically modified hematopoietic progenitors using an antibody/c-Mpl chimera. *Cytokine*. 55(3): 402-408, 2011.
  11. Yokoi T, Kobayashi H, Shimada Y, Higuchi T, Eto Y, Ishige N, Kitagawa T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Minimum requirement of donor cells to reduce the glycolipid storage following bone marrow transplantation in a murine model of Fabry disease. *J Gene Med*. 13(5): 262-268, 2011.
  12. Onozuka I, Kakinuma S, Kamiya A, Miyoshi M, Sakamoto N, Kiyohashi K, Watanabe T, Funaoka Y, Ueyama M, Nakagawa M, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, Watanabe M. Cholestatic liver fibrosis and toxin-induced fibrosis are exacerbated in matrix metalloproteinase-2 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 406(1): 134-140, 2011.
  13. Tanimura S, Tadokoro Y, Inomata K, Binh NT, Nishie W, Yamazaki S, Nakauchi H, Tanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, Yancey K, Shimizu H, Nishimura EK. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells. *Cell Stem Cell*. 8(2): 177-187, 2011.
  14. Morita Y, Iseki A, Okamura S, Suzuki S, Nakauchi H, Ema H. Functional characterization of hematopoietic stem cells in the spleen. *Exp Hematol*. 39(3): 351-359, 2011.
  15. Nishimura K, Sano M, Ohtaka M, Furuta B, Umemura Y, Nakajima Y, Ikehara Y, Kobayashi T, Segawa H, Takayasu S, Sato H, Motomura K, Uchida E, Kanayasu-Toyoda T, Asashima M, Nakauchi H, Yamaguchi T, Nakanishi M. Development of defective and persistent sendai virus vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming. *J Biol Chem*. 286(6): 4760-4771, 2011..

#### 渡辺信和

1. Suguro H, Mikami Y, Koshi R, Ogiso B, Watanabe E, Watanabe N, Honda MJ, Komiyama K, Asano M. Novel approach for transient protein expression in primary cultures of human dental pulp-derived cells. *Protein Expr Purif*. 78(2): 143-148, 2011.
2. Tian Y, Kobayashi S, Ohno N, Isobe M, Tsuda M, Zaike Y, Watanabe N, Tani K, Tojo A, Uchimaru K. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3(dim) CD7(low) subpopulation of CD4(+) T cells in acute-type adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 102(3): 569-577, 2011.
3. Mikami Y, Senoo M, Lee M, Yamada K, Ochiai K, Honda MJ, Watanabe E, Watanabe N, Somei M, Takagi M. Inhibitory Effects of a Tryptamine Derivative on Ultraviolet

Radiation-Induced Apoptosis in MC3T3-E1 Mouse Osteoblasts. *J Pharmacol Sci.* 115(2): 214-220, 2011.

4. Yoshikazu Mikami, Yumiko Ishii, Nobukazu Watanabe, Tetsuo Shirakawa, Shinnosuke Suzuki, Seiko Irie, Keitaro Isokawa, Masaki J. Honda, CD271/p75NTR inhibites the differentiation of mesenchymal stem cells into osteogenic, adipogenic, chondrogenic, and myogenic lineages. *Stem Cells and Development*, 20(5): 901-913, 2011.

## 高橋聡

1. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Koderu Y, Kato S; for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 18(5): 780-787. 2012
2. Ebihara Y, Takahashi S, Mochizuki S, Kato S, Kawakita T, Ooi J, Yokoyama K, Nagamura F, Tojo A, Asano S, Tsuji K. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning regimen in adolescent and young adult patients with hematologic malignancies: a single institute analysis. *Leuk Res.* 36(2): 128-131. 2012.
3. Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Onoda M, Kishi K, Doki N, Aotsuka N, Kanamori H, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 47(1): 95-100. 2012.
4. Sato A, Ooi J, Takahashi S, Tsukada N, Kato S, Kawakita T, Yagyu T, Nagamura F, Iseki T, Tojo A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with advanced myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 46(2):257-61. 2011
5. Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S. Feasibility of Reduced-intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of 80 Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(6):841-51. 2011
6. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y,

- Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 25:259-65, 2011
7. Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, Kurokawa M, Takahashi S, Ooi J, Shimizu T, Yokota A, Yoshida F, Fujimaki K, Kanamori H, Sakai R, Saitoh T, Sakura T, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 93(3):375-82, 2011
  8. Tanabe T, Yamaguchi N, Matsuda K, Yamazaki K, Takahashi S, Tojo A, Onizuka M, Eishi Y, Akiyama H, Ishikawa J, Mori T, Hara M, Koike K, Kawa K, Kawase T, Morishima Y, Amano H, Kobayashi-Miura M, Kakamu T, Nakamura Y, Asano S, Fujita Y. Association analysis of the NOD2 gene with susceptibility to graft-versus-host disease in a Japanese population. *Int J Hematol*. 93(6): 771-778. 2011.

#### 田野崎隆二

1. Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood*. 119(9): 2141-2148. 2012.
2. Fukuhara S, Watanabe T, Munakata W, Mori M, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Taniguchi H, Maeshima AM, Tanosaki R, Matsuno Y, Tobinai K. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol*. 87(5): 434-440. 2011.
3. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M, Okamura J. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant*. 46(1): 116-118. 2011.

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究・医療技術実用化総合研究事業  
HLAミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法による  
臨床診断の有用性に関するエビデンス創出  
研究代表者：中内啓光

## 第3回 移植後キメリズム解析研究会



平成24年2月2日（木）

東京大学医科学研究所 1号館講堂

## 第3回 移植後キメリズム解析研究会

近年、臍帯血移植やHLA半合致移植が増え、造血細胞移植の多くがHLAミスマッチで行なわれています。ドナーとレシピエントにそれぞれ特異的なHLAを抗HLA抗体で染色し、フローサイトメーターで解析するHLA-Flow法は、移植後の生着不全や再発の早期診断に有用です。本研究会は、HLA-Flow法を造血細胞移植や臓器移植後の様々な病態の診断やメカニズムの解明に役立てることを目指しています。参加は無料で予約は不要です。みなさんの幅広い参加を歓迎します。

### 【日時と場所】

平成24年2月2日(木)

13:00 - 17:20 講演会(東京大学医科学研究所・1号館講堂)  
17:30 - 19:30 懇親会(東京大学医科学研究所・近代医科学記念館)

司会：高橋聡先生(東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科)  
田野崎隆二先生(国立がんセンター中央病院 臨床検査科)

13:00-13:10 開会の挨拶

中内啓光先生(幹細胞治療研究センター)

13:10-13:55 原発性免疫不全症候群に対する造血細胞移植療法

森尾友宏先生(東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野、  
同・医学部附属病院細胞治療センター)

13:55-14:25 SCIDに対する臍帯血移植後のキメリズム解析

渡辺恵理特任研究員(幹細胞治療研究センター 病態解析領域)

14:25-14:55 同種移植後早期再発症例に対する血縁者間HLA半合致移植の検討

清水啓明先生(済生会前橋病院 血液内科)

14:55-15:25 新規アリル特異的抗HLA抗体の作製とその性質を利用した

新たな治療モデルの確立

中内祐介先生(幹細胞治療研究センター 病態解析領域)

15:25-15:45 コーヒーブレイク

15:45-16:15 ATLに対する臍帯血移植後のキメリズム解析

渡辺信和先生(幹細胞治療研究センター 病態解析領域)

16:15-17:15 招待講演：ダブルユニット臍帯血移植の現状 ～国内外の知見から～

和氣敦先生(虎の門病院分院 血液内科)

17:15-17:20 閉会の挨拶

中内啓光先生(幹細胞治療研究センター)



17:30-19:30 懇親会(近代医科学記念館-医科研正門よこ)

### 【問い合わせ先】

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 病態解析領域 研究会事務局

Phone: 03-5449-5765、Fax: 03-5449-5750、E-mail: [nwatanab@ims.u-tokyo.ac.jp](mailto:nwatanab@ims.u-tokyo.ac.jp)

# 原発性免疫不全症候群に対する造血細胞移植療法

森尾 友宏

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野

原発性免疫不全症の原因遺伝子は 220 を越える。患者では疾患により、感染症のみならず、自己免疫疾患や悪性腫瘍などを合併する率が高い。抗体産生不全を主体とする原発性免疫不全症の治療では、 $\gamma$ グロブリン補充を主体とするが、T 細胞の量的あるいは質的異常を呈する免疫不全症、好中球系の異常、あるいは多系統にわたる免疫異常を示す免疫不全症では、根治的治療を必要とする。重症複合型免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency: SCID)、Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)、慢性肉芽腫症 (Chronic granulomatous disease: CGD) などの限られた疾患では遺伝子治療が適用されつつあるが、未だに first line の治療とはなっておらず、造血細胞移植が選択されることが多い。

SCID, WAS, CGD などではそれぞれ造血細胞移植の戦略や問題点がそれぞれ異なっているが、いずれも血縁 HLA 合致ドナーがいなければ、臍帯血移植が汎用されるようになっている。臍帯血移植の 5 年生存率は 70% 前後にまで至っているが、当然のことながら、移植前の感染症管理・合併症管理が移植の成否に大きく影響する。移植に至らない症例があることも問題である。

これらの疾患においてはまた、今のところ HLA 一致度が高い方が、移植成績が良く、移植後の混合キメリズムは GVHD、易感染性など様々な問題を惹起する。生存後の生活の質が特に問題になる疾患でもある。

ここでは様々な免疫不全症に対する移植プロトコール、移植成績、合併症に加え、その新生児スクリーニング、診断、移植後の免疫学的再構築などにつき話題を提供したい。



## SCID に対する臍帯血移植後のキメリズム解析

渡辺 恵理

東京大学医科学研究所・幹細胞治療研究センター

幹細胞治療分野・病態解析領域

重症複合免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency, SCID) は、細胞性免疫と液性免疫の両方を欠損する重篤な先天性疾患である。その根治療法として造血細胞移植が行われているが、SCID 患児には T 細胞や NK 細胞が存在しないにもかかわらず、移植後に生着不全や拒絶が起こることが報告されている。

また、移植に使用する細胞資源や前処置の選択に関しても、未だに多くの問題が残されている。我が国では 2010 年、厚生労働省・難治性疾患克服研究事業『原発性免疫不全症候群に関する調査研究』班が、現時点で最良と考えられる移植法のガイドラインを提示した。

2011 年、本研究班はガイドラインに沿った臍帯血移植の臨床試験の登録を開始したが、我々はその付随研究として SCID に対する臍帯血移植後のキメリズム解析のプロトコールを作成した。本プロトコールで使用するキメリズム解析/HLA-Flow 法は、アリル特異的抗 HLA 抗体とフローサイトメーターを使用し、白血球サブセット毎の詳細なキメリズム解析や特定の細胞分画のソーティングが可能である。本プロトコールでは HLA-Flow 法を使用して、生着不全と拒絶の早期診断、さらにはそのメカニズムの解明をめざしている。

発表では、付随研究におけるキメリズム解析のプロトコールを紹介し、それに基づいて行ったプレリミナリーな症例解析の結果についても報告する。

## 同種移植後早期再発症例に対する血縁者間 HLA 半合致移植の検討

清水 啓明

済生会前橋病院・血液内科

同種移植 (allo-HSCT) 後早期再発症例に対しては、唯一の救済可能な手段として再移植が検討されるが、ドナーの確保や前処置強度の制限などが問題となる。一方、血縁者間 HLA 半合致移植 (Haplo-HSCT) はドナーの availability が高く、また強力な graft-versus-leukemia (GVL) 効果が期待できることから難治性造血器腫瘍に対して有望な移植方法である。当院で施行した allo-HSCT 後早期再発症例に対する Haplo-HSCT の安全性と有効性の検討、並びに多次元フローサイトメーターによる Haplo-HSCT 後のリンパ球動態の解析結果を報告する。

初回 allo-HSCT 後 1 年以内の早期再発に対して Haplo-HSCT を施行した 7 例 (29~63 歳) を対象とした。原疾患は AML4 例、MDS1 例、ALL2 例、細胞資源は凍結保存した PB を用いた。前処置は移植時 CR の 2 例には Flu180mg+ivBU8+ATG-F8mg/kg を、non-CR の 5 例には TBI3Gy+Flu180mg+AraC4g+Mel140mg+ATG-S2mg/kg を用い、GVHD 予防は FK506+mPSL1mg/kg にて行った。

臨床経過を以下に示す。全例で day8~13 の早期に生着し、HLA-Flow 法により complete chimera が確認された。合併症は Grade II-IV の acute GVHD を 3 例、sinusoidal obstruction syndrome (SOS) を 1 例、thrombotic microangiopathy (TMA) を 3 例、BK ウイルス出血性膀胱炎を 2 例、post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) を 1 例が発症し、非再発死亡 (PTLD、GVHD、細菌性肺炎) を 3 例で認めた。全例で初回移植後を上回る寛解期間を達成し、再発は 1 例のみであった。Historical control として、初回 allo-HSCT 後 1 年以内の再発に対して、他の細胞資源を用いて allo-HSCT を行った 7 例を設定し比較を行った。初回移植から再移植までの期間が Haplo 群で有意に短いにも関わらず、再移植後 OS は、Haplo 群が control に対し有意に良好であった ( $p=0.04$ )。

Haplo-HSCT 後のリンパ球動態の解析結果を以下に示す。下記に示す 2 例を除く 5 例では、5 週目での全リンパ球数は 150~300 前後で、NK-cell dominant (48~91%) の回復が見られた。T-cell は ATG を用いているにも関わらず 3 週目には 100 前後までの回復が見られ、CD8<sup>+</sup> T-cell dominant (CD4:CD8=1:3~10) であった。1 例目は Grade4 の acute GVHD を day23 に発症した症例では、先行して著明な lymphocytosis (max 3240) を認めた。その際に特定の lineage の増加は認めなかった。2 例目は重症 BK virus 出血性膀胱炎、PTLD を発症した症例では、NK-cell の回復が不良であり、絶対数、割合ともに他の 6 例を下回っていた。

Haplo-HSCT はウイルス感染や TMA などの克服すべき課題はあるものの、本検討のような high risk 症例に対しても再発の抑制による OS の延長が期待できる。リンパ球動態の解析からは、移植後早期の lymphocytosis は acute GVHD の前兆の可能性があり、NK-cell の回復が不良な症例は、virus infection の high risk であることが示唆された。今後非再発死亡を減らすべく、ATG やステロイドの投与法に関して至適化を行っていく。

当院では H23 年 11 月に FACS (Canto-II, 5-color) を導入、HLA-Flow 法によるキメリズム解析を in-house で行うべく準備を進めており、この試みに関しても報告する。

# 新規アリル特異的抗 HLA 抗体の作製と その性質を利用した新たな治療モデルの確立

中内 祐介

幹細胞治療研究センター 幹細胞治療分野 病態解析領域

我々は、従来の方法では作製困難であったアリル特異的抗 HLA モノクローナル抗体（Allele-Specific Anti-HLA monoclonal Antibodies : ASHmAb）を迅速かつ効率的に作製する技術の開発に成功した（Yamazaki et al., 2009）。ASHmAb の作製が極めて難しい理由として、本抗体の認識するエピトープは HLA 分子表面の複数の離れたアミノ酸残基が集合して構成される特有の立体構想を有しており、その抗原性はマウス免疫系に認識される異種抗原エピトープと比較して相対的に低いことが考えられる。そこで我々は、従来知られている方法とは異なり、HLA トランスジェニックマウスに異なるタイプの HLA テトラマータンパク質を免疫することにより、異種抗原エピトープに対する抗体の産生を抑制することでこの難題を解決できた。

本講演では ASHmAb の新規作製方法に加え、当研究室で今まで実際に ASHmAb を用いてキメリズム解析を行った際の臨床データを基に、キメリズム解析／HLA-Flow 法が生着不全や白血病の再発などにおける早期診断にどのように利用されているかを報告したい。

また、新たに ASHmAb の killing activity に注目し、造血細胞移植後の再発で問題となる微少残存病変 (minimal residual disease) や、致命的な急性 graft versus host disease (GVHD) などの治療モデルの開発を紹介する。病態解析や臨床検査としてだけでなく、新たな治療法としても期待される抗 HLA 抗体の可能性についても考えてみたい。

## ATL に対する臍帯血移植後のキメリズム解析

渡辺 信和

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 病態解析領域

成人T細胞白血病(ATL)に対する化学療法ではLSG15などが用いられているが、3~4コース終了する4ヶ月以降には再発して、治療抵抗性になることが多い。造血細胞移植も行われており、血縁および非血縁者間骨髄移植では比較的良好な成績が報告されている。しかし、血縁ドナーは見つかりにくく、バンクからの移植は時間がかかり、その間にATL細胞が増加してしまう。そこで、2~3週間で移植可能な臍帯血移植が注目されたが、再発時に緊急避難的に行われたものが多く、その成績は不良であった。

厚生労働省『成人T細胞白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究』班(鵜池班)では、化学療法後の最適と思われる時期での移植をめざし、臍帯血移植の臨床試験を計画した。このような臨床試験では、移植のタイミングの判断や、生着不全や再発の早期診断のため、ATL細胞と免疫細胞動態の解析は重要である。

東大医科研・血液腫瘍内科では、形態学的検査に頼らないATL細胞の定量的解析をめざし、フローサイトメーターを使用した解析法(HAS-Flow法)を考案した[Cancer Sci., 102(3): 569-77, 2011]。本方法で急性型ATLの末梢血を解析すると、ATL細胞の主要なフェノタイプは $CD3^{dim}CD7^+CD4^+$ であった。そこで、HAS-Flow法により造血細胞移植後のATL細胞の解析を試みたが、HTLV-1に感染していないドナー由来 $CD4^+$ T細胞でもCD7の著明なダウンレギュレーションが起こるため、ATL細胞の同定には利用できなかった。

当研究室ではHLAミスマッチ移植が増加している点に着目し、フローサイトメーターとアリル特異的抗HLA抗体を使用したキメリズム解析法(HLA-Flow法)を考案した[Biol. Blood Marrow Transplant., 14(6): 693-701, 2008.]。我々は予備研究で、HAS-Flow法にHLA-Flow法を組み合わせることで臍帯血移植後のATL患者の末梢血を解析し、生着とATL細胞の解析に極めて有用であることがわかった。

講演では、鵜池班の臨床試験に参加を予定している付随研究、すなわち治療前後におけるATL細胞数と、移植後の生着およびアロ免疫反応のモニタリングシステムについても紹介する。

## ダブルユニット臍帯血移植の現状 ～国内外の知見から～

和氣 敦

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院 血液内科

ダブルユニット臍帯血移植(dCBT)は、不十分な移植細胞数から単ユニット臍帯血移植 (sCBT) では高い生着不全や生着遅延が危惧される場合に Minnesota 大学で開発された同種移植法である。近年欧米の成人領域では急速に普及しているが、我が国では保険診療として未認可である。DCBT では GVHD 発現率の増加とともに再発率の低下も報告されているが、その前処置法や GVHD 予防法は多様で結果の解釈を困難にしている。このため、厚労科研加藤班(臍帯血移植班)では、骨髄破壊的前処置法での造血器悪性腫瘍に対する dCBT の臨床第 I/II 相多施設共同試験 (C-SHOT0507) を行い、目標症例数 70 症例 (61 例に dCBT 施行) に至り最終解析をおこなった。

Eligibility は sCB で  $TNC < 2.5 \times 10^7 / kg$  の場合とし、HLA2 抗原不一致まで許容し、少なくとも 1CB は  $TNC > 1.5 \times 10^7 / kg$  とした。前処置は骨髄系で G-CSF 併用 CY/CA/TBI、リンパ系で CY//TBI の医科研方式で統一し、GVHD 予防は CSA/MTX で行なった。疾患背景は standard (AML CR1/2, ALL CR1, MDS/RA) 27 例、advanced (standard 以外の AML, ALL, CML nonCP, MDS/RAEB, ML nonCR) 34 例で、年齢中央値は 37 歳であった。

好中球回復 ( $> 0.5 \times 10^9 / L$ ) は、移植後 28 日で 67%、50 日で 87%、28 日以内の死亡が 2 例、原病増悪が 1 例に認められた。生着例でのキメリズムは移植後 14 日から 28 日目までにほぼ完全にいずれかの sCB キメラとなった。本研究では HVG 方向の不一致度が当該 CB が生着片となる唯一の予測因子であった ( $p=0.02$ )。急性 GVHD は 87.3% (33/55 例)、II-IV 度が 27.3% (15 例)、慢性 GVHD は 36.0% (18/50 例) で認めた。移植後 1 年及び 3 年の EFS は各々 48%, 46%、OS は 57%, 54% で、疾患背景別 1 年 EFS は standard 群 67%, advanced 群 32% ( $p=0.01$ ) と本邦の骨髄破壊的 sCBT とほぼ同等だった。生着、生着不全に関しては、TNC, CD34 陽性細胞数、HLA 一致度等有意な影響はなく、生存、再発に関しても疾患背景以外に有意な因子は同定されなかった。

今回は生着・生着不全に focus して dCBT 後のキメリズム結果を紹介し、生着機転について文献紹介を含め考察し、dCBT を主とした複数幹細胞共移植における生着メカニズムや共移植の意義を考える。

# キャンパスマップ



| 地図中<br>番号 | 建物名                | 地図中<br>番号 | 建物名         | 地図中<br>番号 | 建物名        |
|-----------|--------------------|-----------|-------------|-----------|------------|
| ①         | 臨床研究 A 棟           | ⑧         | 総合研究棟       |           | アムジェンホール   |
| ②         | 臨床研究 B 棟           | ⑨         | 1 号館        | ⑯         | 旧ゲノム解析センター |
| ③         | 研究棟(別館) (旧 SNPs 棟) | ⑩         | 2 号館        | ⑰         | クレストホール    |
| ④         | 合同ラボ棟              | ⑪         | 3 号館        | ⑱         | 国際交流会館     |
| ⑤         | 附属病院 C 棟 (旧 MRI 棟) | ⑫         | 4 号館        | ⑲         | 看護婦宿舎      |
| ⑥         | 附属病院 B 棟 (診療棟)     | ⑬         | ヒトゲノム解析センター | ⑳         | 白金ホール      |
| ⑦         | 附属病院 A 棟 (新病院棟)    | ⑭         | 動物センター      | ㉑         | 近代医科学記念館   |



【問い合わせ先】

東京大学医科学研究所

幹細胞治療研究センター

病態解析領域 研究会事務局

Phone: 03-5449-5765、Fax: 03-5449-5750

E-mail: [nwatanab@ims.u-tokyo.ac.jp](mailto:nwatanab@ims.u-tokyo.ac.jp)



