

201126036A

## 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

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナー  
およびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮村 耕一

平成 24(2012)年 4 月 1 日

# 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

Health and Labour Sciences Research Grants,  
Research on immunity allergy disease, Prevention and treatment,  
Ministry of Health, Labour and Weafare

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナー  
およびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究

### 平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長

## 目 次

I . 研究組織	P7
II . 平成 23 年度総括研究報告書	
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 「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究	P11
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長	
III . 平成 23 年度分担研究報告書	
1. URPBSCTに関する観察研究の遂行と患者の生涯支援システムの構築 に関する研究	P25
宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター長 (資料) 平成23年度 研究班会議記録	
2. 血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性の解析に関する研究	P43
小寺 良尚 愛知医科大学 医学部 造血細胞移植振興講座 教授	
3. ECP の導入とその有用性に関する検討 に関する研究	P53
岡本 真一郎 慶応義塾大学医学部 血液内科 教授 (資料)(図 1) BMTCTN 0801 - Treatment of Chronic-Randomized phase II/III study (図 2) A Randomized Controlled Study of ECP Therapy with UVADEX™ for the Treatment of Patients with Moderate to Severe Chronic GVHD THERAKOS 10-005)	
4. ドナーの安全情報の公開および観察研究に関する研究	P63
日野 雅之 大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学 教授 (資料1) ドナー用説明文書 (資料2) URPBSCTドナープロトコール案	
5. 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備に関する研究	P89
豊嶋 崇徳 九州大学病院遺伝子細胞療法部・血液内科学 准教授	
6. URPBSCT 認定施設の拡充に関する研究	P95
田中 淳司 北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野 血液内科学 准教授	
7. 非血縁移植ソース決定のアルゴリズム作成に関する研究	P99
神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授	

8. 末梢血幹細胞の動員と採取の効率化、CD34 陽性細胞測定の標準化 に関する研究……………	P103
上田 恭典 倉敷中央病院 血液内科 主任部長	
9. URPBSCTとURBMTの比較研究 に関する研究……………	P109
長藤 宏司 久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門 准教授	
10. CD34 陽性細胞数の測定法の至適化に関する研究……………	P113
高橋 聡 東京大学医科学研究所・血液腫瘍学 准教授	
11. URPBSC を利用した養子免疫療法の検討に関する研究……………	P117
西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教	
IV. 平成 23 年度研究成果の刊行に関する一覧表……………	P121
V. 平成 23 年度研究成果の刊行物……………	P131

# I . 研究組織

平成 23 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

「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの  
安全性と移植成績向上に関する研究」班

### 研究組織

	氏名	所属
研究代表者	宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター
研究分担者	小寺 良尚	愛知医科大学 医学部 造血細胞移植振興寄附講座
	岡本 真一郎	慶應義塾大学 医学部 血液内科
	日野 雅之	大阪市立大学大学院 医学研究科 血液腫瘍制御学
	豊嶋 崇徳	九州大学病院 遺伝子・細胞治療部
	田中 淳司	北海道大学大学院 医学研究科 血液内科学分野
	神田 善伸	自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
	上田 恭典	倉敷中央病院 血液内科
	長藤 宏司	久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科部門
	高橋 聡	東京大学医科学研究所・血液腫瘍学
	西田 徹也	名古屋大学医学部附属病院 血液内科

## Ⅱ. 平成 23 年度総括研究報告書

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）  
研究総括報告書

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの  
安全性と移植成績向上に関する研究

研究代表者 宮村 耕一

所属 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター センター長

研究要旨

「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」第一期3年（平成20年度～22年度）においては国内外の調査を行い、日本骨髄バンク・関連学会・移植施設と協力して、非血縁者間末梢血幹細胞移植(URPBSCT)を安全に開始するための各種基準・マニュアルの作成などを整備し、平成22年10月1日に同移植が開始された。これを受け第二期3年では、以下の①～④についての研究を行い、ドナー及びレシピエント双方の安全性の向上および関連バンクの関係を強化するなど、移植医療の成績向上をめざす。

①ドナーの安全性: ボランティアドナーからの末梢血幹細胞採取における安全性の確認のために「ドナーの安全およびQOLの調査研究」を行い公表する。また「ドナーの生涯フォローの基盤作り」を世界BMT機構と連携を取りつつ、短期および中長期の安全性を確保する基盤を作る。「G-CSFの外来投与と一日採取のための基盤整備」を行いドナーの安全性に加え、利便性を検討する。

②レシピエントの安全と成績向上: 第一期で開始された「URPBSCTに関する観察研究を行い、安全性を確認するとともに、それを基盤に次の成績向上のための臨床研究を立案する。PBSCTで課題となる慢性GVHDの治療に対し、対外紫外線治療(ECP)の導入に絞りこれを実現する。造血幹細胞や免疫担当細胞が豊富に含まれるPBSCTの特性を利用する、「高齢者ミニ移植の開発」および「養子免疫療法」の可能性を検討する。

③ 関連バンクの関係強化: 「非血縁者移植ソース決定のアルゴリズム作成」によりURPBSCT導入に伴い複雑になるドナー選択の道筋を明らかにするとともに、「骨髄・臍帯血両バンクのドナー検索の一元化」を行い、迅速に最適のドナー検索ができるシステムを臍帯血バンクの協力も得て検討する。

④ 安全管理・品質保証の推進: 欧米で行われているFACT/JACIEの相互監視システムを調査し本邦の実情に合わせた形で導入を検討する。凍結手順、細胞数定量などを標準化するとともに、各施設の体制強化にも協力する。

これらの研究はすべて関係する倫理指針を順守して行われ、ドナーの安全と人権に最大の配慮を置き遂行された。



小寺 良尚  
愛知医科大学 医学部  
造血細胞移植振興寄附講座 教授  
岡本 真一郎  
慶應義塾大学 医学部  
血液内科 教授  
日野 雅之  
大阪市立大学大学院医学研究科  
血液腫瘍制御学 教授  
豊嶋 崇徳  
九州大学病院遺伝子細胞療法部・  
血液内科学 准教授  
田中 淳司  
北海道大学大学院医学研究科  
血液内科学分野 准教授  
神田 善伸  
自治医科大学附属さいたま医療センター  
血液科 教授  
上田 恭典  
倉敷中央病院 血液内科 主任部長  
長藤 宏司  
久留米大学 医学部 内科学講座  
血液・腫瘍内科部門 准教授  
高橋 聡  
東京大学医科学研究所・血液腫瘍学  
准教授  
西田 徹也  
名古屋大学医学部附属病院  
血液内科 助教

#### A. 研究目的

「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」第一期3年において開始されたURPBCTにおける、ドナーとレシピエントの安全性を確保の検証を行い、移植技術の

向上と標準化を行い、より多くの患者を救うことを目的とする。

#### B. 研究方法

①ドナー生涯フォローの基盤作り：ドナー手帳の電子化を含む、本邦におけるドナーの生涯フォローの基盤をさらに発展させるとともに、世界BMT学会と共同で中長期の稀におこる有害事象についての情報収集およびアジア地域のドナー安全の向上を支援する。

②ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行：骨髄バンク・ドナー安全委員会と協力し、ドナーの安全情報をアップデートに公開するとともに、「ドナー安全とQOLの観察研究」を施行し、ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄移植ドナーとの比較し研究する。

③末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討：外来でのG-CSF投与（訪問看護、近医での注射等）と一日採取（CD34陽性細胞数による必要処理量の計算とCa持続的輸注による長時間採取）についてドナー安全に留意し調査検討し（H23年度）、H26.3までにこれを実現し、ドナーの意向をかなえるとともに、経済的な貢献もめざす。

④URPBSCTに関する観察研究の遂行：第一期で開始した「同観察研究」を完遂する。そのデータを元に、「URPBSCTにおける至適なGVHD予防法の確立」を立案、実施する。

⑤URPBSCT認定施設の拡充：認定施設はドナーおよびレシピエントの安全のための様々な基準があり、また医師に余裕がないために申請施設は限られている。研究期間

内に本邦の施設におけるが認定基準を満たすように、これらの問題点を調査・解決し認定施設を増やす。

⑥ 「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行：両移植ソースの比較を行うにあたり、最適な方法をmatched pair study、第Ⅲ相試験などから決定し、実施する。

⑦ ECP（対外紫外線照射装置：GVHDの治療用）の導入と有用性の検討：現在厚生労働省「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられている。引き続き学会とも協力し導入実現を果たす。

⑧ 患者の生涯支援システムの構築：移植医療の発展とともに長期生存者が増加し、老齢期に入った患者も多い。二次癌以外にも成人病、一般の癌が問題となってくると予想される。これらの早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その新しく発生した疾患の治療の参考とする。

⑨ 非血縁移植ソース決定のアルゴリズム作成：慢性GVHDによるQOL低下が予想されるURPBSCTが加わり、ドナーソースの決定が複雑になった。「慢性GVHDの有無を期待効用に反映させた臨床決断分析」を用いドナー選択のアルゴリズムを作成する。

⑩ 骨髄・臍帯血バンクのドナー検索の一元化の推進とCD34陽性細胞数測定の標準化（高橋）：両バンクが一体となった米国骨髄バンクの実態を調査し（H23年度）、日本に合ったシステムを各バンクと協力し作り上げる（研究期間内）。また移植成績に大きく影響する造血幹細胞の各施設での測定の標準化を行う。

⑪ 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備：学会が出した「院内における血液細胞処理指針」をURPBSCT施設で行われているか検証するシステムを作る（研究期間内）。骨髄バンクでの「凍結」を検討し、ドナー、患者相互にとって利益となる基準を作る。

⑫ URPBSCを利用した養子免疫療法の検討：豊富に含まれる免疫担当細胞を利用した養子免疫療法の研究を進める。バンクの細胞の二次利用の規則策定については、骨髄バンク医療委員会、臍帯血バンクと協力して提言を行う。

## C. 結果

平成23年7月、9月、平成24年1月に班会議を行い今後3年間の目標設定を行うとともに、以下の項目について、調査し検討した。

① ドナー生涯フォローの基盤作り：血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーの全例事前登録と5年間のフォローアップ体制を継続した。年次アンケートの解析を行った。またWBMT主催のWorkshopで成果を発表し、アジア開発途上国におけるドナー安全および国際的な長期フォローについて話し合った。

② ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行：ドナーの安全情報をアップデートに公開した。本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究のプロトコールを作成し開始した。

③ 末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討：最終採取量の予測方法の開発をSpectra Optiaを用い検討するとともに、Large

volume leukapheresisの有効性、問題点についての検討を開始した。

④ URPBSCTに関する観察研究の遂行：レシピエントの安全については「URPBSCTに関する観察研究」が開始され、現在まで3例の登録がなされた。また利益相反を加えた改定第二版の計画書を作製するとともに、全例登録のためのシステム作りを行った。

⑤ URPBSCT認定施設の拡充：昨年度末の末梢血幹細胞採取認定施設は22施設に留まり、地域に偏りが見られたため、認定施設を増やすことを目標に、施設基準を満たす施設を中心に調査を行うとともに、参加を呼び掛けたところ、研究期間内に33施設が認定施設となった。

⑥ 「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行：両移植ソースの比較を行うにあたり、最適な方法をmatched pair studyで行うこと、本研究はURPBSCTの至適化が行われた時点で比較する必要があることが結論された。

⑦ ECP（対外紫外線照射装置：GVHDの治療用）の導入と有用性の検討：複数回厚生労働省医療機器審査課と打合を行い、ECP療法に用いられるメトキサレンを体外循環とUV照射のDeviceとして一体としての承認を目指すための基盤を作成した。

⑧ 患者の生涯支援システムの構築：患者の生涯支援システムの構築のために悪性腫瘍、生活習慣病の早期発見、早期治療を促すための方法を検討した。またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その使用経験を日本血液学会で発表した。

⑨ 非血縁移植ソース決定のアルゴリズム

作成：ALL第一寛解期における、非血縁者間骨髄移植の実施と化学療法継続の選択に関する研究を行い、QOLを加味した場合においても非血縁ドナーからの移植の優位性示された。

⑩ 骨髄・臍帯血バンクのドナー検索の一元化の推進とCD34陽性細胞数測定 of 標準化：移植成績に大きく影響する造血幹細胞（CD34陽性細胞）について、東京都赤十字血液センターと協力し、複数施設での測定を行い、そのCV値が13-30%であった。

⑪ 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備：血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備のためにWBMT会議に参加し、わが国の状況を報告するとともに諸外国の動向も調査した。わが国においては「院内における血液細胞処理指針」の実行が各施設でなされているか、調査（監査）することになった。

⑫ URPBSCを利用した養子免疫療法の検討：細胞の調整に時間を要することより、患者が必要な場合に同治療が行われるためには、バンクの細胞の二次利用の申請条件の見直しが必要と結論された。

#### D. 考察

本研究班には新しく開始された治療法の安全性と有効性を確認する作業、欧米と比較して遅れているインフラをそれに近づけるという、明確な研究課題がある。URPBSCTドナーの安全確保は第一期の当研究班の最も重要な目的であり、これに配慮した基盤を整備した。新規研究ではURPBSCTの開始にあたり、これを検証することを第一の目的とした。ドナーの中長期の全例調査は

わが国の厚生労働科学研究で最初に開始され、現在 WBMT（世界 BMT 機構）の目的の一つとなっている。わが国がこれの中心となることが期待されている。また多忙なドナーからは入院期間の短縮が求められており、安全を確保したうえでの G-CSF の外来投与、一日採取の実現に向けた取り組みが求められている。URPBSCT が本邦でも安全な治療法であることの確認のための「同観察研究」は必要である。URPBSCT は GVHD を増やす懸念があり、この治療に必要な ECP の治験・GVHD 予防法の臨床研究を開始することは、患者の要望も強くわが国にとって必須なことである。レシピエントの生涯フォローも臓器移植と同様に求められている。URPBSCT 開始に伴い非血縁者の至適ドナーを検索するための新しいアルゴリズム開発と異なるバンクで別々のコーディネートが行われている無駄をなくすためにコーディネートを一つのシステムに一元化することが必要である。欧米では厳しい相互監視により細胞治療の安全性と品質管理が保証されている。わが国では「院内における血液細胞処理指針」を出したところであり、まずこれがきちんと行われているかの検証が必要である。豊富に含まれる PBSC の利用は高齢者移植、養子免疫療法など本法に必要な医療技術である。

本研究は骨髄バンクや学会との連携が必要であり、各バンク、学会の関連委員会の委員および、海外の調査や海外機関の協力が必要なことより WBMT をはじめ国際組織の役員も配置したことが特色である。このような特徴を利用し、平成 23 年度には施設拡大、ドナーおよび患者手帳の配布、世界移植機構のワークショップ開催を通じド

ナーフォロー、品質管理について討論、ドナーおよび患者の安全をみる臨床試験等を遂行できたと考えられる。

#### E. 結論

3 回の班会議において、URPBSCT の安全性と有効性を確認する作業、欧米と比較して遅れているインフラをそれに近づけるとい研究課題に対する 3 年間での到達目標を作成することができた。各研究者においては、それに基づいたインフラ整備、プロトコルの作成および実施、基礎的な検討、各機関との打合、国際会議への参加などを行い、確実に目標に向かい進めることができた。

#### F. 健康危険情報

血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーにおける全例のフォローにより報告された比較的重篤な短期および中長期の有害事象については、日本造血細胞移植学会ホームページ上に開示されている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1.Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One* 2011; 6(10): e26229.
- 2.Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y,

- Kodera Y, Nakao S. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(11): 1455-63.
3. Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One* 2011; **6**(8): e23827.
4. Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, Demachi-Okamura A, Tanimoto M, Shiraishi K, Ito M, Miyamura K, Shibata K, Kikkawa F, Morishima Y, Takahashi T, Emi N, Kuzushima K, Akatsuka Y. Mismatched human leukocyte antigen class II-restricted CD8 cytotoxic T cells may mediate selective graft-versus-leukemia effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci* 2011; **102**(7): 1281-6.
5. Imahashi N, Inamoto Y, Ito M, Koyama D, Goto T, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi M, Nishiwaki S, Tsukamoto S, Yasuda T, Ozawa Y, Miyamura K. Clinical significance of hemophagocytosis in BM clot sections during the peri-engraftment period following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011.
6. Inamoto Y, Miyamura K, Okamoto S, Akiyama H, Iida H, Eto T, Morishima Y, Kawa K, Kikuchi A, Nagatoshi Y, Tanaka J, Ashida T, Hirokawa M, Tsuchida M, Mori S. Disease stage stratified effects of cell dose in unrelated BMT for hematological malignancies: a report from Japan Marrow Donor Program. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(9): 1192-202.
7. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2011.
8. Kroger N, Miyamura K, Bishop MR. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**(1 Suppl): S94-100.
9. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; **117**(8): 2366-72.
10. Murase M, Nishida T, Onizuka M, Inamoto Y, Sugimoto K, Imahashi N, Murata M, Miyamura K, Kodera Y, Inoko H, Naoe T. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 haplotype correlates with relapse and survival after

allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(11): 1444-9.

11. Nishiwaki S, Inamoto Y, Imamura M, Tsurumi H, Hatanaka K, Kawa K, Suzuki R, Miyamura K. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning for patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Blood* 2011; **117**(13): 3698-9.

12. Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011.

13. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; **117**(8): 2358-65.

14. Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(2): 238-43.

15. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* 2011; **22**(8): 1865-71.

## 2. 学会発表 :

1. Katsuya Nakata, J. Luis Espinoza, Makoto Oniduka, Takakazu Kawase, Hiroshi Sao, Hideki Akiyama, Kouichi Miyamura, Shinichiro Okamoto, Masami Inoue, Shigeki Ohtake, Takahiro Hukuda, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami.

CXCL10 and IL12B SNPs on transplant outcomes after HLA-matched unrelated BMT  
第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

2. Yosuke Minami, Akihiro Abe, Miho Minami, Yachiyo Kuwatsuka, Kunio Kitamura, Junji Hiraga, Shinichi Mizuno, Kazuhito Yamamoto, Toshiya Yokozawa, Masashi Sawa, Yuichiro Inagaki, Tomohiro Kajiguchi, Kazutaka Ozeki, Keisuke Watanabe, Koichi Miyamura, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe.

Rapid decline of BCR-ABL transcripts in CD34+CD38- population during 2<sup>nd</sup> TKI therapy for CML-CP  
第73回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

3. 宮村 耕一、後藤 辰徳、小野寺 晃一、横畠 絵美、小山 大輔、渡邊 慶介、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、松本 公一、加藤 剛

二、熱田 由子、河野 彰夫、村田 誠  
移植患者生涯手帳作成の試み  
第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8  
4. Tatsunori Goto, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.  
Fludarabine+melfhalan compared to cyclophosphamide+TBI as a conditioning regimen in allogeneic HSCT  
第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8  
5. Emi Yokohata, Tatsuhito Watanabe, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Shizunori Ichida, Masafumi Ito, Koichi Miyamura.  
Histopathological analysis of chronic kidney disease post allo SCT  
第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8  
6. Koichi Onodera Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura, Hiroyasu Ozawa, Takashi Yoshida, Makoto Onizuka, Yasuo Morishima, Yoshiko Atsuta, Hisashi Sakamaki.  
Donor lymphocyte infusions for the treatment of relapsed ALL after HSCT  
第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8  
7. Daisuke Koyama, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.  
UR-BMT after conditioning of Flu 180mg/m<sup>2</sup>+ivBU8mg/kg+TBI2Gy for the patients with myelofibrosis  
第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8  
8. Tomohiro Kinoshita, Isamu Sugiura,

Hirofumi Taji, Masafumi Sawa Kunio Kitamura, Hirokazu Nagai, Shinsuke Iida, Hiroshi Kosugi, Koichi Miyamura, Hidetsugu Mihara, Hiroshi Sao, Masanobu Kasai, Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Kazuyuki Shimizu, Yoshihisa Morishita.  
Phrase II trial of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM: C-SHOT04011  
第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8  
9. Koichi Miyamura  
Donor Outcomes. Workshop of the WBMT in cooperation with the World Health organization (WHO) The 1<sup>st</sup> international workshop on hematopoietic stem cells transplantation in emerging countries Hanoi, Vietnam, 2011.11  
10. Daisuke Koyama, Masafumi Ito, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Tatsunori Goto, Aika Seto, Yukiyasu Ozawa, MD, Takeo Yamaguchi and Koichi Miyamura.  
Autoimmune-Like Hepatitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Different Manifestation From Hepatic Graft-Versus-Host Disease. American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, USA, 2011.12  
11. Yukiyasu Ozawa, Tatsunori Goto, Kazuteru Ohashi, Makoto Murata, Tetsuya Eto, Naoki Kobayashi, Shuichi Taniguchi, Masahiro Imamura, Kiyoshi Ando, Shunichi Kato, Takehiko Mori, Takanori Teshima, Masaki Mori, Kazuo Muroi, Koichi Miyamura, and Keiya Ozawa.  
Mesenchymal Stem Cells As a Treatment for Steroid-Resistant Acute Graft Versus Host Disease (aGVHD); A Multicenter Phase I/II

Study

American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, USA, 2011.12

12. 宮村 耕一

放射線被爆がもたらす病態と造血幹細胞移植の役割 ー過去、現状、今後ー

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

13. 今橋 伸彦、鈴木 律朗、福田 隆浩、垣花 和彦、金森 平和、衛藤 徹也、森 毅彦、小林 直樹、岩戸 康治、佐倉 徹、池亀 和博、黒川 峰夫、近藤 忠一、飯田 浩充、坂巻 壽、田中 淳司、河 敬世、森島 泰雄、熱田 由子、宮村 耕一

急性骨髄性白血病予後中間群に対する第一寛解期での同種造血幹細胞移植

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

14. 小山 大輔、鴨下 園子、久保田 直実、横畠 絵美、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、山口 丈夫、伊藤 雅文、宮村 耕一

当院における腸管型移植関連微小血管障害についての検討

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

15. 西脇 聡史、中山 亨之、村田 誠、西田 徹也、斉藤 繁紀、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一、伊藤 雅文、豊國 伸哉、永尾 圭介、直江 知樹

パルミチン酸デキサメタゾン、マクロファージの増加した難治性GVHDを改善するマクロファージを標的とした治療の試み

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

16. 鴨下 園子、久保田 直実、横畠 絵美、小山 大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸

泰、宮村 耕一

当院における骨髄バンクドナーからの骨髄採取の検討

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

17. 横畠 絵美、久保田 直実、鴨下 園子、小山 大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、伊藤 雅文、吉川 哲史、宮村 耕一

臍帯血移植後のHHV-6再活性化が臨床経過に及ぼす影響

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

18. 当院における高齢者同種造血幹細胞移植の検討

久保田 直実、後藤 辰徳、鴨下 園子、横畠 絵美、小山 大輔、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



### Ⅲ. 平成 23 年度分担研究報告書

研究項目：URPBSCTに関する観察研究の遂行と患者の生涯支援  
システムの構築に関する研究  
研究分担者：宮村 耕一先生

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）  
研究分担者報告書

「URPBSCTに関する観察研究の遂行」「患者の生涯支援システムの構築」に関する研究

研究分担者 宮村 耕一  
名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター センター長

研究要旨

URPBSCT が開始され、その全例を前向きに登録し、質の高いデータを集め、URPBSCT の治療法の最適化をはかることを目的とした「URPBSCTに関する観察研究」を施行中である。また移植患者がその治療歴などを生涯にわたり保存できる手段としての移植健康手帳を作成し、施行中である。同様の取り組みを行っているグループとの交流を含め、システム化をしていくなど、患者に利用してもらうためにはさらなる工夫が必要である。

A. 研究目的

(1) 第一期で開始した「同観察研究」を完遂する。本研究の結果を元に「URPBSCTにおける至適なGVHD予防法の確立」を立案、実施する(H24.7-H26.3)。

(2) 移植医療の発展とともに長期生存者が増加し、高齢期に入った患者も多い。二次癌以外にも成人病、一般の癌が問題となってくると予想される。これらの早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その後新しく発生した疾患の治療の参考とする。また長期の合併症についてのデータを集める手段としての役割を検討する。

B. 研究方法

(1) 本研究の遂行を見守り、問題があれ

ば、その解決をはかる。非血縁者間末梢血幹細胞移植認定施設で、臨床試験審査委員会・倫理委員会への提出を促す。プロトコールに問題があれば、改定する。

(2) 「移植健康手帳第一版」を作成し、各患者の移植情報を書き入れ、外来患者約150人に配布した。これに対する患者、移植医師双方にも意見を求める。

C. 研究結果（1年目前期）

(1) 「URPBSCTに関する観察研究」が開始され、現在まで3例の登録（全例）がなされている。現在まで18施設の臨床試験審査委員会・倫理委員会を通過した。基幹病院よりプロトコールに「利益相反」、「健康被害に対する補償」の追加を求められたため、改定第二版を作製した。また全例を

登録するため、施設への確認手順書を作成した。

(2) 患者の生涯支援システムの構築のために悪性腫瘍、生活習慣病の早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、日本血液学会で発表した。現在まで患者会、外来で 165 人に配布した。患者側からはいつでも持ち運べるポケットサイズにしてほしい、検査結果を挟めるポケットがほしい、内容が暗くて読む気が起こらないという意見があった。医療側からは移植後の簡単な医療記録、ワクチン接種歴、アントラサイクリン系薬剤のおよその投与量がわかる形への改訂が必要であるという意見があった。手帳で推奨するワクチン接種、健康診断には費用がかかりすぎ実行できないので、医療費の補助の希望があった。また同様の試みを行っているグループと連携を取る。クラウド化について通信機器企業から情報を集めた。

#### D. 考察

(1) 平成 22 年に 10 月に開始された URPBSCT は平成 22 年度に 1 例だけが登録された。これはドナーが二回目の採取となる場合に限ったこと、非血縁者間末梢血幹細胞移植を開始するにあたり HLA A,B,C,DR の遺伝子型一致ドナーからの移植に限っていることなどの制限があるためである。今年度 10 月より 2 回目ドナーの制限が取れ、非血縁者間末梢血幹細胞移植を受ける患者が増えるものと予想される。本研究の結果により非血縁者間末梢血幹細胞移植の有用性が確認されたあと、HLA 不適合に広げる予定である。ここにおいて GVHD 予防法の強化が必要であるかの研

究が必要となる。非血縁者間末梢血幹細胞移植を全例前方視的に登録し、できるだけ均一なプロトコールの中で、前処置、GVHD 予防の最適化を図っていくことが、将来の移植の成績に結びつくことを示しつつ、質の高い臨床研究を行っていくことが重要である。

(2) 母子保健法に基づく母子健康手帳、被爆者援護法に基づく被爆者健康手帳のように、法的な整備がなされることにより、医療補助やデータ把握などの課題は解決されると考えられる。

#### E. 結論

「URPBSCT に関する観察研究」が開始されたが、症例の登録は今後増えると予想される。また生涯にわたり有効に手帳を利用してもらうためにはさらなる工夫が必要であり、同様の試みを試行錯誤しているグループや学会と一緒に取り組むことが求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1.Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One* 2011; **6**(10): e26229.

2.Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after