

よそ 3 倍増を示している。これは末梢血幹細胞採取を導入したことによりドナーが増えたこと、前処置を弱めることが可能となり高齢者への移植が増えたことによると考えられる。また海外で末梢血幹細胞移植が増えている背景として、末梢血幹細胞採取ではインセンティブが保障された形で輸血部などが独立して行なっている。この方法は主治医の負担が少なくし、ドナー安全の観点からも優れており、わが国の今後の方向性を考えていくうえで参考になる。施設基準は概ねわが国より厳しく、品質管理についても米国では FACT、ヨーロッパでは JACIE が用いられ、相互監査のもとに厳密な基準で行われている¹⁶。

2. 1. 4 非血縁者間末梢血幹細胞の特徴

(1) ドナーへの影響

骨髄採取術はドナーに自己血採取の負担、全身麻酔のリスク、手術時の侵襲がある。一方末梢血幹細胞採取はドナーに採取そのものの侵襲の少ないが後述するような急性期有害事象や長期の問題点がある¹⁷。本邦では急性期有害事象は重篤と判断されるものが 0.6%に発症しており、ドナー安全に対する配慮が必要である¹⁴。海外では採取前後の死亡が 12 例報告されているが、高齢者、基礎疾患があるものが多い¹⁸。G-CSF による白血病のリスクを上げるのではないかと懸念はほぼ否定されたものの、長期の前向きなフォローにより、これを確認する必要がある^{19 20 21}。全身麻酔がなければドナーになりたいというドナーも多く、今後ドナー登録が増えることが期待される。

(2) コーディネートへの影響

現在骨髄バンクのコーディネート期間を延長している大きな要因は自己血採取のための時間と採取施設における手術室、麻酔医の確保であり、患者登録より移植までの日数中央値は 142 日である。非血縁者間末梢血幹細胞採取ではこのための時間が節約できるため、コーディネートの短縮が可能である。もし 1 ヶ月コーディネート期間が短縮すると、この間に病状悪化などによりバンク登録を取り消す患者の数は骨髄移植推進財団の試算では年間 25 人であり、これらの患者に移植を行うことができる計算になる。また放射線事故のような不測の事態においては最速 2 週間で移植ができると予想される。

2. 1. 5. 臨床研究の必要性

我が国の血縁ドナーフォローアップ事業により末梢血幹細胞採取は骨髄採取に比してリスクが高いものではないことが示されたが²²、我が国においては非血縁ドナーからの末梢血幹細胞提供は経験がなく、骨髄移植推進財団で策定したドナー適格基準、採取マニュアル、コーディネートシステムの妥当性の検討が

必要である。また、骨髄提供ドナーと末梢血幹細胞提供ドナーの身体的、精神的、社会的負担を評価する事も重要であり、海外では数施設からの報告がある²³²⁴。我が国では、厚生労働科学研究において血縁ドナーにおいて骨髄提供と末梢血幹細胞提供のQOL調査が行われ²⁵、末梢血ドナーで障害が少ないこと、骨髄ドナーにおいても、4週間後には改善していることが報告された。また、1999年4月から2000年3月にかけて非血縁骨髄提供ドナー565名を対象にSF-36を用いたQOL調査が実施されており、直後にはQOLの低下がみられるものの3ヶ月後には提供前のベースラインに戻っていた²⁶。非血縁末梢血幹細胞採取においても身体的、精神的、社会的負担を評価し、骨髄採取と客観的に比較する事はドナーの意思決定に重要な情報となり、ドナー負担を軽減するシステムを構築するため、QOLに関する観察研究を実施する必要がある。

2. 1. 6. 本研究の方法

本研究への同意取得はコーディネーターにおける最終同意以後とし、登録は術前検査後、適格とされた後とする。各採取施設より骨髄移植推進財団に報告されたドナー報告およびコーディネーターからの報告よりデータを抽出し、個々のドナーに対する自覚症状アンケート、健康度アンケート（SF-36 (Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey) v2と追加アンケート）を用いたQOL調査を行う。

主要評価項目はQOLスコアとする。

2. 2. 試験デザイン

本研究は、前向き観察研究である。

2. 3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

本試験は観察研究であり、個人情報を守られるため、本試験に参加することによるドナーの利益・不利益はない。

2. 4. 本試験の意義

すでに非血縁者間末梢血幹細胞移植は海外では10年以上にわたり施行され、またわが国でも血縁者間で行われており、確立した治療法である。本研究は我が国における非血縁者末梢血幹細胞採取および骨髄採取の安全性を確認し、身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーが意思決定する上で参考となる情報を提供するとともにそれぞれのドナー負担を軽減するシステムを構築するための資料とする観察研究である。

3. 被験者の適格性と症例登録

3. 1. 選択基準

非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設で初めて非血縁者間末梢血幹細胞採取または骨髄採取を行うドナーのうち、研究に対する同意が得られたドナーを対象とする。

4. 登録

4. 1. 登録の手順

最終同意取得後に文書で同意を得たドナーで、術前検査により採取が確定した時点で、ドナーIDとは別に登録番号を付与する（PBSCT事務局）。データの解析は登録番号（骨髄移植推進財団のドナーIDは付記しない）を用いて作成したデータセットで行う。

5. 調査項目（骨髄移植推進財団への報告書のみを使用する）

5. 1. ドナー基本情報（骨髄移植推進財団への報告書より収集）

提供時の年齢、性別、術前検査データ

5. 2. 採取前データ（骨髄移植推進財団への報告書より収集）

採取前までの有害事象

骨髄採取の場合は自己血情報（採取日、量）

末梢血幹細胞採取の場合はG-CSF投与情報（投与日、量）、

5. 3. 採取時データ（骨髄移植推進財団への報告書より収集）

採取日、採取時および採取後の有害事象、入院期間、通院回数

骨髄採取の場合は採取量、自己血輸血量、骨髄穿刺箇所

末梢血幹細胞採取の場合は処理量、穿刺部位

5. 4. 健康度アンケート（SF-36v2と追加アンケート）（研究のために実施）

3回実施する。骨髄移植推進財団PBSCT事務局より送付する。

・採取約3週間前（骨髄採取の場合は自己血採取前、末梢血幹細胞採取の場合はG-CSF投与前）

・採取後1週間

・採取後3ヶ月

5. 5. 自覚症状アンケート（研究のために実施）

（骨髄採取）

自己血採取後、骨髄採取前日から退院日まで

（末梢血幹細胞採取）

G-CSF投与後から退院日まで

5. 6. コーディネート終了時アンケート（骨髄移植推進財団が実施）

コーディネーター終了時に実施

アンケート	骨髄提供ドナー	末梢血幹細胞提供ドナー
健康度アンケート 1 回目	自己血採血前	G-CSF投与前
自覚症状アンケート 1 回目	自己血採取～採取前	G-CSF投与～採取前
自覚症状アンケート 2 回目	骨髄採取日	末梢血幹細胞採取日
自覚症状アンケート 3 回目	採取後～退院	採取後～退院
健康度アンケート 2 回目	採取後 1 週間目	採取後 1 週間目
健康度アンケート 3 回目	採取後 3 ヶ月目	採取後 3 ヶ月目

6. エンドポイントおよびその定義

6. 1. 主要評価項目

QOLスコア

- (1) 身体機能
- (2) 日常役割機能 (身体)
- (3) 日常役割機能 (精神)
- (4) 体の痛み
- (5) 全体的健康感
- (6) 活力
- (7) 社会的な生活機能
- (8) 心の健康

6. 2. 副次的評価項目

有害事象発生率

入院期間

通院期間

7. 統計学的事項

7. 1. 予定登録数・登録期間・追跡期間

7. 1. 1. 予定登録数：

研究期間で同意が得られた全ドナーを対象とし、有効回答数の目標を非血縁末梢血幹細胞採取ドナー 100 例、骨髄採取ドナー 100 例とする

7. 1. 2. 登録期間：

倫理委員会承認後から平成 26 年 3 月 31 日

7. 1. 3. 追跡期間：

倫理委員会承認後から平成 26 年 7 月 31 日

7. 2. 実施可能性に関する根拠

わが国における非血縁者間末梢血幹細胞移植は平成22年10月にコーディネートが開始された。骨髄移植推進財団認定移植施設のうち、開始時において移植認定基準を満たし、開始を希望している非血縁者間末梢血幹細胞移植認定施設はおよそ30施設である。これらの施設における平成21年の年間非血縁者間骨髄移植の総数は約400例である。このうち10-20%が末梢血幹細胞移植になるとすると、1年におよそ60例と計算される。研究期間の初期の半年の登録は数例と予想されるために、遅くとも平成26年3月までには目標の100例に達すると考えられる。

7. 3. 主な解析方法

7. 3. 1. 主評価項目の解析

SF-36の8項目の各項目についてMann-Whitney検定を用いて各時点における2群間比較を行う。またSF-36の各項目の経時的変化について、Repeated measure ANOVAにより2群間比較を行う。

7. 4. 2. 副次的評価項目の解析

骨髄または末梢血幹細胞採取されたドナーおよび自己血採取またはG-CSF投与されたドナーを対象として、採取初日を起算日と設定し、非重篤有害事象の発症をイベントとし、Kaplan-Meier法で解析する。

8. 倫理的事項

8. 1. ヘルシンキ宣言の遵守

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言（1964年、以後1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーセットウエスト、2000年エジンバラ、2008年ソウル各世界医師会総会にて修正）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に従って本試験を実施する。

8. 2. 倫理委員会

本試験実施にあたっては、骨髄移植推進財団の倫理委員会において、本試験実施計画書に基づいて本試験の妥当性を検討し、承認を得なければならない。

8. 3. インフォームドコンセント

本研究は、ドナー最終同意取得後、骨髄移植推進財団PBSCT事務局よりドナーへ説明文書にて説明し、ドナー自らが同意文書に署名することで文書による同意を得る。

8. 4. ドナーへの説明事項

1. 非血縁者間末梢血幹細胞採取および骨髄採取について方法およびリスク（研究への参加にかかわらず、確認検査および最終同意で実施）
2. 本研究の方法
3. 本研究への参加に伴い予想される利益、不利益
4. 試験への参加予定期間
5. 試験に参加する予定のドナー数
6. この研究への参加とその取消しについて
7. プライバシーの保護について
8. 臨床試験に関連する費用について
9. データの二次利用について

8. 5. 被験者のプライバシーの保護

骨髄移植推進財団で収集したドナーのデータは、個人を特定できないように匿名化して、研究組織に提供され、解析および保管される。

8. 6. 計画書の変更

研究開始後、実施計画書の変更が必要となった時、ドナーに新たな不利益が生じたり、主要評価項目に影響を及ぼすような改正（Amendment）の場合は、一時研究を中止し、変更後の実施計画書を骨髄移植推進財団の倫理審査委員会に申請し承認を得た後、調査を再開する。改訂（Revision）の場合は倫理委員会に報告し、試験は継続する。

9. 研究組織

9. 1. 研究グループ

厚生労働省がん研究助成金「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成績向上に関する研究」主任研究者、
分担研究者及び協力者
骨髄移植推進財団

9. 2. 研究代表者

厚生労働省がん研究助成金 「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」主任研究者

宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院 血液内科

〒453-0052 名古屋市中村区道下町 3-35

TEL : 052-481-5111(代) FAX : 052-482-7733 (直通)

E-mail : miyamu@nagoya-1st.jrc.or.jp

9. 3. 研究責任者

厚生労働省がん研究助成金 「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」分担研究者

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

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

TEL : 06-6645-3881 (直通) FAX : 06-6645-3880 (直通)

E-mail : hinom@med.osaka-cu.ac.jp

9. 4. 統計解析担当者、責任者

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・生物統計学

〒461-0047

名古屋市東区大幸南 1-1-20

大幸医療センター内

Tel: 052-719-1973

Fax: 052-719-1984

Email address: r-suzuki@med.nagoya-u.ac.jp

9. 5. プロトコール委員 (50音順)

飯田美奈子 愛知医科大学医学部 造血細胞移植振興寄附講座

金森平和 神奈川県立がんセンター 血液内科

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

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・生物統計学

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

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

山下卓也 国立がん研究センター中央病院 幹細胞移植科

9. 6. 骨髄移植推進財団 PBSCT 担当

折原 勝己

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-19 廣瀬第2ビル7階

TEL : 03-5280-2200 FAX : 03-5283-5629

10. 研究結果の解析と公表

10. 1. 本試験の結果は厚生労働省の補助金を受けて実施するものであり、その結果は必ず公表されなければならない。

10. 2. 研究発表の発表者、執筆者については、症例登録数の多い施設、研究班、プロトコル作成委員会の中から貢献度に応じて研究責任者が関係者と協議の上決定する。

11. 文献

1. Mathe G. Bibliography of normal hematopoietic (myeloid or lymphoid) cell transplantation. *Transplant Bull.* 1959;6:450-458.
2. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation.* 1970;9:571-587.
3. Horowitz MM, Bortin MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Transpl.* 1990:41-52.
4. 芳賀圭五. 骨髄移植について. *臨床血液.* 1960;1:691-698.
5. Thomas ED, Storb R, Fefer A, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet.* 1972;1:284-289.
6. Hirabayashi N, Morishima Y. Bone marrow transplantation for acute leukemia and aplastic anemia. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi.* 1977;40:923-931.
7. Akatsuka Y, Kodera Y, Yamamoto K, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in blastic phase using a phenotypically identical unrelated volunteer donor. Nagoya Bone Marrow Transplantation Group (NBMTG), Tokai Marrow Donor Bank (TMDB). *Int J Hematol.* 1992;55:249-253.
8. Matsuishi E, Saito S, Miyamoto Y, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for treatment of induction failure in a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 1995;61:43-47.

9. Harada M, Kodera Y, Asano S. Clinical results of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Japanese survey 1995. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17 Suppl 2:S47-50.
10. Harada M, Nagafuji K, Fujisaki T, et al. G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells from healthy adults for allogeneic transplantation. *J Hematother.* 1996;5:63-71.
11. Harada M, Shinagawa K, Kawano T, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for standard-risk leukemia. A multicenter pilot study: Japanese experience. Japan Blood Cell Transplantation Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21 Suppl 3:S54-56.
12. Kato S, Nishihira H, Sako M, et al. Cord blood transplantation from sibling donors in Japan. Report of the national survey. *Int J Hematol.* 1998;67:389-396.
13. 豊嶋崇徳 ed 同種末梢血幹細胞ドナーからの末梢血幹細胞採取の動員、採取に関するガイドライン。：日本造血細胞移植学会ガイドライン；2009.
14. 小寺良尚. 厚生労働科学研究助成金、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」班（小寺班）平成 19 年度総括、分担報告書. 平成 19 年:153-154.
15. Program NMD. NMDP Transplants by Cell Source (bone marrow, peripheral blood stem cells or cord blood), 1988-2009. ; 2010.
16. 宮村耕一. 非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞移植の問題点と可能性. *血液・腫瘍科.* 2010;60:514-520.
17. Murata M, Harada M, Kato S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:1065-1071.
18. Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica.* 2009;94:94-101.
19. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood.* 2009;113:3604-3611.
20. Holig K, Kramer M, Kroschinsky F, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors.

Blood. 2009;114:3757-3763.

21 Bennett C, Evens MA, Andritsos AL, et al. Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. Br J Haematol 2006;135:642-650

22 Kodera, Y, Yamamoto K, Kato S, et al. Safety and Risk of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Donation: The Comprehensive Report of Nation wide Consecutively Pre-Registered 3,264 Family Donor Survey In 10years Project by Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. ASH meeting 2010.

23 Kennedy GA, Morton J, Western R, et al. Impact of stem cell donation modality on normal donor quality of life: a prospective randomized study Bone Marrow Transplant 2003;31:1033-1035

24 Bredeson C, Leger C, Couban S, et al. An Evaluation of the Donor Experience in the Canadian Multicenter Randomized Trial of Bone Marrow versus Peripheral Blood Allografting. Biol Blood Marrow Transplant 2004;10:405-414

25 秋山秀樹. 厚生労働科学研究助成金、がん克服戦略研究事業「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」班 (小寺班) 平成 19 年度総括、分担報告書. 平成 19 年:114-116.

26 Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, et al. Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan. Blood. 2002;99:1995-2001

(添付資料)

1. 健康度アンケート (SF-36v2と追加アンケート)
2. 自覚症状アンケート
3. 説明・同意文書
4. 非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル 帳票集
5. 非血縁者間骨髄採取報告書

研究項目：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
研究分担者：豊嶋 崇徳先生

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

研究分担者 豊嶋 崇徳

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 准教授

研究要旨

血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備のため Worldwide network of blood and marrow transplantation (WBMT) 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を調査した。我が国においては「院内における血液細胞処理指針」を活用していくことも妥当であろうと考えられた。

A. 研究目的

末梢血幹細胞移植の安全性をさらに向上させるため、日本造血細胞移植学会、日本輸血細胞治療学会により作成された「院内における血液細胞処理指針」に基づいた幹細胞採取、細胞処理、凍結、移植のプログラムを幹細胞採取施設、移植施設へ導入し、これを検証するシステムを導入することを目的とする。国際的にも WHO の協力のもとで、WBMT において造血幹細胞移植に関わる細胞の扱いについての国際基準の作成に向けての作業が開始されたところでもあり、このような国際的な動向とも歩調をあわせていく。これにより、将来的な末梢血幹細胞の国際間での提供にわが国も貢献できる体制を作る

B. 研究方法

1年目：非血縁者間末梢血幹細胞採取認定において「院内における血液細胞処理指針」

の遵守がなされているか検証するシステムを作成する上での問題点と国際的な動向を調査する。3年間：非血縁者間末梢血幹細胞採取認定における「院内における血液細胞処理指針」の遵守について、相互監査を含む監査機構を確立する。

C. 研究結果

非血縁者間末梢血幹細胞採取認定基準の中に「院内における血液細胞処理指針」のいくつかの項目を取り入れた。WBMT ワークショップに参加し、品質管理・安全性の視察システムを調査した。学会が出した「院内における血液細胞処理指針」を非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設で行われているか検証するシステムを作成中である。

D. 考察

非血縁者間末梢血幹細胞採取認定基準の中に「院内における血液細胞処理指針」に

そつた対応ができていないかのチェック項目をいれたことにより、現在までに認定された施設では対応可能であったことが明らかにされた。今後、より広い項目への対応を求めていく際に役立てたい。WBMTでの会合により、わが国の細胞処理の現状と国際的な状況の比較ができた。

E. 結論

今後、より具体的で深い取り組みを行うための現状調査ができつつある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, Urata S, Miyamoto T, Iwasaki H, **Teshima T**, Harada M, Akashi K: TIM-3 is a promising target to Selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. **Cell Stem Cell**7(6): 708-717, 2010.
2. Kamimura T, *Miyamoto T, Nagafuji K, Numata A, Henzan H, Takase K, Ito Y, Ohno Y, Fujisaki T, eto T, Takamatsu Y, **Teshima T**, Gondo H, Akashi K, Taniguchi S, Harada M: Role of autotransplantation in the treatment of acute promyelocytic leukemia patients in remission: fukuoka BMT group observations and a literature review. **Bone Marrow Transplant**46:820-826, 2011.
3. Takashima S, Kadowaki M, Aoyama K, Koyama M, Oshima T, Tomizuka K, Akashi K, **Teshima T**: The Wnt agonist R-spondin1 regulates systemic graft-versus-host disease by protecting intestinal stem cells. **J Exp Med** 208(2):285-294, 2011.
4. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Mitoma H, Niuro H, Arinobu Y, Inoue Y, To K, Miyamoto T, Iwasaki H, **Teshima T**, Harada M, Akashi K: Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. **Rheumatology**50(5): 944-952, 2011.
5. Hashimoto D, Chow A, Greter M, Saenger Y, Kwan WH, Leboeuf M, Ginhoux F, Ochando JC, Kunisaki Y, Van Rooijen N, Liu C, **Teshima T**, Heeger PS, Stanley ER, Frenette PS, Merad M : Pretransplant CSF-1 therapy expands recipient macrophages and ameliorates GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **J Exp Med**208(5):1069-82, 2011.
6. Mori Y, Miyawaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Miyamoto T, Akashi K, **Teshima T**: Diagnostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein for infections after allogeneic stem cell transplantation versus nontransplant setting. **Intern Med** 50(19): 2149-2155, 2011.
7. Mori Y, Miyamoto T, Kato K, Kamezaki K, Kuriyama T, Oku S, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Shiratsuchi M, Abe Y, Nagafuji K, **Teshima T**, Akashi K: Different risk factors related to adenovirus- or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant** on line, 2011.
8. Ferrara JL, Harris AC, Greenson JK, Braun TM, Holler E, **Teshima T**, Levine JE, Choi SW, Huber E,

- Landfried K, Akashi K, Vander Lugt M, Reddy P, Chin A, Zhang Q, Hanash S, Paczesny S: Regenerating islet-derived 3 alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. **Blood** 118(25): 6702-6708, 2011.
9. Nishimori H, *Maeda Y, **Teshima T**, Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, Kadohisa S, Uryu H, Takeuchi K, Tanaka T, Yoshino T, Iwakura Y, Tanimoto M: Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by downregulating Th12 and Th17. **Blood** 119(1): 285-295, 2012.
1. Teshima T, Maeda Y, Ozaki K: Regulatory T cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease. **Immunotherapy**3(7): 833-852, 2011.
2. **Teshima T**: Th1 and Th17 join forces for acute GVHD. **Blood**118: 4765-4767, 2011.
2. 学会発表
1. **豊嶋崇徳**: 末梢血幹細胞移植に関するガイドラインの改訂と非血縁者間末梢血幹細胞移植の開始. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会. 松山, 2011.
- 豊嶋崇徳**: 非血縁者間末梢血幹細胞移植における輸血部門の役割. 第 59 回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 2011
- 総説
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

研究項目:URPBSCT 認定施設の拡充に関する研究
研究分担者: 田中 淳司先生

「URPBSCT認定施設の拡充」に関する研究

研究分担者 田中 淳司

北海道大学大学院医学研究科准教授

研究要旨

本邦では移植の多数をしめる骨髄破壊的移植においては、骨髄が中心になり、当初の予想より非血縁者間末梢血幹細胞移植は増えないと予想される。一方ミニ移植など末梢血幹細胞移植を必要とする患者は確実に存在する。従って、少なくともそのような患者に非血縁末梢血幹細胞移植を受ける機会を提供するために、施設の拡充は必要である。

A. 研究目的

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、また非血縁末梢血幹細胞を採取するには医師に多大な負担がかかることもあり申請施設は限られている。研究期間内に本邦の施設が認定基準を満たすことのできるように、これらの問題点を調査・解決し認定施設の増加を目指す。

B. 研究方法

今後の非血縁者間末梢血幹細胞移植数の予想を骨髄移植推進財団への希望ソース実績などを参考にを行う。施設基準を満たしながらも、未申請の施設を対象に調査を行い、登録できない理由を調査するとともに、認定申請を要請していく。

C. 研究結果

昨年度末の末梢血幹細胞採取施設は 22 施設に留まっていたため、施設基準を満たす施設を中心に全国 36 施設に対しアンケート調査を行った。現在準備中という前向きの施設もあったが、採取に際する人員不足などの問題があった。今までのところ骨髄移植推進財団の調査では、登録患者のうち移植施設が末梢血幹細胞移植を希望する割合は骨髄・末梢血どちらでもを含めて 16%と当初の予想よりは少なかった。

D. 考察

ドナー条件が厳しいことを勘案しても、現在まで非血縁者間末梢血幹細胞移植の希望数は予想より少なく、今後の動向を注意深く見ていく必要がある。今年度のアメリカ血液学会の抄録によると非血縁者間末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した研究において、両者は生存率に差がなく、慢性GVHDは前者に多いという結果であった。今後この結果を踏まえ、本邦では移植の多数をしめる骨髄破壊的移植においては、骨髄が中心になり、当初の予想より非血縁者間末梢血幹細胞移植は増えないと予想される。一方ミニ移植など末梢血幹細胞移植を必要とする患者は確実に存在する。従って、少なくともそのような患者に非血縁末梢血幹細胞移植を受ける機会を提供するために、施設の拡充は必要である。

E. 結論

現在まで非血縁者間末梢血幹細胞採取の認定施設は限られており、希望する患者に対して対応できる数まで増やす必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Asanuma S, Fujimoto K, Nishio M, Kondo T,

Imamura M. Expansion of NK cells from cord blood with antileukemic activity using GMP-compliant substances without feeder cells. *Leukemia* (in press)

2. 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* (in press)

3. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, Shiratori S, Ibata M, Shono Y, Shigematsu A, Obara M, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Kondo T, Hashino S, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Mar 21. [Epub ahead of print]

4 Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Yamamoto S, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue n. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]

5. Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H, Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A. ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIG-I during antiviral responses. *Nature Immunol* 12: 37-44, 2011.

6. Kobayashi T, Ishida J, Musashi M, Ota S, Yoshida T, Shimizu Y, Chuma M, Kawakami H, Asaka M, Tanaka J, Imamura M, Kobayashi M, Itoh H, Edamatsu H, Sutherland LC, Brachmann RK. p53 transactivation is involved in the antiproliferative activity of the putative tumor suppressor RBM5. *Int J Cancer*. 128:304-318, 2011.

2. 学会発表

1. 田中淳司

GVHD/GVL 制御と NK 細胞

第 33 回 日本造血細胞移植学会総会 2011、
3、9-10：松山

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許出願

発明の名称：NK細胞を増幅するための組成物及び方法

弊所整理番号：39541

出願番号：特願 2011-140504

提出日：平成 23 年 6 月 24 日

発明者：田中淳司

特許出願人：テラ株式会社

研究項目: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
研究分担者:神田 善伸先生

「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

研究分担者 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

研究要旨

造血幹細胞移植の手法が多様になり、医師、患者ともに様々な場面で治療法の選択の決断を迫られるようになった。決断の根拠としては無作為割付比較試験の結果がもっとも重要視されるが、そのような高度なエビデンスが存在しない場合が多く、また、これらの試験では QOL が評価されていない場合も多い。そこで、QOL を含めた治療法の選択のために臨床決断分析の臨床応用が期待される。本年度は第一寛解期急性リンパ性白血病に対する非血縁者間骨髄移植の実施と化学療法の継続の選択に関する臨床決断分析を実施した。第一寛解期での非血縁ドナーからの移植の優位性が QOL を加味しない解析(43.6% vs. 31.9%)、加味した解析(40.6% vs. 31.1%)のどちらにおいても示された。

A. 研究目的

造血幹細胞移植の手法が多様になり、医師、患者ともに様々な場面で治療法の選択の決断を迫られる。決断の根拠としては無作為割付比較試験の結果がもっとも重要視されるが、そのような高度なエビデンスが存在しない場合が多く、また、これらの試験では QOL が評価されていない場合も多い。非血縁者肝移植で同種末梢血幹細胞移植を選択することが可能となったが、ここでも慢性 GVHD の増加に伴う QOL の低下を考慮した治療選択が必要である。そこで、QOL を含めた治療法の選択のために臨床決断分析の臨床応用が期待される。本年度は第一寛解期(CR1)急性リンパ性白血病(ALL)に対する非血縁者間骨髄移植と化学療法継続の選択に関する臨床決断分析を実施した。

B. 研究方法

日本骨髄バンクに登録された移植実施例の患者のデータ、日本成人白血病研究グループ(JALSG)の臨床試験に登録された患者のデータを利用して、CR1 の ALL(フィラデルフィア染色体陽性例を除く)に対する移植実施の是非に関する臨床決断分析を行った。移植の実施あるいは化学療法の継続の決断節に始まる決断樹を作成し、分岐の移行確率は既存のデータに基づいて設定した。10 年生存率を主要評価項目とし、期待効用は死亡を 0、化学療法後の生存を 100 として、移植後患者については慢性 GVHD がない生存は 98、慢性 GVHD を伴う生存は 70 を初期値とした。期待効用や移行確率について幅を持たせて変動させながら再計算す

る感度分析によって、結果の信頼性、頑健性を検証した。また白血球数と染色体分析結果に基づく層別化と年齢(カットオフ値: 35歳)による層別化を行い、サブグループ解析を施行した

C. 研究結果

全患者を対象とした臨床決断分析では、第一寛解期での非血縁ドナーからの移植の優位性が QOL を加味しない解析(43.6% vs. 31.9%)、加味した解析(40.6% vs. 31.1%)のどちらにおいても示された。すべてのサブグループ解析でも同様の傾向が認められたが、標準リスク患者と高齢患者では、感度分析において化学療法後の無病生存率が高くなると結果の逆転が認められた。

D. 考察

HLA 適合同胞を有さない成人フィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者では第一寛解期における非血縁ドナーからの同種移植が推奨される。しかし、化学療法の治療成績向上によって、解析結果が変わる可能性がある。

E. 結論

本研究で用いたモデルによって QOL を加味した臨床決断が可能となる。さらに個々の患者の人生観に基づく期待効用を入力することによって一人一人の患者に適した決断を補助することができるようになる。将来的に非血縁者間骨髄移植と非血縁者間末梢血幹細胞移植の決断のための解析に用いることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura SI, Okuda S, Kako S, Oshima K. Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing total body irradiation: A decision analysis.

Bone Marrow Transplant 2011;48:1145-1147,2011

2. 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* (in press)

3. Kimura SI, Wada H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi N, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Oshima K, Tanaka Y, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. L-index as a novel index to evaluate both the intensity and duration of lymphopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis* (in press)

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況なし。