

入に用いる機能遺伝子発現 Ad ベクターは当研究室で開発した手法に基づき作製した。

- ・ヒト CD34 陽性細胞への遺伝子導入

Lonza 社から購入した骨髄由来ヒト CD34 陽性細胞へ機能遺伝子を発現する Ad ベクターを作用させた。その後、総細胞数を計測することで機能遺伝子の過剰発現が細胞増殖に与える影響を解析した。

- ・ VEGF 発現 Ad ベクター投与マウスの骨髄細胞の解析

VEGF 発現 Ad ベクターを投与したマウスの骨髄細胞を回収した後、蛍光標識された抗体を用いて骨髄中の造血幹細胞や間葉系幹細胞の割合を解析した。また、CFU-F (colony-forming unit-fibroblast) アッセイを行い、ストローマ細胞数の計測を行った。

- ・ GCSF 発現 Ad ベクター投与マウスへの GFP マウス由来骨髄細胞の移植

C57BL/6 マウスへ GCSF 発現 Ad ベクターを尾静脈から投与し、その 3 日後に PBS または 5-FU を腹腔内投与した。さらにその 2 日後に、GFP マウスから単離した骨髄細胞 (5×10^6 個) を尾静脈から移植した。移植 4 週間後、ならびに 16~25 週間後に末梢血や骨髄に含まれる GFP 発現細胞数を解析した。

C. 結果

①ヒト CD34 陽性細胞への機能遺伝子の導入が細胞増殖に与える影響について

ヒト造血幹細胞は CD34 陽性画分に濃縮されているため、本研究ではヒト CD34 陽性細胞を用いた。また、今回、機能遺伝子として、Tie2 や NFYA、Bcl-xL の機能増強変異体 (Bcl-xL-FNK) を用いた。昨年度の検討により、ヒト CD34 陽性細胞への遺伝子導入には Ad ベクターのファイバー領域を 35 型に置換した F35 型 Ad ベクターが適していることを見出しているため、機能遺伝子は F35 型 Ad ベクターへ搭載した。各 Ad ベクターを作製し、ヒト CD34 陽性細胞へ作用させた結果、50~70%の遺伝子導入効率であった。その後の細胞増殖を解析したところ、各 Ad ベクターを作用させたヒト CD34 陽性細胞の増殖は、コントロールベクター (機能遺伝子を発現しないベクター) と同程度であった。したがって、今回の培養条件では機能遺伝子の導入による細胞増殖の変化は観察できていない。現在、機能遺伝子の発現が分化能に与える影響を調べるため、メチルセルロースを用いたコロニーアッセイを行っているところである。

②Ad-VEGF 投与マウスの骨髄細胞の解析について

昨年度の検討により、Ad-VEGF をマウスへ投与することで骨髄中の造血幹細胞が有意に減少していることが明らかとなった。そこで本年度は、そのメカニズムの解明を試みることにした。近年の研究からマウスの造血幹細胞はニッチにとよばれる骨髄微小環境に存在しており、骨芽細胞や血管内皮細胞、間葉系幹細胞等が種々の接着分子やサイトカインを介して造血幹細胞を支持していることが明らかにされている。そこで VEGF 投与時のニッチ細胞の動態やサイトカインの発現量を解析した。その結果、Ad-VEGF 投与マウスの骨髄では造血幹細胞だけでなく、ニッチ細胞の一つと考えられている間葉系幹細胞も減少していることが明らかとなった。また、Ad-VEGF 投与マウス由来骨髄ストローマ細胞では、トロンボポエチン等のサイトカイン分子の発現が減少していた。さらに、*in vitro* で増幅させたマウス骨髄由来間葉系幹細胞は VEGF 受容体を発現していること、そして VEGF により間葉系幹細胞の遊走能が増加することが明らかとなった。以上の結果から、VEGF をマウス体内で過剰発現させることにより、骨髄中の間葉系幹細胞の遊走能が亢進して骨髄から遊離した結果、造血幹細胞も骨髄から減少していることが

示唆された。サイトカインにて前処理したマウスをレシピエントとして使用することを計画していることを考えると、骨髄中のニッチ細胞が減少させるという VEGF の作用は、本申請課題の目的には適していない可能性が考えられた。

③Ad-GCSF 投与マウスへの GFP 発現骨髄細胞の移植について

サイトカインにて前処理したマウスへの骨髄移植が可能かどうか調べるため、Ad-GCSF 投与マウスへの骨髄細胞の移植を行った。なお、ドナーとレシピエントを区別するため、ドナー細胞は GFP トランスジェニックマウス由来の骨髄細胞を用いた。また、サイトカイン処理のみでは移植が成立しないことも考えられたため、Ad-GCSF 投与 3 日後に 5-FU を投与した。移植 4 週間後にキメリズムを解析した結果、GCSF 投与+5-FU 群では、GFP 発現細胞が末梢血中で 10～30%観察された。移植 16～25 週間後ではキメリズムは 2～10%程度まで減少したが、造血幹細胞 (Lineage⁻cKit⁺Sca1⁺) においても GFP の発現が観察された。以上の結果から、サイトカインと 5-FU による前処理で長期骨髄再構築能を有する造血幹細胞が生着可能であることが示された。なお、5-FU を非投与群では GCSF を投与しても生着はみとめられなかったことから、サイトカインと抗がん剤の併用が有効であることが示唆された。

D. 考察 E. 結論

現時点は、本研究で使用している Tie2 や NFYA、Bcl-xL-FNK といった機能遺伝子がヒト CD34 陽性細胞の増殖に影響を与えるような知見は得られていないが、現在の培養条件には高濃度のサイトカインが含まれているため、その効果がマスクされている可能性がある。また、Tie2 は造血幹細胞におけるアンジオポエチン-Tie2 シグナルは、造血幹細胞を静止期に留めておく作用があるため、今後は培養条件を見直すとともに、増殖だけでなく、分化に与える影響や移植後の再構築能を評価していく必要があると思われる。

Ad-GCSF と 5-FU を併用した前処理により、長期骨髄再構築能を有する造血幹細胞がレシピエントへ生着することが示された。本成果は、致死量の X 線を照射することなく移植が成立することを示すものであり、大変意義深い結果であると思われる。今後、免疫不全マウスをレシピエントとして、そしてヒト CD34 陽性細胞をドナー細胞として同様の実験を実施することで、ヒト造血幹細胞の移植においても、サイトカインと抗がん剤の併用による前処理法が有効であるか否か、解析を進めていきたい。

移植細胞源を異にする
非血縁造血細胞移植の
組織適合性に基づく成績向上と
移植選択アルゴリズムの確立
に関する研究

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と 移植選択アルゴリズムの確立に関する研究

研究代表者 森島泰雄 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 研究員

研究分担者

村田誠 名古屋大学血液内科 講師

田中淳司 北海道大学大学院 准教授

小川誠司 東京大学附属病院 特任准教授

南谷泰仁 東京大学附属病院 特任講師

屋部登志雄 日本赤十字社関東甲信越ブロック

一戸辰夫 佐賀大学血液内科 准教授

血液センター 係長

松本加代子 日本赤十字社近畿ブロック血液センタ

- 課長

鬼塚真仁 東海大学医学部血液内科 講師

笹月健彦 九州大学高等研究院

高梨美乃子 日本赤十字社関東甲信越ブロック血

特別主幹教授

液センター 部長

高見昭良 金沢大学附属病院輸血部 准教授

宮村耕一 名古屋第一赤十字病院 部長

森島聡子 藤田保健衛生大学血液内科 講師

飯田美奈子 愛知医科大学医学部 助教

熱田由子 名古屋大学医学部大学院

寄附講座講師

A. 研究目的

日本骨髄バンク(JMDP)からの非血縁者間骨髄移植が13000例以上、日本さい帯血ネットワークからの移植が8000例以上実施されているが、長期生存例は約半数に留まり満足すべきものではない。成績を悪化させる主な要因は重症移植片対宿主病(GVHD)の発症、移植片の拒絶と移植後の再発であり、ドナー・臍帯血と患者との組織適合性抗原の違いがこれら移植免疫反応と生存に大きく関与することが、これまでの厚生労働科学研究班により次第に明らかになってきた。

本研究は、これら研究成果をさらに発展させ移植の現場に導入すべく、現在我が国の同種造血幹細胞移植が直面している研究課題につき組織適合性を基盤にして取り組んでいる。

第1の課題は、ドナー・移植細胞源選択に有用なHLAと非HLA遺伝子の同定とその移植選択アルゴリズムへの導入である。JMDPやさい帯血移植の検体を用いて、より精緻な細胞遺伝学的な手法(HLAとその分子解析、HLAハプロタイプ解析、HLA遺伝子以外の多型解析(Whole genome SNPs)、マイクロサテライト、サイトカイン受容体、NK細胞受容体)により移植免疫反応に影響を与えるHLAとHLA以外の組織適合性抗原とその多型を同定するとともに、これらの多型の中でどれが臨床成績に影響があるかの重み付け解析(統合解析)を共通の基盤で実施し、適切なドナー選択の個別化アルゴリズムを構築することである。

第2は、組織適合性に基づく骨髄移植、末梢血幹細胞移植ならびに臍帯血移植成績の解析による最適移植法の選択である。非血縁骨髄移植をコントロールとして、さい帯血移植とH22年度からJMDPで開始された末梢血幹細胞移植の臨床成績を共通のHLAデータに基づき比較検討し、どのようなHLA適合度のどの移植法を選択することが患者にとり最適かを示す選択アルゴリズムを確立することで

ある。このためにはさい帯血移植・末梢血幹細胞移植の HLA が同定されたデータベース作りが不可欠である。

第3は、非血縁者間移植の人種別比較成績に基づく国際間移植ドナーの効率的運用である。人種間で移植免疫反応の程度が大きく異なっていることが明らかになってきた。白人やアジアにおける人種間の違いを共通データベースにより解析することにより、海外バンクからの移植の位置付けと国際間移植の促進に資する。

非血縁さい帯血移植・末梢血幹細胞移植へと解析研究を発展させることにより、造血幹細胞移植全体のアルゴリズムを確立し、我が国における造血器腫瘍治療の効率的・経済的な運用をはかることを目的としている。

B. 方法 C. 結果

1. Multi-SNPsによるHLAハプロタイプ適合度とそのリスク解析

HLA領域のmulti-SNPの解析により、HLA-A～DQB1のハプロタイプ(HP)520種類を同定し、そのSNPsコンセンサスシーケンス(CS)を決定することができた。このCSを用いて患者と非血縁ドナー間でHLAハプロタイプが適合しているかどうかを、HLA完全適合非血縁移植800症例を対象にして解析した結果、日本人間の移植ではハプロタイプ適合の可能性が高いことが推測され、日本人間移植ではGVHDが白人間移植に比べ低率である一因と考えられる。

2. 非血縁骨髄移植の移植免疫反応に関与する非HLA遺伝子の解析

1) 40歳までのALL, AML症例を対象にマイクロサテライト多型を用いて Discovery cohort 460ペア、Confirmatory cohort462ペアを解析した。Discovery cohort ではGVHD grade 0-I群とII-IV群に分類し、それぞれ一定量のDNAを混注しプールDNAを作成し、それぞれのプールDNAに対して2855の遺伝子を網羅することが可能な4321のマイクロサテライトマーカーを用いて、GVHD関連遺伝子を2つのcohortで確認される遺伝子を抽出した。

2) 引き続き、現在までにJMDP等の解析結果や文献によりGVHD・生存に関与する可能性のあるHLAアレル以外の72SNPsを選択し、その多型解析をTagMan法にて実施している。第1次解析としてHLA-AからDPB1まで完全適合しT細胞非除去GVHD予防法を用いた白血病400ペアという均一なコホートを対象に解析した。患者、ドナー、患者とドナー不適合のいずれかで有意なSNPs多型有する26抗原を見出し、現在HLA-DPB1不適合800ペア用いてvalidation中である。

3) サイトカイン受容体多型、innate immunityに関与する多型、グランザイムB多型cytotoxic molecule、薬剤感受性遺伝子多型(CYP3A5, ACE)などの新規解析が進行中である。患者がNLRP3遺伝子GG型の場合、CC型またはCG型に比べ、5年生存率は有意に不良であった(34% vs. 50%, $P=0.006$)。一方、ドナーNLRP3遺伝子型は移植後転帰に有意な影響を及ぼさないなど新規知見が得られた。

3. さい帯血移植におけるHLA・組織適合性抗原の関与

この解析には患者と移植さい帯血の検体(DNA)を用いることが不可欠である。全国7のさい帯血バンクとの共同研究体制を確立し、オールジャパン体制で2000例以上のペアーの検体収集が収集され、組織適合性解析プロジェクトとしてHLAアレルの同定とその適合性、さらにNK細胞レセプターの移植免疫

反応への関与の解析が進行中である。

4. さい帯血移植におけるNK細胞受容体適合度の臨床成績に及ぼす影響の解析

2001～2010年に臍帯血移植を施行した全年齢の患者で、HLA-C遺伝子型の判明している症例でかつ完全寛解期に移植されたALL(219例)、AML(297例)を対象とし臍帯血移植においては、KIRリガンドとしてHLA-CのGVHD方向、HVG方向ミスの有無とOS, DFS, Relapse, NRM, aGVHD, 生着などには有意な相関は認められなかった。

5. 非血縁者間移植とさい帯血移植におけるGVHD治療法とその効果の後方視的解析

GVHDは非再発死亡の直接または間接の原因となることから、移植成績向上や移植選択アルゴリズムの確立のためには、本邦におけるGVHD治療の現状を正確に把握することが非常に重要である。本年度は、本邦における急性GVHDに対するステロイド一次治療の有効率に影響を与える因子を明らかにするため、日本造血細胞移植学会の有する登録データから、grade II以上の急性GVHDを発症し、かつGVHDに対する一次治療の内容が明らかな初回同種造血幹細胞移植を受けた症例のデータを抽出し、統計学的解析を行った。その結果、HLA適合非血縁ドナーからの骨髄移植、HLA不適合ドナーからの移植ではステロイド一次治療の有効率が低く、臍帯血ドナーからの移植ではステロイド一次治療の有効率が高いことが明らかとなった。

6. 国際的移植データベースによる人種の遺伝的背景が移植免疫反応と移植成績に及ぼす影響

IHWGのデータベース4400症例の解析でHLA適合非血縁者間造血幹細胞移植において急性GVHDの頻度は日本人間移植は白人間移植に比べ有意に低く、移植後の生存率が有意に良好であり、さらにスタンダードリスク白血病の移植後の再発が低率であることが明らかになった。

アジア諸国においてこのような違いがあるかは明らかでなく、アジア太平洋造血移植学会においてHLAワーキンググループを組織し、データの収集につき検討中である。

D. 考察

造血移植免疫反応に関与するHLA以外の遺伝子多型は数多く見い出されているが、その位置付けが明らかでない。HLA完全適合した同一のデータ試料ベースに基づく統合解析(重みづけ解析)結果により、臨床に応用すべき遺伝子多型の順位が明らかになる。さい帯血移植と非血縁骨髄移植成績の比較が移植選択のアルゴリズム構築のためには不可欠であるが、HLA-A, B血清型とDRB1が同定されたさい帯血とHLAアリルが同定された非血縁移植のバンク症例を用いた後方視解析の結果が明らかになっているが、今年度から構築されたさい帯血移植の試料データベースを用いて、今後HLAアリルや非HLA遺伝子多型、NK細胞レセプターの解析とHLAハプロタイプ解析を実施し、より精緻に両移植成績の組織適合性に基づく比較が可能になる。

E. 結論

非血縁者間造血細胞移植症例とさい帯血移植症例の良く整備されたデータと試料を蓄積し、精緻な遺伝学的な手法を用いHLAと非HLA遺伝子を解析することにより、組織適合性にもとづく移植法選択のアルゴリズムを構築することが可能になってきた。

非血縁移植のドナー・移植細胞源の選択に有用な HLA と非 HLA 遺伝子の選択アルゴリズムの確立

研究分担者 村田誠 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の移植細胞源として骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血が用いられており、いずれの場合も一定の頻度で移植片対宿主病 (GVHD) が発症する。GVHD は非再発死亡の直接または間接の原因となることから、移植成績向上や移植選択アルゴリズムの確立のためには、本邦における GVHD 治療の現状を正確に把握することが非常に重要である。本年度は、本邦における急性 GVHD に対するステロイド一次治療の有効率に影響を与える因子を明らかにするため、以下の研究を実施した。

B. 方法

日本造血細胞移植学会の有する登録データから、grade II 以上の急性 GVHD を発症し、かつ GVHD に対する一次治療の内容が明らかな初回同種造血幹細胞移植を受けた症例のデータを抽出し、統計学的解析を行った。

C. 結果

4546 症例のデータが抽出された。そのうち GVHD に対する標準一次治療であるステロイドの全身投与を受けた患者は 3552 症例 (78.1%) で、骨髄移植 2004 例、末梢血幹細胞移植 685 例、臍帯血移植 863 例だった。この 3552 例を対象として多変量解析を行ったところ、ステロイド一次治療の有効率に負の影響を与える因子として HLA 適合非血縁ドナーからの骨髄移植 (vs. HLA 適合血縁ドナーからの骨髄移植*)、HLA 不適合ドナーからの移植 (vs. *)、grade III-IV (vs. II)、肝 GVHD 有り、腸 GVHD 有りが同定され、一方、正の影響を与える因子として臍帯血ドナーからの移植 (vs. *)、年齢 16-49 歳の患者 (vs. 16 歳未満)、GVHD の発症日が day15 以降 (vs. day14 以前) が同定された。またステロイド一次治療が無効だった症例の全生存率は、有効だった症例のそれと比較して有意に低く、多変量解析を用いて患者年齢、疾患病期、急性 GVHD の grade、肝 GVHD の有無で補正を行ってもその差は有意であることを確認した。

D. 考察

HLA 適合非血縁ドナーからの骨髄移植、HLA 不適合ドナーからの移植ではステロイド一次治療の有効率が低く、臍帯血ドナーからの移植ではステロイド一次治療の有効率が高いことが明らかとなった。

E. 結論

本研究で得られた成果は、移植細胞源の選択アルゴリズムの確立に役立つ情報であると考えられる。

移植免疫反応に関与するNK細胞関連遺伝子とその多型の同定

研究協力者 柏瀬貢一 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター
東史啓 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター
平安恒幸 大阪大学 免疫フロンティア研究センター
研究分担者 屋部登志雄 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター 係長

A. 研究目的

造血幹細胞移植成績へのNK細胞関連遺伝子型の影響が報告されているが、その効果ははっきりとは定まっていない。研究分担者らは以前の研究班においてJMDPの骨髄移植症例のKIR遺伝子解析を担当してきたが、本研究班においても解析を継続している。今年度はさらに臍帯血移植症例検体のKIR遺伝子型およびリガンドHLAタイピングを行い、移植成績への影響を検討する。

B. 方法

さい帯血バンクより収集、調整した移植ペア検体よりDNAを増幅、調整してKIR遺伝子型をPCR-SSO法にてタイピングを行う。HLAタイピングデータよりKIRリガンド型を判定する。移植成績と得られたKIR遺伝子型、リガンド型との関連について統計解析を行う。

C. 結果

臍帯血移植約650症例ペア1300検体のKIR遺伝子型を判定した。これらのうち移植成績およびHLAタイピングデータの得られている350症例について成績との関連統計解析を行った。KIR遺伝子型は16個の各KIR遺伝子型、ハプロタイプ型(A,B)およびCentromere側、Telomere側に分けたモチーフ(Cen, TelモチーフA,B)について、KIRリガンド型としてはHLA-C座のC1,C2、HLA-A,B座のBw4,HLA-A座のA3,A11の4型を考慮した患者、ドナー間KIRリガンド不適合性について、生存率、白血病再発率、重症GVHD発症率との関連を解析した。KIR遺伝子型モチーフTel-B陽性ドナーからの移植では急性重症GVHD(2-4度)の発症率が高かった。生着症例の解析からKIRリガンド不適合移植では白血病再発率の抑制効果が認められた。

D. 考察

骨髄移植、末梢血幹細胞移植症例においてKIR遺伝子型の移植成績への影響が報告されているが臍帯血移植成績との関連はまだ報告されていない。今回の解析からKIRモチーフTel-B陽性ドナー移植での急性GVHD発症との関連が見出された。海外の骨髄、末梢血幹細胞移植症例で示されているようなTel-BのAML症例での有意な再発抑制効果は見いだせなかった。AMLの症例数(141例)が少ないことによる可能性もあり、今後さらに解析数を増やして検討する必要がある。やはりAMLの再発率に強く影響することが骨髄、末梢血幹細胞移植症例で示されているドナーCen-B/Cen-B陽性者、ドナーKIR2DS1陽性-C2/C2陽性者については日本人集団における頻度が低い(Cen-B/Cen-B,C2/C2それぞれ1%未満)ために評価ができなかった。欧州で報告された臍帯血移植症例でのKIRリガンド不適合の白血病再発抑制効果は本解析でも同様な傾向がみられた。

E. 結論

臍帯血移植症例のKIR遺伝子解析を行い移植成績への影響について検討した。

非血縁者間骨髄移植における保存検体の HLA タイピング

研究協力者	柏瀬貢一	日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター
	東史啓	日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター
研究分担者	屋部登志雄	日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター 係長
	鬼塚真仁	東海大学血液内科 講師
研究代表者	森島泰雄	愛知県がんセンター研究所疫学予防部 研究員

A. 研究目的

国内の非血縁者間骨髄移植における遺伝子多型の与える影響を研究するため、移植ドナー・患者ペアの移植前検体の収集、DNA 抽出が 1993 年より骨髄移植推進財団ならびに厚生労働研究班によって行われてきた。

B. 方法

1993 年から 2005 年までの笹月班・小寺班・森島班研究で収集された 12,376 検体、ならびに 2006 年以降の検体保存事業において収集された 8,134 検体について、保存血液試料からの DNA 抽出と Whole Genome Amplification (WGA) による核酸増幅を行ったのちに、蛍光ビーズ法によって A 座, B 座, C 座, DRB1 座, DQB1 座および DPB1 座の合計6座の HLA アリルタイピングを実施済み、あるいは実施中である。

C. 結果

このようにして得られた保存検体の HLA 6座のタイピング結果を用いた移植ドナー・患者 HLA 適合性と移植成績との関連解析から、移植成績に関与する要因が見いだされた。主な成果として第1に、ドナーと患者の HLA が血清型レベルで適合していてもアリルレベルでの相違があれば急性重症 GVHD 発症が有意に上昇する組み合わせがあり、また A/B/DRB1 座だけでなく C 座適合性も移植成績に関与していること、第2に、急性 GVHD の発症を有意に増加させるハイリスクなアリルレベル相違の組み合わせがある一方で、急性 GVHD の発症率は増加せずに再発を抑制し得るアリルレベル相違の組み合わせがあること、そして第3に C 座をはじめとする KIRリガンドの適合性や *KIR* 遺伝子型が移植成績に影響することなどの知見が挙げられる。

最新の知見として、従来(2005 年以前)と近年(2006 年以降)での移植ペア間における HLA 適合度は、A 座と B 座ではアリルレベルでの適合率が上昇している一方で、DRB1 座と DQB1 座では逆に、血清型レベル・アリルレベルともに適合率が近年は低下してきているという状況が確認された。これは DR 座の適合が、A/B/C 座に比べて生存率にあまり関連しないという過去の報告^{1), 2)}が影響したことが考えられた。一方で、C 座と DPB1 座の適合度については従来と近年で変化がなかった。

D. 考察

こうした研究報告により、非血縁者間骨髄移植における HLA のアリルレベルでのタイピングの重要性が認識され、DRB1 の DNA タイピングに引き続き、A 座および B 座でも DNA タイピングが実施されるようになり、2009 年にはドナー登録時の C 座 DNA タイピングも開始されて現在に至っている。

造血幹細胞移植後非感染性肺合併症に関する研究

研究分担者 鬼塚真仁 東海大学 血液腫瘍内科 講師

A.研究目的

造血幹細胞移植後の非感染性移植後肺合併症におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の関与を明らかにし、予後不良な造血幹細胞移植後合併症における発症のメカニズム、予防法、治療法を解明することを目的とする。これまでの我々の研究結果から、移植後肺合併症にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の関与が強く示唆される結果が得られているが、これらの結果の意味を特発性肺線維症(IPF)におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の意義と比較し、マウスモデルにおいて裏付けることを目的とする。

B.方法

移植後肺合併症と造血細胞移植と無関係の特発性肺線維症(IPF)の両者を比較し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の肺繊維化に与える影響を推察する。また、マウスにおける肺レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の発現解析を行う。

C.結果

レシピエントでは AGT 領域における 6 つの SNP が IPS 発症と有意に相関していた。また、これらの IPS high risk な SNP 群は血漿中の angiotensinogen が有意に低値であった。このことから我々は *AGT*^{-/-}、*AGT*^{+/-}、*AGT*^{+/+}の各マウスにおいて、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の遺伝子 mRNA の発現量を評価した。この結果、*AGT*^{-/-}、*AGT*^{+/-}マウスでは ACE2 の発現量が低値であることが判明した。

D.考察

ACE2 は急性肺障害モデルにおいて、肺繊維化を防ぐ役割を果たしている。*AGT*^{-/-}、*AGT*^{+/-}マウスにおいて ACE2 の発現量が低値であることは、潜在的に肺繊維化に対して防御する力が弱い可能性が示唆される。

E.結論

移植後肺合併症発症の高リスク遺伝子多型は angiotensinogen の血漿中濃度が低値であることと関連する。これは、防御因子である ACE2 の発現量が低値であることに由来するものと考察する。

HLA 一致非血縁者間骨髄移植における NLRP3 遺伝子多型の臨床および機能的役割

研究分担者 高見昭良 金沢大学附属病院輸血部 准教授

A. 研究目的

NLRP3 は、IL-1 β など炎症性サイトカイン発現を制御する免疫調整遺伝子で、感染防御やアポトーシス誘導に関与している。NLRP3 遺伝子の下流非翻訳領域(3' UTR)には 1 塩基多型(single nucleotide variation: SNV) (rs10754558: +29949G>C)があり、自己免疫疾患や、アレルギー反応の疾患感受性との関連が知られている。マクロファージや細胞傷害 T 細胞由来の IL-1 β が急性移植片対宿主病(GVHD)による組織障害やアポトーシスに関与していることから、NLRP3 SNP が同種造血幹細胞移植後転帰に影響する可能性を考え、臨床および機能解析を行った。

B. 方法

[SNV 解析]TaqMan PCR 法で遺伝子型を決定した。

[臨床解析]HLA-A/B/C/DRB1/DPB1/DQB1 アリル一致非血縁者間骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とそのドナー392組を解析した。NLRP3 遺伝子多型に加え、単変量解析上 $P \leq 0.1$ のものを多変量解析のコファクターとした。

[機能解析]健常人 33 名の末梢血を全血培養システムにより NLRP3 ligand 存在・非存在下で培養し、上清中の IL-1 β 濃度を ELISA 法で測定した。

C. 結果

患者が NLRP3 遺伝子 GG 型の場合、CC 型または CG 型に比べ、5 年生存率は有意に不良であった(34% vs. 50%, $P=0.006$)。5 年移植関連死亡率も同様の傾向がみられた(39% vs. 27%, $P=0.09$)。多変量解析においても、患者 NLRP3 GG 型は、生存率(ハザード比 1.86; 95%信頼区間 1.22-2.22; $P=0.004$)、移植関連死亡率(ハザード比 2.28; 95%信頼区間 1.20-4.36, $P=0.01$)を有意に低下させた。一方、ドナー NLRP3 遺伝子型は移植後転帰に有意な影響を及ぼさなかった。健常人の末梢血を用い、NLRP3 遺伝子多型と IL-1 β 産生能の関連をみたところ、GG 型は CC 型・CG 型に比べ、IL-1 β 産生能が有意に亢進していた。

D. 考察

血液がん患者への HLA 12/12 アリル一致非血縁者間骨髄移植において、患者 NLRP3 遺伝子 GG 型は、有意な予後不良因子であった。機能解析において、GG 型陽性白血球は、CC 型・CG 型白血球に比べ、炎症性サイトカインの IL-1 β 産生能が高かった。以上から、(1) NLRP3 遺伝子 rs10754558 (+29949G>C)は機能的 SNV であること、(2) NLRP3 遺伝子 GG 型患者は、周移植期に IL-1 β 産生が亢進し、予後不良を来たす可能性が示唆された。

E. 結論

今回の検討から、移植前患者 NLRP3 遺伝子 SNV 解析の移植予後予測における有効性が示唆された。移植関連毒性における NLRP3 遺伝子や IL-1 β の役割がさらに明らかとなれば、新規治療法開発への展開も期待される。

非血縁者間骨髄移植における HLA ハプロタイプ適合性の意義

研究分担者 森島聡子 藤田保健衛生大学医学部血液内科 講師

小川誠司 東大医学部附属病院 がんゲノミクスプロジェクト 特任准教授

笹月健彦 九州大学高等研究院 特別主幹教授

A. 研究目的

HLA 一致同胞間移植では、HLA アリル以外の領域も含めた HLA ハプロタイプそのものが一致するが、HLA 一致非血縁者間骨髄移植(UR-BMT)においては、その保証はない。HLA 一致 UR-BMT の患者とドナーで同一ハプロタイプ上の HLA-A, B, DR の連鎖が異なる場合(ハプロタイプ不適合)、連鎖が一致している場合(ハプロタイプ適合)と比較して重症急性 GVHD のリスクが有意に高くなることがシアトルから報告されたが(PLoS Med. 2007; 4: e8)、日本人においては不明である。本研究では、multi-SNP による HLA ハプロタイプの long-range-phasing (LRP)を試み、UR-BMT におけるハプロタイプ適合性の意義を検証した。

B. 方法

JMDP を介した移植例で HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 一致の患者・ドナー1593 ペアについて、Affymetrix 500K array による SNP タイピングを施行後、HLA-A から DQB1 までの約 3.0 Mb について解析した。日本人で高頻度な 3 つの HLA ハプロタイプ (P1, P2, P3)のホモ接合体から 3.0 Mb のコンセンサス配列(CS)を決定 (Blood. 2010; 115: 4664)。P1, P2, P3 と同じ HLA 座と CS を有する個人の相を推定(step1)。Step1 で推定した対立ハプロタイプの配列を基に、残りの個人の相を推定 (step2)。ハプロタイプ適合性と急性 GVHD との関係を Cox regression model で解析した。

C. 結果

3186 人中 2808 人(88.1%)で 3.0 Mb 領域の相が推定できた。1593 ペアの中で、ハプロタイプ適合は 1260、不適合が 42、不確定が 291 であった。急性 GVHD のリスクは 2-4 度、3-4 度ともに 3 群間での有意差は認めなかった。

D. 考察

家系関係のない集団での長い領域の SNP の相の推測は、一般的に困難と考えられているが、UR-BMT の本データセットでは、日本人に頻度の高い HLA ハプロタイプの割合が一般集団より著明に高く、ホモ接合体の配列をベースにハプロタイプを推測する Clark 法に準じた方法で LRP が可能となった。日本人の HLA 適合 UR-BMT ではハプロタイプ不適合の頻度や急性 GVHD に対する影響は少なく、HLA ハプロタイプ適合の意義は人種間で異なる可能性がある。

E. 結論

日本人のドナーと患者の UR-BMT においては、ハプロタイプ適合性と GVHD の関連は認めない。ドナーと患者の HLA ハプロタイプの相が推定できたことより、HLA 領域と移植免疫反応の関連について、さらに詳細な解析が可能となる。

HLA適合度に基づく非血縁ドナー移植と臍帯血移植の比較

研究分担者 熱田由子 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 寄附講座講師

A. 研究目的

造血幹細胞移植が必要な患者での第一選択ドナーである HLA 一致同胞が見つかる可能性は 30%未満である。そのため、70%以上の患者において代替ドナーを探す必要がある。代替ドナー選択のアルゴリズムに重要な知見を登録データ(日本造血細胞移植学会全国調査データ)を用いて検討することを本研究の目的とする。現在の第一代替ドナー・幹細胞は HLA-A, -B, -C および -DRB1 一致の非血縁ドナーであり、本邦ではこれまでは骨髓に限られていた。第二代替ドナー・幹細胞に位置づけられる HLA 不適合非血縁ドナーからの骨髓移植(UBMT)と非血縁ドナーからの臍帯血移植(UCBT)の比較を行った。さらに、UCBT における HLA 一致度が移植成績に与える影響に関する検討を行った。

B. 方法

日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会、骨髓移植推進財団(骨髓バンク)、日本さい帯血バンクネットワークが協力して造血細胞移植登録の一元化・電子化を 2006 年より行っている造血細胞移植登録一元管理プログラム(TRUMP)データベースを用いて研究を実施した。主評価項目は、いずれの研究も全生存とした。UBMT と UCBT との比較研究では HLA-DRB1 1 座ミスマッチ UBMT と HLA-A, -B low resolution, -DRB1 high resolution で 2 座までのミスマッチの UCBT の比較を主比較とし、HLA Class I(HLA-A, -B, もしくは -C)1 座ミスマッチのあるいは II 座ミスマッチの UBMT は参考数値として表示した。UCBT の HLA 研究に関しては、単一ユニット UCBT を対象とし、16 歳未満の小児と 16 歳以上の成人に分けて HLA-A, -B low resolution, -DRB1 high resolution で一致度が 6/6, 5/6, 4/6 および 3/6 のものを 6/6 を指標として検討した。

C. 結果

●UBMT と UCBT の比較研究

補正比較解析で、UCBT は DRB1 1 座不一致 UBMT と同等の生存成績を示した(relative risk [RR] = 0.85, 95% confidence interval [CI], 0.68-1.06, P = 0.149)。DRB1 1 座不一致 UBMT に比べ、UCBT では、好中球回復が劣ったが(RR = 0.50, 95% CI, 0.42-0.60, P < 0.001)、II から IV 度の急性 GVHD のリスクが有意に低く(RR = 0.55, 95% CI, 0.42-0.72, P < 0.001)、移植関連死亡が低かった(RR = 0.68, 95% CI, 0.50-0.92, P = 0.011)。再発リスクでは有意な違いは認めなかった(RR = 1.28, 95% CI, 0.93-1.76, P = 0.125)。

●UCBT HLA 研究

補正比較解析で、小児患者においては 4/6 一致(2 座ミスマッチ)において 6/6 に比べ有意に全死亡リスク(relative risk [RR]=1.61, P=0.042) および移植関連死亡リスク(RR=3.55, P=0.005)の増加が認められた。6/6 一致に比べ II から IV 度の急性 GVHD のリスクが 5/6 一致(RR=2.18, P=0.003)および 4/6 一致(RR=2.51, P=0.001)において有意に高かった。小児患者においては、HLA 不一致度による再発の影響は認めなかった。一方成人患者においては HLA 不一致の死亡リスクへの影響は認めなかった(RR=0.98, P=0.924 for 5/6, RR=0.88, P=0.423 for 4/6, and RR=0.95, P=0.746 for 3/6)。成人においては 4/6 一致 UCBT 患者において有意に再発リスクの低下を認めた(RR=0.67 P=0.029)。

D. 考察

UCBT は、HLA 8/8 一致 UBMT ドナーがない場合の良好な第二代替ドナー・幹細胞であると考えられる。本邦での UCBT HLA 研究において、小児患者においては欧米からの報告と同様に HLA 一致度を上げることの重要性が示唆された。一方成人患者においては HLA 一致度を上げることによる生存への positive な影響は認められなかった。

E. 結論

本研究では、良好な第二代替ドナー・幹細胞であることを示し、さらに、UCBT の臍帯血選択に寄与する研究成果を出した。比較研究成果は今年論文発表を実施し、CBHLA 研究は国内および海外での学会発表を実施した。

「KIRリガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討」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内科学講座血液内科学分野 准教授

A. 研究目的

KIR リガンド不適合が移植成績に及ぼす影響については、その前処置、対象疾患などによって有効性が認められるという報告と反対に効果が認められないという報告が混在しているのが現状であり、一定の見解が得られていない。このため我が国における KIR リガンド不適合移植成績の現状を正確に把握し、どのような条件下であればKIRリガンド不適合移植が移植成績を向上させうるかを明らかにする必要がある。

B. 方法

2001～2010 年に臍帯血移植を施行した全年齢の患者で、HLA-C 遺伝子型の判明している症例でかつ完全寛解期に移植された ALL(219 例), AML(297 例)を対象とした。

KIRリガンドとしてHLA-CのGVHD方向、HVG方向ミスの有無とOS, DFS, Relapse, NRM, aGVHD, 生着などとの相関を患者年齢、性別、性不適合、PS、前処置(RIC/MAC)などとともに解析した。

C. 結果

臍帯血移植においてKIRリガンドとしてHLA-CのGVHD方向、HVG方向ミスの有無とOS, DFS, Relapse, NRM, aGVHD, 生着などには有意な相関は認められなかった。

D. 考察

臍帯血移植ではHLA不一致が多くその移植成績とKIR適合度の関連が注目されており、ヨーロッパのグループ(Willemze et al. Leukemia 23: 492, 2009)は80%の症例にATGを併用する完全寛解期AML, ALLにおけるKIRミスマッチ移植が特にAMLの生存率を有意に改善することを報告している。しかし、今回の我々の解析ではATG使用例がわずかに6例(ALL2例、AML6例でしかもKIRリガンド一致症例のみ)しか含まれていなかったこともその結果に関連しているものと推測された。

E. 結論

本邦におけるATGを使用しない、Single cordによる臍帯血移植においてKIRリガンドとしてHLA-CのGVHD方向ミスは移植成績に大きな影響を与えていなかった。

HLA 研究の国際的動向についての調査

研究分担者 一戸辰夫 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授

研究協力者 小島裕人 一般財団法人 HLA 研究所

佐治博夫 一般財団法人 HLA 研究所

A. 研究目的

造血幹細胞移植における組織適合性の研究は、HLA アリル適合性と移植成績についての解析などを中心的原動力として一大展開を見せてきたが、近年、次世代シーケンサーによる HLA タイピング技術の開発等に伴って新たな局面を迎えつつある。本研究においては、造血幹細胞移植における新たな組織適合性基準の確立のため、最近の国際的な組織適合性研究の動向を調査することを目的とした。

B. 方法

2012 年 5 月 27 日 から 29 日まで英国のリバプール市で開催された 16th International HLA and Immunogenetics Workshop (国際組織適合性ワークショップ)に参加し、造血細胞移植における組織適合性研究の動向、最新の HLA アリルタイピングおよび HLA 抗体測定技術、それらの臨床応用の可能性等について詳細な調査を行った。

C. 結果

上記ワークショップの造血細胞移植コンポーネントに集積された 20,000 例を越える非血縁者間造血幹細胞移植(さい帯血移植を除く)を対象とする最新の解析の結果、日本人以外の集団においても HLA クラス I (HLA-A, -B, -C)のアリル不適合が生存に負の影響を与えること、重症急性 GVHD の発症リスクは HLA クラス II アリルも含めたアリル不適合数が増加するにつれて増大することが報告された。また、HLA-DRB3/4/5 不適合の意義、HLA-DQ 不適合の意義、HLA-DPB1 の T Cell epitope に基づいたマッチング方法、サイトカイン遺伝子多型や HY 不適合が移植成績に与える影響、ドナー KIR タイプとレシピエント HLA アロタイプが移植後再発リスクに与える影響などに関する研究成果が報告された。次世代シーケンサーを用いたタイピング技術に関しては、HLA 領域や KIR 遺伝子群を対象とした解析結果が報告された。

D. 考察

HLA 研究の国際的動向は、HLA 領域遺伝子群や KIR 遺伝子群・サイトカイン遺伝子群等の網羅的解析結果と詳細な臨床データの蓄積に向かいつつあり、わが国においてもそれらに迅速に対応し得る基盤のさらなる整備が必要と考えられた。

E. 結論

国際組織適合性ワークショップへの参加を通じて、造血幹細胞移植領域における組織適合性研究の最新の動向について有益な情報を得ることができた。今後は、これらの情報に基づいて、よりの確なドナー・移植ソースの選択を行うための科学的なアルゴリズムが作成され、移植成績のさらなる向上がもたらされることが期待される。

HLAに基づく臍帯血移植データベースの基盤整備と関連解析

研究分担者	高梨美乃子	日本赤十字社	関東甲信越ブロック血液センター	部長
	松本加代子	日本赤十字社	近畿ブロック血液センター	課長
研究協力者	福森泰雄	日本赤十字社	近畿ブロック血液センター	
	柏瀬貢一	日本赤十字社	関東甲信越ブロック血液センター	
	東史啓	日本赤十字社	関東甲信越ブロック血液センター	

A. 研究目的

当研究班は移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植源および遺伝子型選択アルゴリズムの確立を目指している。本分担研究においてはさい帯血バンク経由移植症例検体DNA試料および臨床データを収集して、HLA6座12抗原アリル型を含むHLA領域および非HLA領域の組織適合性抗原遺伝子タイピングを行い、それら遺伝子多型の移植成績への影響について総合的な解析を行って、詳細な臍帯血移植データベースを構築し臍帯血移植成績の向上を目指している。

B. 方法

1、できるだけ多くの症例検体をオールジャパン体制で収集、解析するため、全国のさい帯血バンクに検体供与と共同解析の依頼を行う。血液系悪性疾患、初回移植、単数臍帯血移植、臍帯血と患者のDNA検体あるいは血液検体がペアで揃うという条件に該当する症例を対象とし、各バンクで抽出した検体の送付を受け、必要なものは検体よりDNAを抽出し、遺伝子多型解析のために全検体について全ゲノムDNA増幅(WGA)を行う。2、造血細胞移植登録一元管理委員会より各症例の移植成績臨床データおよびHLA-A,-B,DRB1,-Cタイピングデータを入手し、必要なものについてはさらにHLAアリルタイピングを実行し、患者、臍帯血ペアのHLA6座(-A,-B,-C,DRB1,-DQB1,-DPB1)12抗原のアリルデータをそろえる。3、HLA領域および非HLA領域の組織適合性遺伝子の多型をTaqMan法、ルミネックス蛍光ビーズ法、遺伝子シーケンシング法などによりタイピングしてデータベースを作成する。4、得られたHLA型、遺伝子型と移植成績との関連解析を行う。

C. 結果

全国7か所のさい帯血バンクより共同解析の快諾を得て検体の収集作業を順次開始している。日本赤十字社近畿さい帯血バンク経由移植300症例ペア、日本赤十字社関東甲信越さい帯血バンク経由移植350症例ペアDNAの抽出作業を完了し、造血細胞移植登録一元管理委員会より臨床データの送付を受けて解析の準備を整えた。また東海大学さい帯血バンク、兵庫さい帯血バンクよりそれぞれ674症例ペア、242症例ペアDNAの送付を受けた。分担研究者屋部らと非血縁者間骨髄移植において移植成績に影響することが示された非HLA遺伝子(受容体、サイトカイン等)についての多型解析を開始した。

D. 考察

非血縁者間骨髄移植症例ではHLA6座12抗原アリルレベルでのHLA適合度の移植成績関連解析が行われているが、臍帯血移植の場合は現時点でHLA-A,-B,-DRB1および-C座の一部までの解析となっている。本分担研究は患者、臍帯血ペアのHLA6座12アリル型を揃えるもので、これによりHLA抗原の臍帯血移植成績への影響のより詳細なデータを得ることが期待される。また成績に関連するHLA領域、非HLA領域の組織適合性遺伝子多型と移植成績との統合的な関連解析も開始している。

E. 結論

臍帯血移植症例に関するデータベース作成の基盤整備として検体収集、HLAデータの整備、および遺伝子多型解析を開始した。

HLAに基づく血縁者間造血細胞移植データベースの基盤整備と関連解析

研究分担者 宮村耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長

A. 研究目的

血縁者間 DNA バンク設立のための調査を行う。

B. 方法

本年度は、全国の血縁者間造血細胞移植を行っている施設に、患者およびドナーの細胞等保存について以下のように一次アンケートを送る。

質問1

貴施設において血縁者間移植において、ドナー・レシピエントの細胞、DNAの保存をしているでしょうか。

質問2(以下質問1で「はい」を選択した施設にお伺いします。

どのような形態で保存しているでしょうか。(すべてに○をつけてください)

細胞(DMSO、ペレット、ライン化)、DNA、RNA

質問3

ドナー・レシピエントのペアとして保存しているものは、何組あるでしょうか？

C. 結果

今年度 11 月 30 日に送付予定である。

D. 考察

非血縁者間骨髄移植における患者、ドナーの DNA バンクは現在約 9000 検体が利用可能であり、これらを利用した研究は本邦における移植成績の向上に大きな貢献をしてきた。最近臍帯血移植においても同様な取り組みが進み、体制が整えられ現在までに約 1300 の検体が集められている。血縁者間移植においても SNP 解析が比較的少数の検体を使い解析されている(Onizuka et.al. Br J Hematol139,2007)。しかし血縁者間移植においては、全国的な DNA バンクはなく、一部の施設で保存していると考えられるが、その全体像は不明である。

SNP 研究だけでなく、全ハプロ解析などにおいて、バックグラウンドの少ない血縁ペアの検体は重要な情報をもたらす、移植医療の成績向上に寄与するものと考えられる。

E. 結論

移植治療のさらなる発展のために血縁 DNA バンクの設立が必要であり、一次アンケートによりわが国における保存状況を知ることができると期待される。

アジア地域の同種移植データベース構築とその解析

研究分担者 飯田美奈子 愛知医科大学医学部 造血細胞移植振興講座 助教

A. 研究目的

アジア太平洋地域における造血細胞移植のデータベースを構築し、それに基づく移植結果の解析を行う。

B. 方法

アジア太平洋造血細胞移植学会 (Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation Group: APBMT) に参加各国より提出された患者個別の移植データ (APBMT Outcome Registry) (2012 年 10 月末現在 5,561 例) を解析した。データは APBMT オリジナルの Least Minimum Dataset に規定された項目が各国データ提出責任者より紙または電子媒体で送付され、それらは一旦すべて Excel に手作業で入力、データクリーニングの後 Stata を用いて統計処理を行った。提出国および症例数の内訳は中国 991 例、日本 4,438 例、パキスタン 23 例、フィリピン 3 例、台湾 106 例であった。この中から同種移植症例 (複数ドナーを除く) のみを解析対象とした。

C. 結果

症例数	全体	中国	日本	パキスタン	フィリピン	台湾
HLA 一致血縁者	810	203	564	7	1	35
1 座不一致血縁	120	16	104	0	0	0
2 座不一致血縁	281	78	201	0	0	2
その他の血縁	76	36	39	1	0	0
syngeneic	12	5	0	0	0	7
非血縁	2155	158	1968	0	2	27

II-IV (%)	全体	中国	日本	パキスタン	フィリピン	台湾
HLA 一致血縁者	29.0	15.8	33.2	14.3	0.0	42.9
1 座不一致血縁	36.7	18.8	39.4	-	-	-
2 座不一致血縁	30.2	25.6	31.3	-	-	100.0
その他の血縁	28.9	22.2	35.9	0.0	-	-
非血縁	35.2	23.4	36.1	-	0.0	40.7

III-IV (%)	全体	中国	日本	パキスタン	フィリピン	台湾
HLA 一致血縁者	10.0	6.9	10.8	0.0	0.0	17.1
1 座不一致血縁	20.0	18.8	20.2	-	-	-
2 座不一致血縁	16.0	11.5	16.9	-	-	100.0
その他の血縁	9.2	11.1	7.7	0.0	-	-
非血縁	12.0	10.1	12.2	-	0.0	7.4

D. 考察 E. 結論

現段階での APBMT における Outcome Registry へのデータ提出状況は、APBMT 参加 19 か国中 (移植件数調査提出国は 15 か国) 5 か国、また移植年も単年 (2009 年 (日本・台湾) 2010 年 (中国・パキスタン・フィリピン)) となっており、今回の結果は背景因子で補正されていない単変量での集計結果でありあくまで予備的な解析となっている。今後のデータの蓄積がこの地域における一層詳細な解析を可能にすることは明らかであり、参加各国に対しその必要性を説明しデータ提出を促す必要がある。

本邦における
造血細胞移植一元化
登録研究システムの確立

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

研究代表者	熱田由子	名古屋大学	造血細胞移植情報管理生物統計学寄附講座	講師
研究分担者	長村登紀子	東京大学医科学研究所・附属病院	セルフ・ロセンダグ・輸血部	講師
	坂巻 壽	都立駒込病院	血液内科	院長
	田淵 健	都立駒込病院	小児科	医長
	森島泰雄	愛知がんセンター研究所	疫学・予防部	研究員
	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
	宮村耕一	名古屋第一赤十字病院	血液内科	部長
	村田 誠	名古屋大学	血液内科	講師
	谷口修一	国家公務員共済組合連合会虎の門病院	血液内科	部長
研究協力者	工藤寿子	静岡県立こども病院		講師
	高見昭良	金沢大学附属病院	血液内科	部長
	加藤剛二	名古屋第一赤十字病院	小児科	部長
	田中淳司	北海道大学病院	血液内科	准教授
	嶋田博之	慶応義塾大学病院	小児科	専任講師
	大橋一輝	都立駒込病院	血液内科	医長
	渡邊健一郎	京都大学医学部附属病院	小児科	講師
	宮崎泰司	長崎大学病院	原研内科	教授
	小林良二	札幌北楡病院	小児科	部長
	鈴宮淳司	島根大学医学部附属病院	血液内科	教授
	小島勢二	名古屋大学医学部附属病院	小児科	教授
	山崎宏人	金沢大学附属病院	血液内科	講師
	宇都宮興	財団法人慈愛会今村病院分院	血液内科	院長
	岡本真一郎	慶応義塾大学病院	血液内科	教授
	井上雅美	大阪府立母子保健総合医療センター	血液・腫瘍科	主任部長
	矢部普正	東海大学医学部附属病院	小児科	准教授
	福田隆浩	国立がんセンター中央病院	造血幹細胞移植科	副科長
	小寺良尚	愛知医科大学	血液内科	教授
	一戸辰夫	佐賀大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	准教授

A. 研究目的

本邦における造血細胞移植登録の一元化・電子化が2006年より実施され、本邦における造血細胞移植活動状況および移植成績情報が正確になり、この成果は患者・医療現場に還元されている。2011年度末には、この一元化データベース内造血幹細胞移植情報は6万件に達した。これを集計・解析し、移植医療に生かすことのできる情報として発信するためには、データ管理・統計解析の知識が必要のみならず、多大な労力を要する。また、現在の調査項目はいわゆる「基本項目」であり、移植医療の状況把握や大まかな移植成績の検討には足りるが詳細な検討が必要な研究を実施する場合には不十分である。

本研究では、移植医療の登録研究方法論を技術的に分析し、登録研究の効率と質を上げ、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させることがその目的である。本研究により本邦の造血細胞移植臨床研究が発展し、欧米亜の造血細胞移植グループとの連携した国際共同研究の活性化も期待できる。