

14. Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, Nishida T, Sugimoto K, Saito S, Kato T, Mizuno H, Imahashi N, Seto A, Ozawa Y, Goto T, Koyama D, Yokohata E, Kubota N, Kamoshita S, Miyamura K, Matsumoto K, Ito M, Naoe T. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol* 2012; 95: 428-33.
15. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci* 2012;
16. Watanabe K, Minami Y, Ozawa Y, Miyamura K, Naoe T. T315I Mutation in Ph-positive Acute Lymphoblastic Leukemia is Associated with a Highly Aggressive Disease Phenotype: Three Case Reports. *Anticancer Res* 2012; 32: 1779-83.
17. Tatsunori Goto, Katsuya Ikuta, Yoshihiro Inamoto, Sonoko Kamoshita, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Nobuhiko Imahashi, Shokichi Tsukamoto, Yukiyasu Ozawa, Katsunori Sasaki, Masafumi Ito, Yutaka Kohgo, Koichi Miyamura: Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol* 2012; 97(1): 125-34.
18. Imajo K, Ueda Y, Kawano F, Sao H, Kamimura T, Ito Y, Mugitani A, Suzuki K, Uike N, Miyamura K, Uski K, Morimatsu Y, Akiyama N, Nagai H, Ohara A, Tanimoto M, Takaki K, Chayama K, Urabe M, Nagatoshi Y, Tamura K. "[A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia]." *Jpn J Antibiot* 2012; 65(4): 271-87.
19. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J; for the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. "Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation." *Ann Oncol.* 2012
2. 学会発表
1. 日本国内の非血縁者末梢血幹細胞移植の現状 宮村 耕一 シンポジウム5
第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
2. Different effect of HLA allele mismatch on the outcome of unrelated BMT between two time periods Yoshinobu Kanda, Junya Kanda, Yoshinobu Maeda, Tatsuo Ichinohe, Kazuhiko Kakihana, Takahiro Fukuda, Koichi Miyamura, Keisei Kawa, Satoshi Morita, Yasuo Morishima
第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10
3. Impact of ABO incompatibility on the outcome of hematopoietic cell

transplantation Fumihiko Kimura, Junya Kanda, Yoshinobu Kanda, Ken Ishiyama, Toshio Yabe, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Kazuki Ohashi, Masami Inoue, Keisei Kawa, Koji Kato, Hisashi Sakamaki, Hiromasa Yabe, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

4. Clinical impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in CML Kazuteru Ohashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Arinobu Tojo, Koichi Miyamura, Jun Ishikawa, Yasuo Morishima, Hiromasa Yabe, Yoshiko Atsuta, Fumitaka Nagamura, Hisashi Sakamaki

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

5. UCB transplantation vs. related transplantation with HLA 1-AG mismatch in the GVH direction Junya Kanda, Tatsuo Ichinohe, Shunichi Kato, Naoyuki Uchida, Seitaro Terakura, Shuichi Taniguchi, Satoshi Takahashi, Takahiro Fukuda, Michihiro Hidaka, Tokiko Nagamura-Inoue, Junji Tanaka, Yoshiko Atsuta, Koichi Miyamura, Yoshinobu Kanda 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

6. Nilotinib in CML patients with suboptimal response to imatinib: Early results from the SENSOR study

Toshihiro Miyamoto, Koichi Miyamura, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hata, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo,

Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junichi Tsukada, Midori Kondo, Taro Amagasaki, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada, 第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

7. Intestinal macrophages of recipient origin participate in acute GVHD and i-TAM after allo-HSCT Daisuke Koyama, Masafumi Ito, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Kyoko Watanabe, Tatsunori Goto, Naoko Kanemitsu, Aika Seto, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Takeo Yamaguchi, Koichi Miyamura

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

8. A retrospective analysis for Predictive factors for COP/BOOP following HSCT based on TRUMP data

Hideki Nakasone, Onizuka, Nobuhiko Suzuki, Atsushi Wake, Kazuhiko Kakihana, Tetsuya Eto, Koichi Miyamura, Hisashi, Sakamaki, Hiromasa Yabe, Yasuo Morishima, Koji Kato, Ritsuro Suzuki, Takahiro Fukuda

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

9. Clinical significance of day 0 marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Naomi Kubota, Sonoko Kamoshita, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Masafumi Ito, Koichi Miyamura,

第74回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

10. Attempting a timeline survival disadvantage in the recipients who have delayed engraftment

Yuichi Hasegawa, Naoki Kurita, Yasuhisa Yokoyama, Hidekazu Nishikii, Koichiro Maie, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Naoshi Obara, Kazumi Suzukawa, Hideto Takahashi, Takahiro Fukuda, Kazuki Ohashi, Tetsuya Eto, Koichi Miyamura, Keisei Kawa, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Hiromasa Yabe, Ritsuro Suzuki, Yoshiko Atsuta, Shigeru Chiba 第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

11. The effectiveness of macrophage-targeted therapy by dexamethasone palmitate forrefractory GVHD

Satoshi Nishiwaki, Takayuki Nakayama, Makoto Murata, Tetsuya Nishida, Seitaro Terakura, Shigeki Saito, Tomonori Kato, Hiroki Mizuno, Nobuhiko Imahashi, Aika Seto, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura, Masafumi Ito, Shinya Toyokuni, Keisuke Nagao, Tomoki Naoe 第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

12. Prophylactic antifungal therapy in patient undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Kyoko Watanabe, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Naoko Kanemitsu, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura

第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

13. Efficacy and safety of LEED regimen followed by auto-PBSCT for malignant lymphoma

Naoko Kanemitsu, Shingo Kurahashi, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Kyoko Watakabe,

Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura

第 74 回日本血液学会学術集会 京都 2012.10

14. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia not in complete remission

Emi Yokohata, Naomi Kubota, Sonoko Kamoshita, Kyoko Watakabe, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Naoko Kanemitsu, Aika Seto, Shingo Kurahashi, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究項目:「ECP の導入とその有用性に関する検討」に関する研究

研究分担者:岡本 真一郎先生

「ECP の導入とその有用性に関する検討」に関する研究

研究分担者 岡本 真一郎 慶應義塾大学医学部血液内科 教授

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植導入後には、慢性移植片対宿主病(GVHD)の頻度・重症度が増すことが予想される。本研究では、慢性 GVHD の有力な治療法である ECP(Extracorporeal photopheresis)の我が国への導入を目指して、海外での臨床研究の結果などを参考として、ECP の体外循環と UV 照射の device とメトキサレンを一体としての承認を目指した臨床治験のプロトコール作成について検討を継続した。

A. 研究目的

移植方法及び支持療法の進歩により移植後早期の TRM は有意に低下し、移植後後期合併症、特に慢性移植片対宿主病 (GVHD) を制御することが、移植成績だけではなく、移植による cure の質の向上に不可欠である。非血縁者間末梢血幹細胞移植では、CGHVD の発症率と重症度の有意な増加につながるものが欧米のデータから示唆されている。UPBSCT が導入された我が国においては、慢性 GVHD の治療の選択肢を整備することが必要である。

ECP は全血から分離した buffy coat(白血球分画)に Ex-Vivo でメトキサレン液を添加, UV 照射した後、buffy coat を体内に戻し GVHD の改善を図る治療法である。慢性 GVHD に対する治療としての ECP の作用機序の詳細は明らかにされていないが、UV 照射による photo-activation により、リンパ球の DNA にメトキサレンが共有結合することで、DNA 複製能を阻害し、アポトーシスを

誘導される。加えて pro-inflammatory cytokine の産生抑制、anti-inflammatory cytokine の産生増加、donor 由来の regulatory T cells の増加などの効果が複合的に関与すると考えられている。

今回は、ECP の我が国への導入を目指した少数例での臨床試験の実施計画について具体的に検討を加えた。

B. 研究方法

ECP による慢性 GVHD の臨床試験デザインに関する情報収集は Fred Hutchinson がん研究センター、MDACC などの米国移植施設及び BMTCTN などの多施設共同研究のプロトコールを参照した。現状での治療成績と今後の GVHD 治療の動向に関しては、ASBMT (American Society of Blood and Marrow Transplantation) annual meeting および EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group) annual meeting に参加し情報を収集した。また、機器の選定や適格症例

基準、治療効果判定時期と判定の具体的な基準に関しては Fred Hutchinson がん研究センターの Mary Flower 博士、Therakos 社の Dennis Parentis 博士との面談と電話会議で情報を収集し助言を求めた。

C. 研究結果

1) 活動内容と合意事項

2012年3月に ECP と methoxalen を合わせて device として申請することについて厚生労働省の担当官との間で合意を得、PMDA への device としての申請準備を開始した。その後、Therakos 社の組織再編成を経て、これまでに Therakos 社と海外の学会会期中に3回の面談と PMDA との2回の事前面談を通して臨床治験の具体案を完成させ最終審査を受ける段階にある。ECP を必要とする症例数は極めて少数であるので、治験の規模としては評価可能症例 10 例を半年でエントリーして、半年の観察期間を置き 1 年で治験を修了すること、使用する機器としてはマイナーな改良が進行している CELEX ではなく長期の安全性は確認された実績のある UVARXTS を用いることを確認した。

2) 我が国における ECP 承認における課題

現在、ECP の有効性を評価する2つの臨床第 III 相試験が進行しているが、この内、BMTCTN の臨床試験では ECP arm への患者登録が著しく少なく、ECP arm は close されることとなった。従って、現在進行中の臨床試験国際臨床試験のみであり、その結果が出るのは2年後の予定である。現時点で ECP の有用性を検討した無作為比較試

験でデータが発砲されているのは、2001年2月から2005年5月までに施行された米国の SK-1 試験のみである。従って現時点ではこの臨床研究を参考として治験デザインを検討することとした。臨床治験開始前には電気的安全性、生物学的安全性、毒性評価などの非臨床試験を行うことを確認した。加えて臨床試験においても ECP 療法としての有効性・安全性評価を実施することとなり、メトキサレン単独の評価は不可能である。また、完全閉鎖式血液体外循環装置 Therakos で用いられる UVADEX は Therakos 専用の液剤であり医薬品として治療等に用いられることはない。また、メトキサレンは光活性化無しでは生物学的に不活性であり、約 95% が 24 時間以内に体内から消失する。UVADEX は 10mL 当たりメトキサレン 200 μg を含有し、通常の添加量は 4.25mL メトキサレン 85 μg であり、体重 50kg では 0.86 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と極めて微量であり、本治療での 30 分後のメトキサレン濃度は検出限界以下 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であり医薬品としての薬理作用を示すことなく、また安全性は極めて高いと考えられた。この点に関しては、日本の基準から見た methoxalen 血中濃度測定に関する必要事項を確認することとした。少数例での有効性の評価に関しては、臓器ごとの改善を NIH の評価基準に準じて行うとともに、詳細なデータを収集する CRF (経過表) を用いた評価や、臨床効果と相関することが確認されている surrogate markers などを用いて、詳細かつ早期に治療効果判定を行うこととした。治療対象疾患と病態に関しては、ステロイド抵抗性/不耐性 GVHD とするが、これまで発表された臨床研究では慢性 GVHD の診断に NIH の診断基準が使用されていないので、この臨床治験では「移植後 100

日以後の GVHD」の診断基準を用いることとし、persistent acute および overlap GVHD を組み込んだ適格症例基準とすることとした。安全性の評価に関しては pheresis 機材を承認する際の安全性評価に準ずることとし、pheresis 後のメトキサレン濃度測定と臨床検査所見を加えて実施することとした。

D. 考案

全世界で広く使用されている ECP 療法が普及していない日本においては、カルシニューリン阻害剤とプレドニンを併用して慢性 GVHD の治療が行われている。しかし、効果は決して満足いくものではない。加えて長期に渡る大量のステロイド投与による重篤な感染症、骨粗しょう症などを引き起こすため、治療に伴う mortality, morbidity も大きな問題となっている。ECP は体内に免疫抑制剤を入れることはないので感染症の心配もなく、極めて優れた治療法である。わが国でも今後、非血縁間同種末梢血幹細胞移植が近い将来急速に増え、深刻な慢性 GVHD 患者が増加することが予測される。また、免疫抑制剤等の継続的な投与が必要なくなるため、ECP は患者を社会復帰させることのできる極めて有用な治療である。前回の報告では、UVADEX はバイアル瓶であり単独で流通しうることに関する管理の検討が議論されたが、これに関しては（1）日本造血細胞移植学会（JSHCT）日本血液学会（JSH）の協力のもとに GVHD, ECP 療法ガイドラインの作成をし、その中で UVADEX の適正使用を盛り込むこととした。今回の検討では少数例での臨床試験での有用性の評価を中心に検討を行った。治療抵抗性慢性 GVHD 症例においては、長期に渡って持続した線維化を伴う病変の改善に

は時間を要することから、慢性 GVHD 全体としての改善の評価ではなく、臓器ごとの病変の改善+多臓器病変の不変を持って有効と評価するなどの基準を検討するとともに、surrogate markers が評価可能な臓器に対しては、それも評価に組み込むことが必要と考えられた。また、今回は移植後 100 日以降の GVHD とすることで、急性および慢性 GVHD の両者が適応となるが、移植後の時間を 100 日以降と設定することで、急性期の急性 GVHD がエントリーされることを回避でき、将来的に急性 GVHD への適応拡大に役立つデータの収集が期待される。

E. 結論

UVAR[®] XTS[™] と UVADEX の device としての承認を目指す臨床治験の具体的なプロトコール（案）を作成した。厚生労働省研究班の臨床研究として、拠点施設(全国で 3 - 5)に UVAR[®] XTS[™] を設置し、症例を待機させ早期の試験完遂を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究項目:「ドナーの安全情報の公開および観察研究」
研究分担者:日野 雅之先生

「ドナーの安全情報の公開および観察研究」

研究分担者 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 教授

研究要旨

骨髓バンクドナー安全委員会と協力し、ドナーの安全情報を公開するとともに、本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髓採取のドナーへの影響に関する観察研究を開始し、集積中である。

A. 研究目的

わが国における非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入にあたり、ドナーの安全情報を公開するとともに、末梢血幹細胞採取と骨髓採取のドナーへの影響に関して、安全性および身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーの意思決定に寄与する情報を提供し、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。

B. 研究方法

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髓採取を行うドナーを対象に、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（身体機能、日常身体役割機能、日常精神役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会的な生活機能、心の健康）とする。最終同意取得後に文書で同意を得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、骨髓採取ドナー100例とする。

（倫理面への配慮）

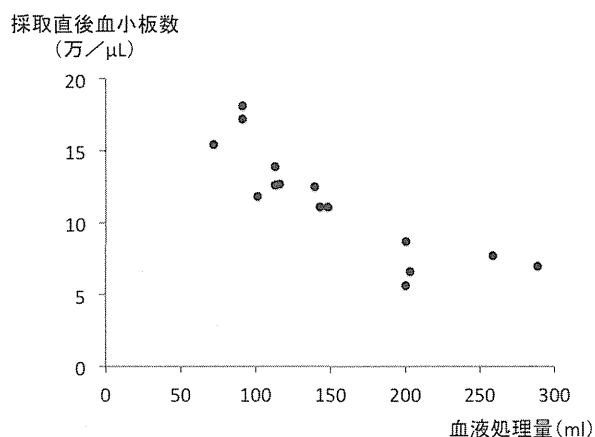
ドナーの自由意思による決断を尊重する。患者およびドナーの安全性を配慮する。

C. 研究結果

①非血縁末梢血幹細胞提供ドナーの経過

2011年3月非血縁骨髓提供歴のあるドナーより末梢血幹細胞採取を実施し、2011年10月より初回ドナーも対象にコーディネートが開始され、2013年1月ま

で15件（初回ドナー14件）の末梢血幹細胞採取が実施された。軽度の症状はあるものの、重大な健康被害は生じていない。初日の採取後に血小板数が8万/mm³以下（最低値5.6万/mm³）となったドナーは4名、また、2日目の採取が必要であったドナー4名中3名で6万/mm³以下（最低値5.6万/mm³）となったが、出血症状は見られていない。また、直近の7名では、血小板数10万/mm³以下にはなっておらず、少数例の検討ではあるが、処理量と逆相関傾向である。これを踏まえ、骨髓バンクから血液処理量の上限を超えないように注意喚起をおこなった。



②コーディネートの現状

コーディネート過程において、骨髓/末梢血対象から除外されるドナーのうち、23%はHLAミスマッチであるが、72%が施設から1時間圏内ではないという理由であった。地域によっては、対象ドナー0%という府県も存在する。通院可能圏内について、各地域事務局で検討し、平成24年11月30日より範囲を拡大したこ

とではほぼ全域に広がった府県もある。通院可能圏内の制約はG-CSF投与中もしくは採取後の有害事象発生時にすぐに対応できるようにドナー安全の観点から、ある程度の件数が実施されるまで設けたもので、救急など予定外の対応を全ての骨髄バンク認定施設で行うことで、ドナー安全を確保しつつ、さらに適応ドナーの居住地範囲を拡大することが可能となるため、各施設に協力可能かどうか、アンケート調査を実施する。

③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（初回ドナー）への影響に関する観察研究

2013年1月までに末梢血幹細胞採取が実施され、初回ドナー14例中、9例のQOL調査を回収中である。一方、骨髄提供ドナーは52例が回収中である。

D. 考察

現時点では、最終同意の件数は骨髄採取の方が多く、研究期間（平成26年3月31日）中に末梢血幹細胞提供ドナーを集積するためには、認定施設のさらなる拡大が必要である。非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取の安全性についてはさらにデータの集積が必要である。

E. 結論

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を開始した。非血縁末梢血幹細胞採取は重篤な有害事象なく実施可能であった。

F. 研究発表

(1) 論文

1. Nakane T, Nakamae H, Hirose A, Nakamae M, Koh H, Hayashi Y, Nishimoto M, Umemoto Y, Yoshimura T, Bingo M, Okamura H, Yoshida M, Ichihara H, Aimoto M, Terada Y, Nakao Y, Ohsawa M, Hino M: Eosinophilia, Regardless of Degree, is Related to Better Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern Med* 2012;51:851-858.
2. Koh H, Nakane T, Sakamoto E, Katayama T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M : Serum Cytokine Profiles in Hemophagocytic Syndrome following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Acta Haematol* 2012;127:182-185.
3. 日野雅之: 非血縁者間末梢血幹細胞採取. *日本アフレシス学会雑誌* 2012; 31:209-215

4. 日野雅之, 中前博久, 中根孝彦, 梅本由香里: 自家・同種骨髄・末梢血幹細胞の採取方法、ドナーの安全管理 神田善伸編、みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床(改訂版), 医薬ジャーナル 2012: pp246-253

(2) 学会発表

1. 中前美佳, 中前博久, 康 秀男, 中根孝彦, 廣瀬朝生, 中嶋康博, 日野雅之: 同種造血幹細胞移植前および、移植後の血清フェリチン値が予後に与える影響の包括的検討. 第59回に本臨床検査医学会 京都 平成24年11月29日~12月2日
2. 保仙直毅, 前田哲生, 福島健太郎, 森本創世子, 中田 潤, 中江吉希, 西田純幸, 坪井昭博, 近藤忠一, 門脇則光, 日野雅之, 尾路祐介, 岡 芳弘, 熊ノ郷淳, 金倉 譲, 杉山治夫: 再発ハイリスク同種造血幹細胞移植後患者に対するWT1 ペプチドワクチン 第1相臨床試験. 第74回日本血液学会 京都 平成24年10月19日~10月21日
3. Kato K, Cho I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Hino M, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A: Cord blood transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma: The JSHCT WG study. hemophagocytic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplant. 第74回日本血液学会 京都 平成24年10月19日~10月21日
4. Takami A, Fukuda T, Miyazaki Y, Hino M, Ikanamori H, Morishima Y, Tanaka J, Atsuta Y, Kanda Y, Yamaguchi T, Nakao S, Kuwatsuka Y, Yano S, Yokoyama H: DLI for 1st hematologic relapse of AML: A retrospective nationwide analysis by JSHCT Adult AML WG. 第74回日本血液学会 京都 平成24年10月19日~10月21日
5. Koh S, koh H, Sakabe M, Yoshida M, Okamura H, Inaba A, Bingo M, Yoshimura T, Nanno S, Nishimoto M, Hayashi Y, Hirose A, Nakamae M, Hagihara K, Nakane T, Terada Y, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M : Chronic GVHD-related polymyositis and hepatitis that occurred subsequent to a bruise of the thigh. 第74回日本血液学会 京都 平成24年10月19日~10月21日

6. 西本光孝, 中前博久, 中根孝彦, 康 秀男, 林 良樹, 中前美佳, 吉田全宏, 備後真登, 岡村浩史, 相本瑞樹, 間部賢寛, 吉村卓朗, 稲葉晃子, 南野 智, 廣瀬朝生, 萩原潔通, 中尾吉孝, 寺田芳樹, 日野雅之: 同種造血幹細胞移植後慢性期における心機能障害リスク因子の評価. 第34回日本造血細胞移植学会 大阪 平成24年2月24日~25日
7. 中根孝彦, 中前博久, 廣瀬朝生, 康 秀男, 中前美佳, 林 良樹, 西本光孝, 吉田全宏, 備後真登, 岡村浩史, 梅本由香里, 稲葉晃子, 吉村卓朗, 市原弘善, 南野智, 萩原潔通, 寺田芳樹, 日野雅之: 同種造血幹細胞移植後好酸球増多およびその程度が移植予後へ与える影響についての検討. 第34回日本造血細胞移植学会 大阪 平成24年2月24日~25日
8. 梅本由香里, 中前美佳, 廣瀬朝生, 樋口智子, 片山貴子, 津田 泉, 中根孝彦, 日野雅之: 非血縁者末梢血幹細胞採取における施設内CTCとバンクコーディネーターの協働の試み. 第34回日本造血細胞移植学会 大阪 平成24年2月24日~25日
9. 杉山幸鈴, 松本典子, 松浦裕子, 岩見明子, 山野靖子, 宮本智子, 稲崎水奈子, 日野雅之: 造血細胞移植患者に対する歯科連携システムの構築. 第34回日本造血細胞移植学会 大阪 平成24年2月24日~25日

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

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

研究分担者報告書

「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

北海道大学大学院医学研究科 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に米国造血細胞移植学会と Foundation for the accreditation of cellular therapy (Fact)のオフィサーと面談し、わが国の状況を報告するとともに米国の動向を調査した。今後、共同で基盤整備に当たっていくことで合意した。この整備は造血幹細胞移植国際ネットワーク (WBMT)とも調整を図りながら行う予定である。

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

わが国における「院内における血液細胞処理指針」の内容の国際的妥当性を検討するため、先進的な取り組みを実施している米国の状況を調査し、将来的な共同歩調が取れるか検討する。

C. 研究結果

米国のシステムはわが国の現状と一部異なる。例えば、凍結細胞は米国では液体窒素中で保管されるが、わが国では低温フリーザーで保管される。このような相違点を許容したうえで共通の指針、認可制度を準備していくことは可能であるとのことで意見は一致した。次回、2年後に再度、合議を行うこととなった

D. 考察

非血縁者間末梢血幹細胞採取・保存や施設認定に関して、日米の異なる医療事情を認めながら、共同の基準を作成していくことで合意がえられた。今後、WHO の協力のもとで進んでいる WBMT における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の動きとも歩調を合わせながらすすめていく基盤がえられた。

E. 結論

米国造血細胞移植学会と Fact と造血幹細胞移植に関わる細胞処理基準を共有していくことで合意した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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** 18(3):458-465, 2012.
2. 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.
3. Mori Y, **Teshima T**, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Nagafuji K, Kuriyama T, Takenaka K, Kohno K, Yamauchi T, Eto T, Akashi K: Validation of pretransplantation assessment of mortality risk score in the outcome of hematopoietic stem cell transplantation in non-Caucasians. **Bone Marrow Transplant** 47:1075-81, 2012.
4. 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 Th1 and Th17. **Blood** 119(1): 285-295, 2012.
5. Harris AC, Ferrara JL, Braun TM, Holler E, **Teshima T**, Levine JE, Choi SW, Landfried K, Akashi K, Vander Lugt M, Couriel DR, Reddy P, Paczesny S: Plasma biomarker of loser gastrointestinal and liver acute graft-versus-host disease. **Blood** 119(12):2960-2963, 2012.
6. Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, Shimoji S, Nakamura K, Uryu H, Shimoda S, Iwasaki H, Shimono N, Ayabe T, Akashi K, **Teshima T**: Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins. **Blood** 120(1): 223-231, 2012.
7. Takenaka K, Nagafuji K, Takase K, Kamimura T, Mori Y, Ito Y, Henzan H, Kato K, Harada N, Eto T, Miyamoto T, **Teshima T**, Akashi K: Initial low-dose valganciclovir as a preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. **Int J Hematol** 96(1):94-100, 2012.
8. Daitoku S, Yoshimoto G, Kikushige Y, Kishimoto J, Abe Y, Harada N, Miyamoto T, Iwasaki H, **Teshima T**, Akashi K: Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Blood** 120(19):4058-4067, 2012.
9. Mori Y, Miyamoto T, Kamezaki K, Kato K, Kikushige Y, Takashima S, Urata S, Shimoda S, Shimono N, Takenaka K, Iwasaki H, Nagafuji K, **Teshima T**, Akashi K: Low incidence of adenovirus hemorrhagic cystitis following autologous hematopoietic stem cell transplantation in the rituximab era.

Am J Hematol 87(8):828-830, 2012.

2. 学会発表

豊嶋崇徳：

輸血部門からみた非血縁者間末梢血幹細胞移植. 第 60 回日本輸血・細胞治療学会総会. 2012 年 5 月 24 日-26 日. 郡山.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

研究分担者報告書

「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、骨髄移植が中心になり、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。現在、非血縁者間末梢血幹細胞採取・移植施設は40誌施設を超え当初目標の50施設に到達しつつある。

A. 研究目的

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り、なおかつ認定施設にはドナーおよびレシピエントの安全確保のために様々な基準が設定されている。このため認定施設への申請施設は限られている。これらの問題点を調査・解決して本邦における非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設の増加を目指すことを目的とする。

B. 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。非血縁者間末梢血幹細胞移植の実施動向を見極め、非血縁者間末梢血幹細胞採取が全国のドナーを対象にできる施設配置を検討し、それを実現するための方策を立てる。

C. 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が、施設基準を満たす施設を中心にアンケート調査を行ったりすることにより施設認定を積極的に進めた結果、平成24年12月17日現在で認定済み施設41施設、認定調査予定施設3施設までに増加した。一方患者側の希望としてはどちらでもいいを含めても末梢血幹細胞の希望は23%に留まっていた。またドナー側の希望としては8割以上が骨髄・末梢血どちらでも対応可という状況であった。

D. 考察

各施設には採取に際する人員不足などの問題があるため、今後さらなる大幅な認定施設の拡充は困難であることが予想された。今までのところ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予想よりは少ないため、現時点では対応が可能となっている。しかし本邦でも非血縁者間末梢血幹細胞移植施行症例数が増加し、経験

が豊富になってくれば、その需要は増加すると思われる。またミニ移植などで末梢血幹細胞移植を必要とする患者は確実に存在するため、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べく今後も施設の拡充をする必要がある。

E. 結論

現在でもまだ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、希望する患者とドナーにその機会を提供できるように今後とも認定施設を拡充していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.* 47(2):258-264.2012.
2. 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.* 2012 Feb;20(2):367-373, 2012.
3. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y,

Inoue N. A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. *Support Care Cancer.* 20(5):933-939, 2012.

4. 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* 26(5):1149-1152, 2012.
5. 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* 119(10):2409-2416, 2012.
6. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Ito S, Sasaki J, Morita A, Senoo N, Murata N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Retrospective analysis of an efficient peripheral blood stem cell collection and the relation between infused cell dose and clinical outcome in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 34(4):403-409, 2012.
7. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashita N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. HBV reactivation in malignant lymphoma patient treated with rituximab and bendamustine. *Int J Hematol.* 95(5):588-591, 2012.
8. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Imamura M. Dasatinib enhances the expansion

of CD56+CD3- NK cells from cord blood. *Blood* 119 (25):6175-6176, 2012.

9. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, Ota S, Koda K, Suzuki N, Yoshida M, Hirayama Y, Takimoto R, Torimoto Y, Mori A, Takahashi T, Iizuka S, Ishida T, Kobayashi R, Oda T, Sakai H, Yamamoto S, Takahashi F, Fukuhara T. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 96(6):748-757, 2012.

10. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs. related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia* (in press)

11. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Morishima Y, Tanaka J, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* (in press)

12. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morisima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J. Impact of donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective

analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncology* (in press)

2. 学会発表

1. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Imamura M. The effect of dasatinib on the expansion of CD56+CD3- NK cells from cord blood. 41st Annual Meeting of International Society of Hematology (ISEH) 2012. 8. 23-26. Amsterdam, Netherlands.

2. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Katayama Y, Morishima Y, Suzuki R, Kato K, Sakamaki H, Nishimoto N, Masauzi N. Reduced-Intensity Versus Myeloablative Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 45 Years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Remission: A Study From the ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). 54th Annual Meeting of American Society of Hematology (ASH), 2012. 12. 8-11. Atlanta, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究項目:「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かつ効率的な採取を目指した採取法の標準化と採取量評価のためのCD34陽性細胞測定方法の標準化」に関する研究

研究分担者:上田 恭典先生