

201229042A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

(H24-難治等(免)-一般008)

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 聡

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)  
(H24-難治等(免)-一般008)

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 聡

平成 25 (2013) 年 3 月

難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究  
(H24-難治等(免)-一般 008 )

研 究 組 織

	研究者名	所属・職名	役割分担
研究代表者	高橋 聡	東京大学医科学研究所・准教授	研究の統括、移植成績の解析と臨床試験の支援、同種ウイルス特異的CTLバンクの構築、新規GVHD治療法の開発
研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学・医歯（薬）学総合研究科・准教授	同種ウイルス特異的CTLバンクの構築
	服部浩一	東京大学医科学研究所・特任准教授	凝固・線溶系を介した造血回復促進法および組織再生促進法の開発、新規GVHD治療法の開発
	安藤 潔	東海大学医学部・教授	凝固・線溶系を介した造血回復促進法の開発
	宮田敏男	東北大学 大学院医学系研究科・教授	凝固・線溶系を介した造血回復促進法および組織再生促進法の開発
	大津 真	東京大学医科学研究所・特任准教授	アポトーシスシグナル遮断法を用いた造血幹細胞保護による造血回復促進法の開発
	谷口修一	国家公務員共済組合 虎の門病院・部長	臨床解析および臨床研究の支援・遂行
	山口拓洋	東北大学大学院医学系研究科・教授	移植成績の解析と臨床試験の支援・遂行
	岩間厚志	千葉大学大学院・医学研究院・教授	新規造血幹細胞増幅法の開発
	宮村耕一	名古屋第一赤十字病院造・血液内科部長	臨床試験の遂行、および臍帯血・骨髓バンクの連携関係の構築
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	臍帯血バンク運営における問題整理と将来構想の策定	
研究協力者	小川啓恭	兵庫医科大学 血液内科・教授	骨髓内臍帯血ミニ移植（臨床第II相試験）の遂行
	岡田昌也	兵庫医科大学 血液内科・講師	骨髓内臍帯血ミニ移植（臨床第II相試験）の遂行
	小島勢二	名古屋大学医学部小児科・教授	ウイルス特異的CTLを用いた臨床研究
	高橋義行	名古屋大学医学部小児科・准教授	ウイルス特異的CTLを用いた臨床研究
	長村文孝	東京大学医科学研究所・教授	臨床試験における規制への対応
	山本久史	国家公務員共済組合 虎の門病院・医員	臨床解析および臨床研究の支援・遂行

## 目 次

### I. 総括研究報告

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

研究代表者 高橋 聡（東京大学医科学研究所） . . . . . 1

II. 第1回研究者間会議次第 . . . . . 9

III. 第2回研究者間会議次第 . . . . . 11

IV. 第1回合同班会議次第・抄録 . . . . . 13

V. 第2回合同班会議次第・抄録 . . . . . 25

VI. 分担研究報告 . . . . . 29

研究分担者

安藤 潔（東海大学医学部 血液・腫瘍内科）

宮田敏男（東北大学 分子病態治療学分野）

大津 真（東京大学医科学研究所）

岩間厚志（千葉大学大学院医学研究院）

森尾友宏（東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野）

服部浩一（東京大学医科学研究所）

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）

宮村耕一（名古屋第一赤十字病院 血液内科）

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）

山口拓洋（東北大学大学院 医学系研究科）

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 61

VIII. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 65

# I. 総括研究報告書

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

研究代表者 高橋 聡  
所属 東京大学医科学研究所

研究要旨

本研究の目的である臍帯血移植の先進化による安全性と成績の向上を目指して、臍帯血移植の最も深刻な合併症である生着不全、ウイルス感染症、GVHD について、臨床研究を目指した基盤研究を継続した。同時に現在進行中の臨床研究遂行・支援を行うと共に、臍帯血バンク運営の将来構想に関する議論に向けて更なる情報収集を進めた。

平成 24 年度は、生着不全対策として計画している新規線溶系制御剤（TM5275）による移植後造血再構築の促進、主要なアポトーシス誘導因子である TNF- $\alpha$  シグナル遮断による造血幹細胞の保護、および新規低分子化合物による造血幹細胞増幅、の各研究課題に関して、それぞれ動物モデルを用いた前臨床試験を中心に研究を進めた。ウイルス感染症対策については、米国ベイラー医科大学との連携を継続し、臨床応用に向けて無血清培養系を用いた CMV、EBV、ADV に対する抗原特異的 CTL の調製法についての検討を進めた。また、GVHD に対する新規治療開発としては臨床検体を用いて GVHD 病態における凝固・線溶系の機能解析を行い、併せて新規プラスミン阻害剤 YO-2 の有効性を動物モデルで探った。臍帯血バンク整備の支援については、現況の問題点の整理と解決に向けての情報収集をおこなった。さらには、「成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性の検討（第 II 相試験）」や「骨髄内臍帯血ミニ移植（第 II 相試験）」など現在行われている臨床研究への支援を継続するとともに、上記の開発研究を臨床応用する際に生じうる規制対応上の問題点を整理し、予め臨床研究を開始する際の障害を可能な限り少なくした。また、移植成績の統計解析における問題点を探り、検討をおこなった。

特に、上記の前臨床段階にある複数のプロジェクトを効率よく臍帯血移植を用いた臨床試験として進めることにより、従来のアプローチとは全く異なる視点によるこれらの研究の有効性の確認を通じて、これまでの治療法との相乗効果が期待でき、加えて造血器疾患患者の中で多数を占める高齢患者に対する安全性の向上につながるため、その適応拡大が期待できる。

A. 研究目的

本研究の目的は、臍帯血移植の先進化による安全性と成績の向上であり、最も深刻な移植後合併症である生着不全、ウイルス感染症、GVHD に対する新規治療開発を進め、基盤研究を継続しつつ臨床研究に発展させることを目指している。さらに、臨床研究遂行・支援、および臍帯血バンク運営の将来構想に関する議論を進めると共に情報収集を進めることを目

標とした。

B. 研究方法

生着不全対策としては、新規線溶系制御剤による移植後造血再構築促進効果（安藤・安藤）、移植前処置に用いる放射線照射によって産生され、かつアポトーシス誘導因子である TNF- $\alpha$  シグナル遮断による造血幹細胞の

保護（大津）、および新規低分子化合物による造血幹細胞増幅（岩間）、の各研究課題に関して、それぞれ動物モデルを用いた前臨床試験を中心に研究を進めた。

ウイルス感染症対策については、森尾・高橋が米国バイラー医科大学との連携を継続し、臨床応用に向けて無血清培養系を用いた CMV、EBV、ADV に対する抗原特異的 CTL の調製法についての検討を進めた。

また、GVHD に対する新規治療開発としては臨床検体を用いて GVHD 病態における凝固・線溶系の機能解析を行い、併せて新規プラスミン阻害剤 YO-2 の有効性を動物モデルで探った（服部）。

臍帯血バンク整備の支援については、現況の問題点の整理と解決に向けての情報収集をおこなった（高梨）。さらには、成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性の検討（宮村）や骨髄内移植法など現在行われている多施設共同前向き第 II 相試験への支援を継続するとともに、予め臨床研究を開始する際の障害を可能な限り少なくするために、新規の開発研究を臨床応用する際に生じうる規制対応上の問題点を整理した。また、谷口は現行の臍帯血移植の問題となっている生着前免疫反応と血球貪食症候群の発症関連因子の同定を試みた。さらに、山口は移植成績の統計解析における問題点を探り、競合イベントに関する詳細な検討をおこなった。

これらのアプローチによって、わが国における臍帯血移植の成績向上を効率よく目指すために研究者間会議を開催すると共に、研究の進捗状況および成果発表を行うために、免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業（移植医療分野）の合同班会議および造血細胞移植研究合同公開シンポジウムに参加した。

## C. 研究結果

生着不全対策について、3 プロジェクトが進行しており、それぞれ以下のような進捗をみている：

宮田が開発した PAI-1 阻害剤(TM5275)のマウス生体への投与は、出血等の副作用を呈することなく、生体内の内的 PA 産生を増加し、骨髄由来細胞動員の促進を通じて、マウス大腿動静脈の末梢に形成された壊死組織の再生および下肢血流と機能回復を有意に促進した。安藤らは、マウス移植モデル系においてこの PAI-1 阻害剤を用いて造血回復期間の短縮および骨髄再構築の促進により長期造血構築能の維持を達成する事が明らかにした。

大津らによる TNF- $\alpha$  シグナル遮断法を用いた造血幹細胞保護による移植後造血回復促進法の開発研究においては、放射線照射を用いた前処置後に誘導される TNF- $\alpha$  が造血抑制をもたらすことを明らかにした。

さらに、岩間らは新規低分子化合物である MISK303 の造血幹細胞に対する活性を評価し、*in vitro* の培養系と免疫不全マウスへの移植の系において造血幹細胞増幅に関する有効性を確認した。

森尾・高橋によるウイルス感染症に対する細胞療法の開発については、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルスの 3 種類のウイルス特異的 CTL の作成が短期間(10日間)で可能となった。すなわち、ペプチド抗原を用いた培養系によって CD3 陽性 CD4 陽性および CD3 陽性 CD8 陽性の両分画が誘導され、細胞数の増加 (PBMC の 3~5 倍) と共にともにメモリーおよび活性化マーカーが優位かつ ELISPOT、細胞内サイトカイン染色により抗原特異性と共に細胞傷害活性が確認された。

GVHD に対する新規治療法開発において、服部は急性 GVHD 患者で血液凝固・線溶系の亢進が認められ、これに伴って MMP の活性化



と TNF- $\alpha$ 、Fas-ligand やインターロイキン受容体等の炎症性サイトカインの血中濃度の上昇が誘導されることを明らかにした。さらに急性 GVHD マウスモデルの血液中においても同様の MMP の活性化とサイトカイン血中濃度増加が認められること、さらにプラスミンの活性阻害剤 (YO-2) 投与により、GVHD による組織障害、症状・重症度が、有意に改善することを示した。

一方、将来にわたって安定的な臍帯血の供給を実現するために、高梨は現在の臍帯血バンクの課題の整理を行った。(1) 臍帯血バンクの規模に関しては、約 10,000 本保存で 5/6 適合の臍帯血が約 96% の症例で得られること、(2) 臍帯血バンクの組織の安定化を図るためには母体組織の中での責任体制の明確化が必要であること、(3) 臍帯血バンクの集約化において採取効率と採取施設の広域化のバランスについての評価が必要であること、(4) 保存細胞数基準の上昇と採取施設への支援の両立が必要であること (5) 臍帯血の品質管理のために行ってきた配布検体を用いた各種細胞数評価における成績の安定化が得られてきたこと、を明らかにした。さらに、(6) 国際化にむけた国際認証制度の導入については議論が必要であること、を指摘した。

臨床研究としては、宮村が多施設共同前向き第 II 相試験として成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性の検討を進め、予定本登録症例数 60 例、2013 年 2 月末で仮登録 172 例、本登録 43 例であり、2012 年 12 月 31 日までの登録期間の中での完遂が見込まれている。加えて、研究協力者である小川・岡田 (兵庫医大) らによる骨髓内移植法を用いた細胞投与ルートの変更についての臨床研究の支援を行った。さらに、谷口による虎の門病院における単一施設多数例による解析によって、生着不全および遅延に關与する移植後の血球貪食症候群 (HPS) および、重症型

の生着前免疫反応 (PIR) および GVH 方向 HLA 抗原不一致が HPS 発症のリスク因子と同定され、重症の同種免疫応答が HPS 発症の主病態である事が示唆された。山口による競合イベントに対する回帰モデルとしてよく用いられている Subdistribution hazard Model と競合イベントの累積発症率関数の擬似観察値に対する回帰モデルとの比較検討では、シミュレーションや、実際の臍帯血移植データを用いて試行的に解析を試み実データへの適用可能性について検討した結果、両者に大きな違いがないことが明らかになった。

研究者間会議 (第 1 回目は平成 24 年 6 月 20 日、および第 2 回目は 12 月 27 日にいずれも医科研にて開催) においては、各分担研究者および研究協力者による研究内容についての議論を進め、研究者間での協力体制の調整を図ることにより、臍帯血移植の成績向上にむけた臨床研究を効率よく進めることを目指した。また、免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 (移植医療分野) の合同班会議 (第 1 回目は平成 24 年 7 月 8 日に名古屋第一赤病院にて開催、第 2 回目は平成 25 年 1 月 14 日に国立がん研究センターにて開催)、および造血細胞移植研究合同公開シンポジウム (平成 25 年 1 月 14 日に国立がん研究センターにて開催) に参加し、研究の進捗状況および成果を発表した。

#### D. 考察

骨髓移植に比べて臍帯血移植の移植関連死亡率は依然として高く、臍帯血移植に高頻度な合併症に対する有効な治療法の新規開発および増加する高齢患者への適応拡大は緊急の課題である。本研究班の各分担研究者による研究を統合的に進めることによって、臍帯血移植に特徴的な副作用 (生着不全、感染症、組織障害) に対する有効な対策の確立を目指すことは、これまで移植成績が不良であったにもかかわらず



ず全体からみると多数を占める高齢患者に対する安全性の向上につながり、臍帯血移植のニーズが求められている患者層への適応拡大が期待できる。また、造血細胞幹細胞移植の安全性・成績向上につながる新規の臨床開発研究を通じて日本発の臨床技術を世界に発信することができる。

生着不全と移植後造血回復の遅延は根本的かつ最大の問題であり、当研究グループとしては、骨髄内移植法などの細胞投与ルートの変更についての臨床研究の支援に加え、新規線溶系制御薬剤（PAI-1 阻害剤：TM5275）、TNF- $\alpha$  シグナル遮断による移植前処置後に投与されたグラフト内造血幹細胞保護による造血回復促進法の開発、さらには新規低分子化合物を用いた造血幹細胞増幅、という日本発で新規アプローチでの臨床応用を目指している。特に前2者の研究は、これまでのアプローチとは全く異なる視点での研究であり、有効性が確認されれば従来の治療法との相乗効果も期待できる。

免疫記憶がナイーブな臍帯血移植では重症ウイルス感染症が頻発する。移植ドナーから作成した CTL 療法の既報はあるが、第三者ドナーから予め作成しておく細胞療法は、MTA を締結した米国ベイラー医科大学のグループによる進行中の前方視的臨床試験以外は皆無である。細胞性免疫の移入療法は抗ウイルス化学療法不応例にも有効かつ持続性があり、本療法により移植後ウイルス感染症の予後が一気に改善する可能性がある。米国とのウイルス特異的免疫細胞バンクの設立などの国際間の共同臨床研究を進めることは、わが国においても品質保証された安全かつ効果的な細胞療法を確立し、経済的・時間的側面からも効率的に新医療技術を開発することにつながると考えられる。

成人患者の多くは HLA 不一致グラフトを選択するため、臍帯血移植においても GVHD が

重症化する場合がある。新規プラスミン阻害剤による炎症性サイトカイン抑制を介した GVHD に対する新規分子療法は、従来の免疫抑制療法とは全く異なるアプローチで感染症・細胞毒性等のリスクの低いことが予想され、免疫抑制療法との相乗効果も期待できる。

一方で、研究班として現行の臨床試験を支援し、各分担研究者による個別研究テーマの臨床応用について総合的に討議を行い、臨床現場への還元のスピード化を図ってきた。科学的評価に耐えうる臨床研究を計画しており、その結果のみならず臨床研究の実施・支援体制についても今後の臨床研究のあり方を示すものと期待できる。

以上のように本研究班では、臍帯血移植の安全性を高め、更には臍帯血バンクの効率化・活性化、および細胞療法を目指して新たな機能の付与を図ることにより、最近、制定された造血幹細胞移植の推進法の理念に基づいて、臍帯血バンク事業がさらに発展し、より多くの国民の健康回復に寄与することを目指している。

## E. 結論

本研究の目的である臍帯血移植の先進化による安全性と成績の向上を目指して、臍帯血移植の最も深刻な合併症である生着不全、ウイルス感染症、GVHD について、臨床研究を目指した基盤研究を継続した。同時に臨床研究遂行・支援を行うと共に、臍帯血バンク運営の将来構想に関する議論に向けて更なる情報収集を進めた。これらの研究を通じて、造血幹細胞移植の推進法の理念に基づき、臍帯血バンク事業がさらに発展し、より多くの国民の健康回復に寄与することを目指した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.* 2012; 36(2): 128-31.
2. Matsumura T, Kami M, Yamaguchi T, Yuji K, Kusumi E, Taniguchi S, **Takahashi S**, Okada M, Sakamaki H, Azuma H, Takahashi M, Kodo H, Kai S, Nagamura-Inoue , Kato K, Kato S for the Japan Cord Blood Bank Network. Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan. *Leukemia.* 2012;26(7):1482-6.
3. 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.* 2012; 18(5): 780-787.
4. Dong Y, Kobayashi S, Tian Y, Ozawa M, Hiramoto T, Izawa K, Bai Y, Soda Y, Sasaki E, Itoh T, Maru Y, **Takahashi S**, Uchimarui K, Oyaizu N, Tojo A, Kai C, Tani K. Leukemogenic Fusion Gene (p190 BCR-ABL) Transduction into Hematopoietic Stem/Progenitor Cells in the Common Marmoset. *Open Journal of Blood Diseases,* 2012, 2, 1-10. doi:10.4236/ojbd.2012.21001  
Published Online March 2012  
(<http://www.SciRP.org/journal/ojbd>).
5. 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.* 2012 Jul 18. doi: 10.1038/leu.2012.203.
6. 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, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, 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: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Sep 10. doi: 10.1038/bmt.2012.172. [Epub ahead of print]
7. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, **Takahashi S**, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kanda Y. Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Feb;19(2):247-54.
8. Oshima K, Kanda Y, Nanya Y, Tanaka M, Nakaseko C, Yano S, Fujisawa S, Fujita H, Yokota A, **Takahashi S**, Kanamori H,

- Okamoto S; for the Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with mildly reduced renal function as defined based on creatinin clearance before transplantation. *Ann Hematol.* 2013 Jan;92(2):255-60.
9. Nishimura T, Kaneko S, Goto H, Takayama N, Shimizu T, Iriguchi S, Tajima Y, Nakamura S, Ohnishi R, Watanabe N, Kawana-Tachikawa A, **Takahashi S**, Otsu M, Eto K, Nakauchi H. Generation of monoclonal TCR-expressing human T-lineage cells from induced pluripotent stem cells of single peripheal T-lymphocyte origin. *Cell Stem Cell.* 2013 Jan 3;12(1):114-26
  10. Morimoto A, Shimazaki C, **Takahashi S**, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, Imamura T, Imashuku S; Japan LCH Study Group. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. *Int J Hematol.* 2012 Dec 16. [Epub ahead of print]
  11. H. Mae, J. Ooi, **S. Takahashi**, S. Kato, T. Kawakita, Y. Ebihara, K. Tsuji, F. Nagamura, H. Echizen, A. Tojo. Acute kidney injury after myeloablative cord blood transplantation in adults: the efficacy of strict monitoring of vancomycin serum trough concentrations. *Transpl Infect Dis* 2012 Dec 20. doi: 10.1111/tid. 12038. [Epub ahead of print]
  12. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima M, Taniguchi S, **Takahashi S**, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y, on behalf of the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Hematologica*, 2013; 98(5):814-22
  13. Yamamoto S, Ebihara Y, Mochizuki S, Kawakita T, Kato S, Ooi J, **Takahashi S**, Tojo A, Yusa N, Furukawa Y, Oyaizu N, Watanabe J, Sato K, Kimura F, Tsuji K. Quantitative polymerase chain reaction detection of CEP110-FGFR1 fusion gene in a patient with 8p11 myeloproliferative syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2013 Feb 16. [Epub ahead of print]
  14. Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, Ohashi K, Fujisawa S, Yokota A, Fujita H, Nakaseko C, Sakura T, Nannya Y, **Takahashi S**, Kanamori H, Kanda Y, Sakamaki H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy. Prospective multicenter study of single-unit cord blood transplantation with myeloablative conditioning for adult patients with high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Mar;19(3):486-91. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.12.007. Epub 2012 Dec 16.
  15. 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. 2013 Jan 31. [Epub ahead of print]

16. 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, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Recent decrease in non-relapse mortality due to graft-versus-host disease and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2013 Apr 8. doi: 10.1038/bmt.2013.42. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

1. **Takahashi S**. Cord blood transplantation – how, when and for whom? 17<sup>th</sup> meeting of the Asia Pacific Blood and Marrow Transplant Group (APBMT) meeting (October 26 to 28, 2012 at Hyderabad International Convention Centre, Hyderabad, Andhra Pradesh, India)
2. **Takahashi S**. Cord Blood Transplantation in Japan –present challenge and future . AsiaCORD 2013 meeting (April 19-20, 2013 at Kobe, Japan)
3. **Takahashi S**. Strategies to improve the cord blood engraftment- a Japanese perspective. International Society of Cellular Therapy (ISCT) 2013 annual meeting (April 23-26, 2013 at Auckland, NZ)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

本年度は、なし

## Ⅱ. 第1回研究者間会議次第

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)研究事業  
「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」

平成 24 年度 第1回研究会議

日時： 6 月 20 日（水）17 時～

場所： 東大医科研 1 号館 2 階会議室

(1 号館時計台下の入口の正面にある階段をあがって正面)

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/access/access/>

発表者 / 所属	仮題	発表時間
高橋 聡 /医科研	研究の目標	15 分
谷口修一 /虎の門病院	移植臨床	10 分
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	バンク将来構想	10 分
宮村耕一 /名古屋第一日赤病院	成人 CBT 臨床研究	10 分（欠席）
小島勢二 /名古屋大学	ウイルス CTL 臨床研究	15 分
森尾友宏 /東京医科歯科大学	ウイルス CTL バンク構想	10 分
安藤潔 /東海大学	新規造血再生薬	10 分
岩間厚志 /千葉大学	幹細胞増幅	10 分
大津真 /医科研	幹細胞保護	15 分
服部浩一 /医科研	線溶系阻害による GVHD 治療	15 分
長村文孝 /医科研	臨床研究における規制対応	15 分

### Ⅲ. 第2回研究者間会議次第



平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)研究事業  
「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」

平成 24 年度 第2回研究会議

日時: 12月27日(木) 17時半 ~ 20時10分

場所: 東大医科研 1号館 2階会議室

発表+討議(5分)	テーマ	担当者
17:30~17:40	臍帯血移植の現状と当研究グループの方向	高橋 聡(医科研)
17:40~18:00	凝固・線溶系を介した新規 GVHD 治療法の開発	服部 浩一(医科研)
18:00~18:20	造血再生促進薬の開発	安藤 潔(東海大)
18:20~18:35	新規造血幹細胞増幅法の開発	岩間 厚志(千葉大)
18:35~18:50	複数臍帯血を用いた造血回復促進法	大津 真(医科研)
	休憩	
19:00~19:15	臍帯血バンクの新たな方向性	高梨 美乃子(日赤)
19:15~19:30	臨床統計解析の pitfall	山口 拓洋(東北大)
19:30~19:50	ウイルス CTL バンク構想に向けた前臨床試験	森尾 友宏(医科歯科大) 藤田 由利子(医科研)
19:50~20:05	ウイルス CTL 臨床試験	小島 勢二(名古屋大) 高橋 義行(名古屋大)
20:05~20:10	事務連絡	高橋 聡

-----  
ご欠席予定:

谷口修一、宮田敏男、宮村耕一、小川啓恭

#### IV. 第1回合同班会議次第・抄録

難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」

（研究代表者 高橋 聡）

平成 24 年度第 1 回班研究会議プログラム

2012 年 7 月 8 日（日）午前 10:00～11:15

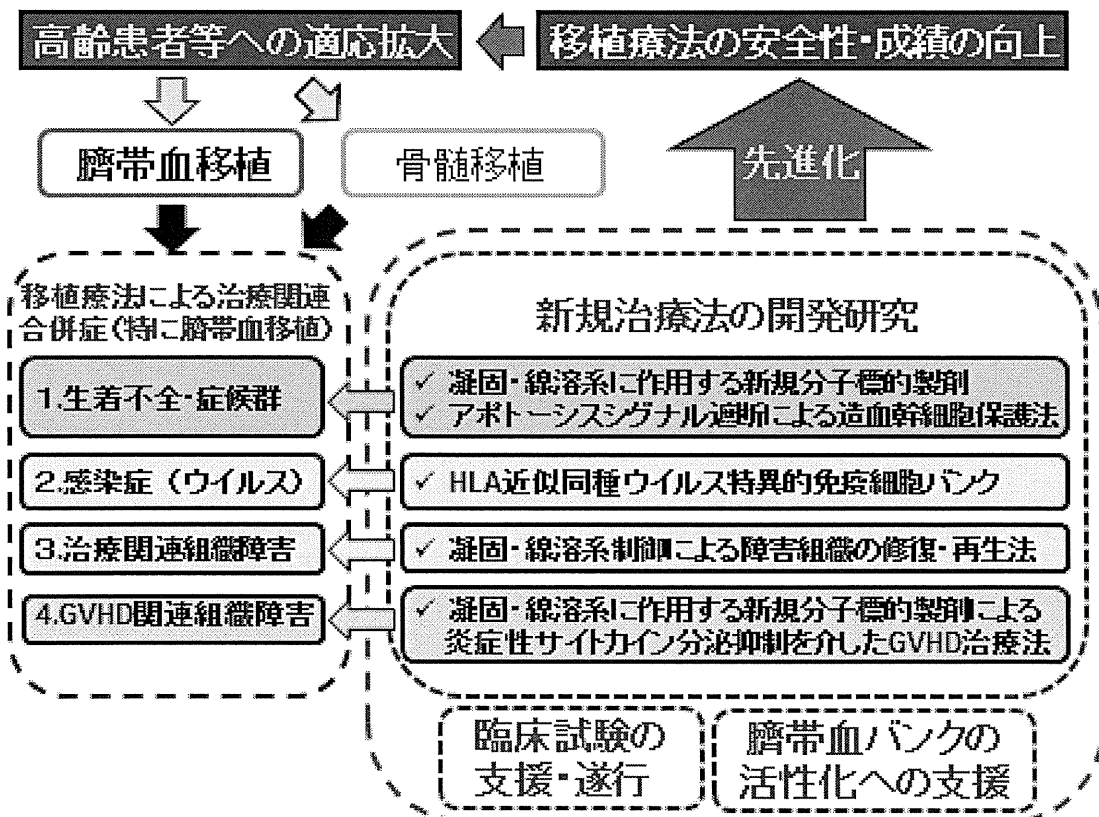
会場 名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

1. 研究グループの目標と計画  
高橋 聡 10 分  
東京大学医科学研究所・分子療法分野
2. 臍帯血バンクの現状と将来構想  
高梨美乃子 10 分  
日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
3. 骨髄内炎症環境における造血幹細胞保護  
大津 真 15 分  
東京大学医科学研究所・ステムセルバンク
4. 繊維素溶解系と GVHD  
服部 浩一 15 分  
東京大学医科学研究所・幹細胞治療研究センター
5. 臍帯血ミニ移植の前処置  
山本 久史・谷口 修一 10 分  
虎の門病院・血液内科
6. 骨髄内臍帯血ミニ移植（臨床第Ⅱ相試験）  
岡田 昌也・小川 啓恭 10 分  
兵庫医科大学・血液内科

研究グループの目標と計画

東京大学医科学研究所  
高橋 聡

臍帯血は従来の移植細胞ソースと比べても非常に高い潜在能力を持ち、臍帯血移植はより多くの造血器疾患に対してより効果的な治療法になり得る治療法であるが、治療関連死亡率が非常に高く未だに不安定で未熟な治療と言わざるを得ない。我々はこの不完全さを克服するべく、いくつかの新規アプローチの臨床開発を推進し、かつ開発研究の母体としての臍帯血バンク（細胞バンク）の将来像を描くことにより、臍帯血移植の成績向上と普及拡大を目指す。



難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）研究事業  
「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」

当グループ参加研究者の研究内容は以下の通りである：

研究内容	研究者名	所属
<b>1. 造血幹細胞の生着と造血回復の促進</b>		
◆ PAI-1 阻害剤による造血再生	安藤潔	東海大
同上	宮田敏男	東北大
◆ 低分子化合物による幹細胞増幅	岩間厚志	千葉大
◆ 炎症環境からの造血幹細胞保護	大津真	医科研
<b>2. 感染症克服のための抗原特異的細胞製剤の開発</b>		
◆ ウイルス特異的 CTL バンク構築	森尾友宏	東京医科歯科大
◆ ウイルス特異的 CTL 療法・臨床試験	小島勢二	名古屋大
同上	高橋義行	名古屋大
<b>3. 線溶系阻害剤による新規 GVHD 治療法の開発</b>		
	服部浩一	医科研
<b>4. 臍帯血バンク・細胞バンクの将来構想</b>		
	高梨美乃子	日赤関東甲信越ブロック 血液センター
<b>5. 臨床研究、および開発研究支援</b>		
◆ 移植臨床研究、その全国体制の確立	谷口修一	虎の門病院
同上	山本久史	虎の門病院
◆ 骨髄内臍帯血ミニ移植・臨床試験	小川啓恭	兵庫医大
同上	岡田昌也	兵庫医大
◆ 臨床研究支援・調査研究	山口拓洋	東北大
◆ 臨床研究における規制対応	長村文孝	医科研

我々は、これらの臨床開発研究の情報基盤を形成することにより、臍帯血移植を含めて同種細胞移植療法全体の成績向上をも目指す。