

Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, et al. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood*. 2012; 119(8): e45-56.

2. Nakanishi M, Otsu M. Development of Sendai virus vectors and their potential applications in gene therapy and regenerative medicine. *Current gene therapy*. 2012;12(5):410-6.
3. Kumano K, Arai S, Hosoi M, Taoka K, Takayama N, Otsu M, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from primary chronic myelogenous leukemia patient samples. *Blood*. 2012; 119(26): 6234-42.
4. Lin HT, Otsu M, Nakauchi H. Stem cell therapy: an exercise in patience and prudence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2013; 368(1609): 20110334.

2. 学会発表

1. Protection of hematopoietic stem cells from stress-induced functional impairment by very low-dose interleukin-1 stimulation. Makoto Otsu et al. The 20th Annual Congress of the European Society of Gene Therapy. 2012, Paris.
2. Pleiotropic nature of hematopoietic

stem cell responses to an inflammatory niche environment.

Makoto Otsu. The 2nd Joint Global COE Symposium of the IMSUT & RCAST Global COE, The Univ of Tokyo and Chiba Univ Global COE. 2013, Tokyo.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

新規造血幹細胞増幅法の開発

研究分担者 岩間 厚志

所属 千葉大学大学院医学研究院

研究要旨

臍帯血造血幹細胞の増幅に有効と考えられる低分子化合物 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その有効性を確認した。化合物の合成展開による最適化を推進中である。MISK303 の作用標的分子は未だ同定されておらず、今後検証が必要である。

A. 研究目的

本研究では臍帯血造血幹細胞を用いた再生医療の改良を目的とする。造血幹細胞の増幅が可能となれば臍帯血を用いた造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であり、また適応の拡大につながるものと期待している。

B. 研究方法

分担者は、臍帯血造血幹細胞の体外増幅に効果のある化合物を複数同定してきた。これらの化合物を臨床応用につながるために、本研究においては以下の点に重点を置いて研究を行う。①合成展開による化合物の最適化とその評価、②培養系ならびに免疫不全マウスへの移植を用いた化合物による造血幹細胞増幅率の評価、③最適化した化合物による造血幹細胞増幅法の標準プロトコルの作製。これらの研究を通して、低分子化合物を用いた造血幹細胞増幅法を確立し、前臨床研究の終了を目指す。

C. 研究結果

以前のスクリーニングから得られた臍帯

血造血幹細胞の増幅に有効と考えられる低分子化合物 MISK303 の造血幹細胞に対する活性を評価した。無血清培養条件でサイトカインとして SCF と TPO を加えて7日間培養したところ、MISK303 添加群において特に CD34+造血前駆細胞の増加は認められなかったが、CD34+CD38-造血幹細胞は未添加群の約2倍に増加することが確認された。また、大型のコロニーを形成する細胞も約2倍に増加していた。次に、上記の培養条件で2週間培養した細胞を免疫不全マウスに移植した。移植細胞数を限外希釈して MISK303 による造血幹細胞の増幅活性を評価したところ、機能的な造血幹細胞が約3倍に増加していることが確認された。

D. 考察

以上の結果から、新規点分子化合物 MISK303 は体外培養の系において造血幹細胞を増幅する活性が確認された。本化合物は未だ合成展開による化合物の最適化が終了しておらず、現在も合成展開産物の活性を MISK303 と比較検討中である。今後

さらに効果のある化合物が得られる可能性が期待される。上半期までには合成展開を終了し、化合物の最適化を終了したい。また、MISK303の作用標的分子は未だ同定されておらず、この点も検証が必要である。

E. 結論

臍帯血造血幹細胞の増幅に有効と考えられる低分子化合物 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その有効性を確認した。現在は、合成展開による化合物の最適化を推進中である。上半期までには合成展開による化合物の最適化を終了し、最適化した化合物による造血幹細胞増幅法の標準プロトコールの作製の準備に移行したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nishino T, Osawa M, and **Iwama A**. New approaches to expand hematopoietic stem and progenitor cells. **Expert Opin Biol Ther** 12, 743-756, 2012.

Nakamura S, Oshima M, Yuan J, Saraya A, Miyagi S, Konuma T, Yamazaki S, Osawa M, Nakauchi H, Koseki H, and **Iwama A**. Bmi1 confers resistance to oxidative stress on hematopoietic stem cells. **PLoS ONE** 7, e36209, 2012.

Nakajima-Takagi Y, Osawa M, Oshima M, Takagi H, Miyagi S, Endoh M, Endo TA, Takayama N, Eto K, Toyoda T, Koseki H, Nakauchi H, and **Iwama A**. Role of SOX17 in hematopoietic development from human embryonic stem cells. **Blood** 121, 447-458,

2013.

2. 学会発表

岩間 厚志 (2012) 「ヒストン修飾による造血幹細胞の機能制御」シンポジウム「幹細胞の転写制御、エピジェネティック制御」第33回日本炎症・再生医学会 7月5日6日 (福岡)

Iwama A. (2012) Role of the polycomb group proteins in the maintenance of hematopoietic stem cells and restriction of tumor development, 41st Annual Scientific Meeting of the ISEH-Society for Hematology and Stem Cells, August 23-26, 2012 (Amsterdam, Netherland).

Oshima M, Nakamura S, Saraya A, Miyagi S, Koseki H, **Iwama A**. (2012) Bmi1 confers resistance to oxidative stress on hematopoietic stem cells. ISSCR the 10th Annual Meeting. June13-16 (Yokohama, Japan) (Poster)

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

実臨床応用に向けたウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞療法の開発に関する研究

研究分担者 森尾友宏

所属 東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野

研究要旨

ウイルス感染症に対する化学療法の発展は目覚ましいものがあるものの、ウイルス感染症の罹患率・死亡率の高い高齢担癌患者や免疫不全患者では化学療法剤の有効性が乏しい場合が多い。化学療法に依存する現行の感染症治療では、このような免疫学的再構築が不十分な状態での長期投与による耐性や再発、薬剤毒性などが問題となっている。一方で病原体特異的な細胞傷害性リンパ球 (CTL) を用いた細胞療法はその安全性と有効性が報告されており、難治性ウイルス感染症の治療予後は向上することが期待される。しかしこれらの CTL 療法における最大の問題点は CTL 作成にウイルスベクターや遺伝子導入を必要とし、また臨床で必要な量まで増幅するまで 10~12 週間の期間が必要であるということである。(Blood. 115(13): 2695-2703, 2010) 本研究では将来的な臨床応用を見据えて、免疫低下患者において予後に大きく影響する 3 種類の病原体 (EB ウイルス (EBV)、サイトメガロウイルス (CMV)、アデノウイルス (AdV)) を同時に認識し攻撃する CTL をウイルスベクターや遺伝子導入なしで、約 10 日という短時間で作成する方法の開発を目指す。

A. 研究目的

ウイルス感染症に対する化学療法に代わる治療として、ウイルス特異的 CTL を用いた細胞療法は、これまで主に造血幹細胞移植患者を対象に国外を中心に開発が進められている (Cytotherapy. 12(6): 743-749, 2010, Expert Opin Biol Ther. 10(3): 337-351, 2010, Blood. 106(13): 4397-4406, 2005)。特に米国ペイラー医科大学遺伝子細胞治療センターでは、EBV、CMV、AdV に対する CTL を用いた臨床試験を主導し、その安全性とウイルス感染症の予防と治療における有効性を示している (Nature Med. 12(10): 1160-1166, 2006, Blood. 114: 4283-4292,

2009)。さらに、ウイルス特異的 CTL を輸注された 73 例の HLA 非適合例を含む 153 例のレシピエントにおいて、実際の臨床試験では重症の移植片対宿主病の発症や再燃は認めていない、との報告もあり、ウイルス特異的 CTL を用いた養子免疫療法の安全性も世界的な共通認識となりつつある (Blood. 116(22): 4700-4702)。また最近では、治療不応の EBV、CMV、AdV 感染症を対象とし、移植ドナーからのみならず、健常人から予め作成しておいたウイルス抗原特異的 CTL を、HLA が一部一致した患者に投与する米国での臨床試験においてその有効性と安全性が報告されつつある

(Most Closely HLA Matched Allogeneic Virus Specific Cytotoxic T-Lymphocytes (CTL) (CHALLAH) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00711035)。本研究では、免疫低下患者において予後に大きく影響する3種の病原体(EBV、CMV、AdV)を対象に、これらを同時に認識し攻撃するCTLを、臨床応用を見据えた場合に規制対応がしやすいペプチド刺激法を用いて、短時間で作成する方法の開発を目指す。

B. 研究方法

米国ベイラー医科大学遺伝子細胞治療センターと連携をとり、同センターの報告したEBV、CMV、AdV、ヒトヘルペスウイルス(HHV)-6、BKウイルス(BKV)、RSウイルス(RSV)、インフルエンザの7種のウイルスに対する特異的CTLの迅速培養法(Mol Ther. 20(8): 1622-32, 2012)を検証し導入する。各ウイルスの免疫原性のある抗原の合成ペプチドを用いて末梢血単核細胞を刺激し、T細胞の生存と増殖を促進するサイトカイン(IL-4,IL-7)を加えた培養液で約10日間培養し、CTLを作成する。さらにこのCTLの抗原特異性や細胞傷害活性などの機能解析を行う。

C. 研究結果

本方法により約10日間という短期間で3ウイルス特異的CTLが作成可能であった。ウイルス抗原刺激後培養細胞の総細胞数はPBMCから約3-5倍増加し、そのうちのウイルス抗原特異的IFN γ 産生細胞は約2log増加した。抗原刺激後培養細胞の表面マーカーを解析したところCD3陽性細胞優位かつCD4陽性、CD8陽性両分画が誘導され、

メモリー及び活性化マーカー陽性細胞が優位であった。これらの抗原特異性をエリスポットと細胞内サイトカイン染色で調べたところCD4、CD8陽性細胞共に、全てのウイルス抗原特異的にIFN γ を産生した。また、これらの細胞は合成ペプチド刺激した標的細胞に対して細胞傷害活性を示した。

D. 考察

多種類ウイルス抗原の合成ペプチドmixtureを用いて抗原刺激とし、さらにサイトカイン(IL4+IL7)を加えることで、簡便、かつ迅速に多ウイルス特異的CTLの生成が可能であった。この技術によりウイルスベクターや遺伝子導入を使わずに、短期間でCTL療法の準備が可能である。

今後はHHV-6、BKV、RSV、インフルエンザを加えた7ウイルスへの展開を試みると共に、細胞の増幅、HLA拘束性やアロ反応について検証を進める予定である。

E. 結論

本方法により複数病原体すべてに特異的なCTLを簡便に、かつ迅速に生成することが可能であった。GMPグレードのペプチドやサイトカインを用いることですぐに臨床応用が可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

報告すべき健康被害、健康危険情報なし。

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 藤田由利子、宮坂あかね、落合 央、

Ann M Leen、長村文孝、高橋 聡、
森尾友宏：ペプチドパルスによる
複数ウイルス特異的 T 細胞の効率
的調整、第 35 回日本造血細胞移植
学会総会ポスター発表、金沢、2013
年 3 月 8 日

2. 藤田由利子、宮坂あかね、落合 央、
Ann M Leen、長村文孝、高橋 聡、
森尾友宏：実臨床応用に向けたウ
イルス特異的細胞傷害性 T 細胞療
法の開発、第 4 回造血器腫瘍免疫
療法研究会学術集会、金沢、2012
年 8 月 18 日

3. 森 尾 友 宏：Multivirus specific
cytotoxic T-cells for post-transplant
virus infection.、第 54 回日本小児
血液・がん学会学術集会(シンポ
ジウム)、横浜、2012 年 11 月 30 日
-12 月 2 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

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
に関する研究

研究分担者 服部 浩一
所属 東京大学 医科学研究所

研究要旨

臍帯血移植の合併症の一つである移植片対宿主病(GVHD)は、移植患者の quality of life と生命予後に直結する難治疾患群であり、その病態解明と治療法の開発は、幹細胞移植成立上の最重要課題に挙げられている。研究者らは、これまでの研究で GVHD の発症と臓器障害に関与する多くの炎症性サイトカインのプロセッシングが、生体内のマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の活性化に依存しており、今年度の研究では、膜型 MMP の活性化そしてプラスミノゲンアクチベータ抑制因子阻害剤の投与が、サイトカイン分泌を促進することを明らかにした。また、これらを基礎として、薬剤によるプラスミ活性調節による急性 GVHD の病態制御の可能性を示唆し、治療法の基礎研究を展開した。

A. 研究目的

本研究では、GVHD 病態における線溶系因子群の機能解析とこれを基礎とした新規分子療法の開発を目的とする。

B. 研究方法

1. C57BL/6 マウスの脾細胞を (C57BL/6/BALB/c)F1 へと輸注し、急性 GVHD のモデルマウスを作製する。ここに線溶系阻害剤 YO-2 を連日投与する群とその溶媒投与群を作製し、血液、脾臓、骨髄等の病理組織標本の作製とその免疫特殊染色、各種組織細胞表面マーカーの発現、血中の各種 GVHD 関連サイトカイン濃度、MMP、線溶系酵素活性等を精査し、急性 GVHD の病態における線溶系の機能解析、また線溶系を標的とした GVHD の分子療法の有効性を探る。
2. 各種幹細胞移植後で急性 GVHD と診断

された患者について、経時的に血中の一般検査所見、各種サイトカイン濃度、MMP、線溶系酵素活性、血液・組織中の各種組織細胞表面マーカーの発現等を精査し、急性 GVHD の重症度、臨床所見と線溶系との関連性を明らかにする。

3. 膜型 MMP(MT1-MMP)遺伝子欠損マウスの末梢血、骨髄及び脾臓細胞の絶対数、構成、さらに各種コロニー形成細胞数等を算定、さらに血中及び骨髄細胞中のストローマ由来のサイトカイン、造血因子濃度、発現レベルの測定等を通じて、MT1-MMPを起点としたMMPの相互活性化機構の存在と、炎症性サイトカイン産生分泌における機能解析及び造血機構において果す役割を明らかにする。
4. 各種生理学的ストレスの存在下、あるいは造血幹細胞の移植モデルマウスについて、プラスミノゲンアクチベータ抑制

因子阻害剤を投与により、造血系細胞の生着、造血回復促進あるいは、各種生体組織再構築における線溶系因子群の機能解析を進める。

C. 研究結果

今年度の研究で、研究代表者らは、急性GVHD患者の血液中において、発症初期からその病勢に応じて、血液凝固・線溶系の亢進が認められ、これに伴って、GVHDの病態形成に関与する各種生体分子の細胞外ドメイン分泌を制御するMMPの活性化とTNF- α 、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。さらに代表者らは、F1ハイブリッドのマウスモデルにおける急性及び慢性GVHDの誘導に成功し、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MMP阻害剤、加えてMMP活性を上流から制御する線溶系因子プラスミンの活性阻害剤の投与により、GVHDによって形成される各種臓器中の組織病変、脾臓、末梢血中のリンパ球構成、症状・重症度が、有意に改善することを示した。

研究代表者らは、別の実験系において、マウス生体における虚血壊死組織の再生におけるプラスミノゲンアクチベータ抑制因子阻害剤の有効性を確認し、この際、造血系細胞の分化増殖及び末梢組織中への動員が促進されることを報告した。

また研究者らは、今年度の研究で、膜型MMP(MT1-MMP)遺伝子欠損マウスの造血機構における発現型を解析し、末梢血中の汎血球減少、骨髓細胞数の減少を明らかに

し、これが骨髓ストローマから供給されるケモカインあるいはサイトカインの発現及び産生減少に基づく造血系細胞の成熟障害によること、さらにこれらの生体因子の産生が、MT1-MMPの遺伝子発現レベルで調節されていること等を明らかにした。

D. 考察

急性GVHDの病態において、血液凝固・線溶系因子の動態がMMP活性、炎症性サイトカイン分泌を通じ、その重症度や病勢に深く関与していることが示唆された。またプラスミン阻害剤による線溶系活性の抑制は、MMP活性を起点とした生体の組織傷害機構を制御する可能性を有しており、新しいタイプの抗炎症、免疫制御療法としての期待も担っている。MMP阻害剤は、欧米での臨床治験で明らかとなったその深刻な副作用から、臨床応用の道が事実上閉ざされた状況になっており、本研究は、これに代わる新たな分子標的薬開発の基礎研究としても重要な役割を果たすものと考えている。

また今年度の研究成果は、造血回復促進、組織再生機構における線溶系、MMPに代表される各種プロテアーゼ活性の重要性を改めて示唆しており、これらの活性化に伴った組織再生促進療法の可能性を示唆するものと考えられる。

E. 結論

血液凝固・線溶系因子の活性は、急性GVHD病態の形成に関与しており、プラスミン阻害剤による線溶系の活性抑制は、GVHDの新たな治療法として期待出来る。またこれらの各種プロテアーゼの活性は、造血器、血管をはじめとする組織再生起点

として機能しており、これらの活性調節による新しい組織再生促進療法の開発も期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Chiemi Nishida, Kaori Kusubata, Yoshihiko Tashiro, Ismael Gritli, Aki Sato, Makiko Ohki-Koizumi, Yohei Morita, Makoto Nagano, Takeharu Sakamoto, Naohiko Koshikawa, Takahiro Kuchimaru, Shinae Kizaka-Kondoh, Motoharu Seiki, Hiromitsu Nakauchi, Beate Heissig, and Koichi Hattori. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemo-/cytokine gene transcription within niche cells. *Blood*.119(23)5405-5416. 2012
2. Yoshihiko Tashiro, Chiemi Nishida, Kaori Sato-Kusubata, Makiko Ohki-Koizumi, Makoto Ishihara, Aki Sato, Ismael Gritli, Hiromitsu Komiyama, Yayoi Sato, Yuichi Tomiki, Hirokazu Sakamoto, Takashi Dan, Toshio Miyata, Ko Okumura, Hiromitsu Nakauchi, Beate Heissig, and Koichi Hattori: Inhibition of PAI-1 induces neutrophil-driven neoangiogenesis and promotes tissue regeneration via production of angiocrine factors in mice. *Blood*.119(26) 6382-6393. 2012
3. Okaji Y, Tashiro Y, Gritli I, Nishida

C, Sato A, Ueno Y, Del Canto Gonzalez S, Ohki-Koizumi M, Akiyama H, Nakauchi H, Heissig B, *Hattori K: Plasminogen

deficiency attenuates post-natal erythropoiesis in male C57BL/6 mice through decreased activity of the LH-testosterone axis. *Exp Hematol*, Vol 40,143-154,2012

4. Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Gritli I, Rosenkvist J, Koizumi M, Yamamoto R, Yagita H, Okumura K, Nishikori M, Wanaka K, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Heissig B, Hattori K: Plasmin inhibitor reduces T-cell lymphoid tumor growth by suppressing matrix metalloproteinase-9-dependent CD11b⁺/F4/80⁺ myeloid cell recruitment. *Leukemia*, 26.332-339.2012

2.学会発表

1. Chiemi Nishida, Kaori Sato-Kusubata, Yoshihiko Tashiro, Ismael Gritli, Aki Sato, Makiko Ohki-Koizumi, Yohei Morita, Makoto Nagano, Takeharu Sakamoto, Motoharu Seiki, Hiromitsu Nakauchi, Beate Heissig, Koichi Hattori. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemo-/cytokine gene transcription within niche cells, 第54回アメリカ血液学会, Georgia World Congress Center Atlanta.2012.12.9
2. Chiemi Nishida, Kaori Sato-Kusubata, Yoshihiko Tashiro, Ismael Gritli, Aki Sato,

- Makiko Ohki-Koizumi, Yohei Morita,
Makoto Nagano, Takeharu Sakamoto
Motoharu Seiki, Hiromitsu Nakauchi,
Beate Heissig, Koichi Hattori: MT1-MMP
REGULATES HEMATOPOIESIS
THROUGH HIF-MEDIATED
CHEMO-/CYTOKINE RELEASE FROM
THE BONE MARROW NICHE, 第 10 回
国際幹細胞学会, パシフィコ横浜、横
浜市、2012.6.16 ポスター
3. Sato-KusubataKaori, Oki-KoizumiM
makiko, HeissigBeate, HattoriKoichi:
F-2214-Expansion of Mesenchymal
Stem Cells Within The Murine Bone
Marrow Niche Requires Activation
of The Fibrinolytic Pathway. 第 10 回
国際幹細胞学会, パシフィコ横浜、横
浜市、2012.6. 16
 4. Chiemi Nishida, Kaori
Sato-Kusubata, Yoshihiko Tashiro,
Ismael Gritli, Aki Sato, Makiko
Ohki-Koizumi, Yohei Morita, Makoto
Nagano, Takeharu Sakamoto,
Motoharu Seiki, Hiromitsu Nakauchi,
Beate Heissig, Koichi Hattori,
MT1-MMP plays a critical role in
hematopoiesis by regulating
HIF-mediated cytokine gene
transcription, 第 74 回日本血液学会,
京都国際会館、京都市、2012.10.20
 5. Aki Sato, Chiemi Nishida, Ismael Gritli,
Kaori Sato-Kusubata, Hideo Yagita, Ko
Okumura, Yuko Tsuda, Yoshio Okada,
Satoshi Takahashi, Arinobu Tojo,
Hiromitsu Nakauchi, Beate Heissig,
Koichi Hattori: A plasmin inhibitor
prevents cytokine mediated inflammatory
disease, 第 74 回日本血液学会、京都国際
会館、京都市、2012.10.20,
 6. Chiemi Nishida, Kaori Sato-Kusubata,
Yoshihiko Tashiro, Ismael Gritli, Aki Sato,
Makiko Ohki-Koizumi, Yohei Morita,
Makoto Nagano, Takeharu Sakamoto,
Motoharu Seiki, Hiromitsu Nakauchi,
Beate Heissig, Koichi Hattori, MT1-MMP
REGULATES HEMATOPOIESIS
THROUGH HIF-MEDIATED
CHEMO-/CYTOKINE RELEASE FROM
THE BONE MARROW NICHE, 第 12 回
東京大学生命科学シンポジウム, 東京大
学、東京都 2012.6.30 ポスター
 7. 楠畑かおり、小泉摩希子、Heissig Beate、
服部浩一: Expansion of mesenchymal
stem cells within the murine bone marrow
niche requires activation of the fibrinolytic
pathway 第 12 回東京大学生命科学シン
ポジウム, 東京大学、東京都 2012.6.30 ポ
スター
 8. 西田知恵美、楠畑かおり、田代良彦、清
木元治、中内啓光、Beate Heissig、服部浩
一: 生体内造血機構における MT1-MMP
の機能解析. 第 11 回日本再生医療学会,
パシフィコ横浜、横浜市 2012.6.14 口演
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

臍帯血バンクの将来構想に関する研究

研究分担者 高梨美乃子

所属 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

研究要旨

本邦の非血縁者間造血細胞移植の48%が臍帯血移植であった(2011年)。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、現在の臍帯血バンクの課題を整理する。近年3バンクが活動を停止し、2012年9月には初めて造血幹細胞移植のための法律が制定公布され、本邦の臍帯血バンクを巡る状況は大きな転換期を迎えている。品質管理においては海外の情報を収集しつつ議論する必要がある。

A. 研究目的

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、現在の臍帯血バンクの課題を整理する。

B. 研究方法

以下の論点について情報を収集した:(1) 臍帯血バンクの規模、(2) 臍帯血バンクの組織、(3) 臍帯血バンクの集約と採取協力施設の広域化、(4) 臍帯血採取施設への支援、(5) 臍帯血の品質管理、(6) 国際化。

C. 研究結果

(1) 本邦は世界の他地域に比べて HLA 型が偏っており、約 2000 本保存で HLA-A, B, DR 座 4/6 適合の臍帯血が約 100%の症例で得られ、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、約 300,000 本保存で 6/6 適合の臍帯血が約 87%の症例で得られると計算された。同時に、本邦の臍帯血移植患者は大多数が成人である。(2) 臍帯血バンク活動自体は利潤を生む構造にはなっておらず、事業継続上の課題があり近年に 3 カ所の臍帯血バンクが事業を停止

するに至った。母体組織が事業の位置づけを明確にすれば、責任体制等が充実する。

(3) 臍帯血バンクは比較的人口密度の高い都市圏に位置し、臍帯血採取施設は全国に 100 程しかない。活動を停止した神奈川臍帯血バンクおよび宮城臍帯血バンクの採取施設は日本赤十字社関東甲信越さい帯血バンクへと引き継がれたが、効率と採取施設拡大のバランスについての評価を継続して行う必要がある。(4) 全国に約 100 カ所の採取協力施設しかなく、数万人の妊婦さんを対象とする協力推進のための広報を大規模に行う事はできない状況がある。上記(1)のために保存細胞数基準を上げると、採取現場のモチベーション維持はより困難になると推測される。(5) 本邦の公的臍帯血バンクは、長年にわたり凍結臍帯血検体を配布して多施設にて同一検査項目の結果をまとめてきた。多項目自動血球分析装置の配備、CD34 陽性細胞算定法の統一 (ISCT/ISHAGE 法)、コロニーアッセイ培地の統一などに加え、施設数の減少もあり、本邦の検査結果はかなり安定してきたと考えられる。今年度の多施設検定でも CV 値は許容で

きる結果であった。(6) 米国は輸入する臍帯血の製造バンクは国際的な認証を得ているもの、という条件を課した。これまでのところ国際的な(欧米の)認証制度を活用するかについての議論はされていない。

D. 考察

(1) 成人男性に使用可能な細胞数の臍帯血を最低 2,000、できれば 10,000 を公開できる、というのが第一目標である。小児については、多少細胞数が低くても保存公開し、HLA 5/6 適合以上を目標としてバンクサイズを考える必要がある。(2) 2012 年度より診療報酬から臍帯血バンクへ支払われる費用が見直されているので、事業運営の継続性については今後の再評価が必要である。「造血幹細胞適合検索サービス」は発展させる事により非血縁者間移植を希望する人への single point of access となる可能性がある。(3) 提供者の裾野の拡大は臍帯血バンクの課題であるが、採取施設の拡大は搬送体制によって制限されている。時間、搬送費用、広域化の意義についての議論が必要であろう。(4) 採取協力施設の活性化のためには広報活動が必須である。採血推進活動を大きく転換する必要がある。(5) 品質には組織の責任体制、機器管理、衛生管理など多くの要素が含まれる。新たな法整備のもとでは、minimum requirement を設定し、それを将来よりよいものにしていく必要がある。(6) 現状の管理基準には、本邦独自のものもあり、将来の臍帯血の国際的な流通にあたっては障害となる可能性もある。

E. 結論

2012 年 9 月には初めて造血幹細胞移植のための法律が制定公布され、本邦の臍帯血

バンクを巡る状況は大きな転換期を迎えている。品質管理においては海外の情報を収集しつつ議論する事が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Eichler H, Schrezenmeier H, Schallmoser K, Strunk D, Nystedt J, Kaartinen T, Korhonen M, Fleury-Cappellesso S, Sensebé L, Bönig H, Rebullà P, Giordano R, Lecchi L, Takanashi M, Watt SM, Austin EB, Guttridge M, McLaughlin LS, Panzer S, Reesink HW. Donor selection and release criteria of cellular therapy products. Vox Sang. 2013;104(1):67-91.

2). Takanashi M, Odajima T, Aota S, Sudoh M, Yamaga Y, Ono Y, Yoshinaga K, Motoji T, Matsuzaki K, Satake M, Sugimori H, Nakajima K. Risk factor analysis of vasovagal reaction from blood donation. Transfus Apher Sci. 2012 Dec;47(3):319-25

3) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. Blood. 2012 ;119(9):2141-8.

2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

臨床試験の遂行、および臍帯血・骨髄バンクの連携関係の構築に関する研究

研究分担者 宮村 耕一

所属 名古屋第一赤十字病院 血液内科

研究要旨

臍帯血移植は本邦において HLA 適合同胞ドナーのいない患者における同種造血幹細胞移植ソースとして近年急速に普及し非血縁者間骨髄移植をしのぐ勢いである。これは東大医科学研究所の骨髄破壊的前処置によるすぐれた成績およびわが国のレジストリーデータの後方視的解析により急性白血病では骨髄と臍帯血は同等の成績であったことが背景となっている。しかし、その両者は移植片の性質、供給方法が全く異なり、これらの科学的な比較は困難である。そこで我々は、移植をすると決断してから一定の時期までに骨髄移植ドナーが見つかった場合は骨髄移植を、見つからない場合臍帯血移植を行うことにする臨床研究を計画し進行中である。

A. 研究目的

「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」と現状の問題点を明らかにする

倫委員会に報告され、試験継続可、プロトコール修正不要との判断されたことを確認した。

B. 研究方法

非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植との前方視的な比較を行った。

D. 考察

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に関する研究(第Ⅱ相試験)の仮登録症例中、本登録して臍帯血移植を実施することができた症例は25%と少なかった。しかしながら、本登録できなかった症例の約半数が非血縁者間骨髄移植を実施しており、無作為化比較試験ではないが、今後、HLA 一致血縁ドナーがいない場合の代替ドナーとしての臍帯血の位置付けを明らかにすることができると考えている。症例登録の進捗状況は予定のペースよりも遅れており、試験参加施設を増やすなどの努力が必要である。

C. 研究結果

「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」を検討するために、全国 34 施設が参加して臨床第Ⅱ相試験を実施している。予定本登録症例数 60 例で、2013 年 2 月末で仮登録 172 例、本登録 43 例である。登録期間は、2012 年 12 月 31 日までを予定し、現在症例登録を継続している。モニタリング検討会(2012 年 12 月 1 日開催)を行い、効果安全性評

E. 結論

「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」に関する研究（第Ⅱ相試験）を完遂させ、HLA 一致血縁ドナーに代わる幹細胞ソースとしての臍帯血の位置づけを明らかにする。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Recipient PTPN22 -1123 C/C Genotype Predicts Acute Graft-versus-Host Disease after HLA Fully Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;
2. 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;
3. Ihira M, Enomoto Y, Kawamura Y, Nakai H, Sugata K, Asano Y, Tsuzuki M, Emi N, Goto T, Miyamura K, Matsumoto K, Kato K, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T.

Development of quantitative RT-PCR assays for detection of three classes of HHV-6B gene transcripts. *J Med Virol* 2012; 84: 1388-95.

4. 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;
5. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplant* 2012;
6. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M, Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci* 2012; 103: 1688-94.
7. 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.

8. Yamada-Fujiwara M, Miyamura K, Fujiwara T, Tohmiya Y, Endo K, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Ito M, Harigae H. Diagnosis of intestinal graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 31-7.

9. Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol* 2012; 95: 409-19.

10. 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* 2012; 47: 387-94.

11. 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 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012; 119: 2409-16.

12. Minami Y, Abe A, Minami M, Kitamura K, Hiraga J, Mizuno S, Yamamoto K, Sawa M, Inagaki Y, Miyamura K, Naoe T. Retention of CD34(+) CML stem/progenitor cells during imatinib treatment and rapid decline after treatment with second-generation BCR-ABL inhibitors. *Leukemia* 2012;

13. Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 550-6.

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, Kochi 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 for refractory 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

第 74 回日本血液学会学術集会 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

臍帯血移植後の血球貪食症候群に関する研究

研究分担者 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 山本久史 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科・医員

研究要旨

造血幹細胞移植後の血球貪食症候群(HPS)は生着不全および遅延に関与する重要な合併症である。移植後 HPS の病態を検証する事を目的とし、当院で施行した Fludarabine を用いた前処置で移植を実施した臍帯血移植 351 例を後方視的に解析した。本研究では、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。また、MMF追加によるGVHD予防法の強化により、重症型PIRおよびHPSの発症頻度は低下し、好中球生着率が改善する可能性が示された。

A. 研究目的

造血幹細胞移植後早期の血球貪食症候群(HPS)は、比較的稀な合併症としてこれまで少数例の報告に限られていた。しかし臍帯血移植やHLAミスマッチ移植など移植療法が多様化する中で、移植後の重要な合併症として認識されるようになってきた。以前、我々は当院における臍帯血ミニ移植の系において、HPSが119例中20例(17.6%)と高頻度に発症し、生着不全・遅延の原因となっていることを報告した。また、臍帯血移植後早期(移植後9日目前後)に特有の生着前免疫反応(PIR)が比較的高頻度に発症することを報告した。これら一連の移植後早期の免疫反応は、Post-transplant cytokine storm syndromeとして認識されつつあるが、その詳細な病態およびPIRとHPSの関連性は不明である。本研究の目的は、PIRとHPSの関連性およびGVHD予防法

の強化がそれら移植後早期の免疫反応に与える影響については生着不全との関連を検証することである。

B. 研究方法

当院で施行した Fludarabine を用いた前処置で実施した臍帯血移植 351 例を後方視的に解析した。GVHD 予防法は、351 例中 115 例において Tacrolimus(TAC)、196 例において TAC + mycophenolate mofetil(MMF)であった。TAC 群および TAC+MMF 群の 2 群に分けて解析を進めた。本研究は当院の医学研究倫理審査委員会の承認のもと実施した。

C. 研究結果

TAC 群 155 例中 24 例で HPS の発症が見られた。累積発症率は 15.5%で、発症中央日は移植後 18.5(12-28)日であった。HPS 発症群では HPS 非発症群と比べ、有意に好中球

生着率が低かった (29.2% vs 80.2%, $P < 0.01$)。HPS 発症群における骨髓キメリズム検査では、検査施行例 22 例中 20 例 (90.9%) でドナー型キメリズムを呈していた。TAC 群における PIR および重症型 PIR の累積発症率は 56.5%、15.3%であった。HPS 24 例中 17 例 (70.8%) で先行する PIR を発症し、内 12 例 (50%) は重症型 PIR であった。時間依存性解析において、先行する重症型 PIR は HPS 発症のリスク因子と抽出された (HR 11.28 (4.968-25.62) $P < 0.01$)。多変量解析では、重症型 PIR に加え、輸注 CD34+細胞数 ($< 0.8 \times 10^5 / \text{kg}$) および GVH 方向の HLA2 抗原不一致が HPS 発症のリスク因子と同定された。TAC+MMF 群においては、TAC 群と比較し、有意に HPS 発症率が低下していた (4.6% vs 15.5% $P < 0.01$)。また PIR、特に重症型 PIR の発症率が低下していた (PIR: 48.5% vs 56.5% $P = 0.04$, 重症型 PIR: 2.8% vs 15.3% $P < 0.01$)。TAC+MMF 群における好中球生着率は、TAC 群と比し、高い傾向を示した (83.7% vs 72.3% $P = 0.07$)。

D. 考察

本研究では、重症型の PIR および GVH 方向の 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 発症の主病態であり、臍帯血移植後の生着不全の大きな要因となっていることが示唆された。また、MMF 追加による GVHD 予防法の強化により、重症型 PIR および HPS の発症頻度は低下し、好中球生着率が改善する可能性が示された。

E. 結論

重症の同種免疫応答が HPS 発症の主病態

である事が示された。

F. 研究発表

論文発表

1. Matsuno N, Yamamoto H, Taniguchi S et al. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. Br J Haematol.160:255-8, 2013

学会発表

1. Yamamoto H, Taniguchi S. Immune reaction early after cord blood transplantation. Asian Cord Blood Transplantation Symposium in Kyoto. 2012/10/21
2. Yamamoto H, Taniguchi S et al. No impact of donor non-specific anti-HLA antibodies on cord blood transplantation outcomes. EBMT. 2012/04/04
3. 山本久史、谷口修一他。 臍帯血ミニ移植後早期の血球貪食症候群。日本造血幹細胞移植学会。2013年3月9日 金沢

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし