

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 移植医療研究分野)  
分担研究報告書

**非血縁者間骨髄移植における新たなドナー選択アルゴリズムについての研究**

研究分担者 一戸辰夫 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野 教授  
研究協力者 大島久美 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野 講師  
骨髄移植推進財団 HLA 委員会

**研究要旨:**成人非血縁者をドナーとする造血幹細胞移植においては、HLA アリルの適合性のみならず、ABO 適合性、ドナーの年齢、ドナーとレシピエントの性差など HLA 以外の因子が移植後の成績に影響を与えている可能性が示唆されている。しかし、現在わが国で用いられているドナー選択アルゴリズムでは HLA 以外の因子に関する評価と HLA に関する評価の重みが著しく異なるため、優先されるドナーの選択順位を適切に評価できていない可能性がある。そこで、本研究ではわが国における非血縁者間造血幹細胞移植の成績のさらなる向上のため、ドナー選択時に評価する HLA 適合性以外の因子が移植成績に与える影響を明らかにするとともに、それぞれの因子の影響の大きさの重みづけを HLA 適合度と比較し、再評価することを計画した。

**A. 研究の背景と目的**

わが国における非血縁者間骨髄移植の実施件数は 2013 年末までに 16,000 件を超え、その成績は着実に向上しているが、依然として移植片対宿主病 (GVHD) に代表される免疫学的合併症の克服が大きな課題とされている。最近の研究により、このような免疫学的合併症の発症には、ドナーとレシピエントの間における HLA の適合性に加え、ABO 血液型や性別の不一致等も関与し得ることが報告されているが、それらのドナー選択アルゴリズムにおける位置づけは十分に明らかにされていない。一方、HLA のアリルレベルでの適合性評価法や GVHD 予防法の進歩により、一部の

HLA 不適合の影響は克服可能となっており、比較的アリル適合性の良い移植の場合には、HLA 以外の因子の重み付けが大きくなってきている可能性も想定される。

そこで、本研究においては、現在、わが国の骨髄バンクにおいてドナーの選択時に用いられている、ドナーの年齢・体重、ABO 血液型、性の不一致等が HLA アリルの不適合と比較して、どの程度の重みをもって移植成績に影響を与うるかについて、急性白血病などの比較的均一な疾患群を対象として検討することを目的とする。

**B. 研究方法**

**2000 年から 2011 年までの間に、**骨髄移植推進財団を介して非血縁者間骨髄移植が行われた造血器疾患の患者を対象として、

ドナー年齢、ドナーとレシピエントの性別の組み合わせ、ドナーとレシピエントの血液型の組み合わせ、ドナーとレシピエントの体重差が、移植成績に及ぼす影響を検討する。解析の対象は、急性白血病（急性骨髄性白血病または急性リンパ性白血病）、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、再生不良性貧血に対して行われた初回移植に限定するものとし、ドナー年齢、ドナーとレシピエントの性別の組み合わせ、ドナーとレシピエントの血液型の組み合わせ、ドナーとレシピエントの体重差が、全生存率とともに、急性移植片対宿主病（GVHD）、慢性GVHDの発症、移植関連死亡または再発に及ぼす影響に関して、単変量および多変量解析を行って検討する。また、それぞれの因子同士の交絡に関しての詳細な検討を行う。最終的に、全生存に及ぼす影響の大きさに基づき、これらの因子の重み付け（スコアリング）を行った上で、ドナー選択のための新たなアルゴリズムを策定する。

#### C. 研究結果

#### D. 考察

#### E. 結論

本研究の実施のため、現在、日本造血細胞移植学会が設置する造血細胞移植登録一元管理委員会にデータ利用申請の準備中であり、承認を受け次第、次年度中には解析を終了する予定である。

#### F. 健康危険情報

特記すべき内容はない。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Koichi Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. Impact of a single HLA allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol.* 161:566-577, 2013.

Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, Iwato K, Kanamori H, Murata M, Sakura T, Imamura M, Adachi S, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H; PRCA Collaborative Study Group. Efficacy and long-term outcome of treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19:1026-32, 2013.

小島裕人、一戸辰夫：第16回国際組織適合性ワークショップの報告。日本組織適合性学会誌 MHC. 20:57-61, 2013.

#### 学会発表

Ichinohe T. The expanding role of long-term fetal/maternal microchimerism in allogeneic hematopoietic cellular therapy. Symposium on chimerism, Graz, Austria, May 30, 2013.

#### H. 知的財産権の出願状況

該当なし