

血縁者間ドナー・レシピエントの DNA バンク設立のための調査に関する研究

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

研究要旨

本邦には非血縁者移植における患者、ドナーの DNA バンクはあるが、血縁者間移植においては、その実態は不明である。SNP 研究だけでなく、全ゲノム解析などにおいて、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と考えられる。今回の調査で少なくとも全国 10 施設で造血幹細胞移植ドナー・レシピエントの 690 ペアの検体が保存されていることがわかった。保存時の説明と同意方法や保存方法は施設により違っており、今後も継続的な議論が必要であると考えられる。

A. 研究目的

非血縁者移植における患者、ドナーの DNA バンクは約 9000 検体、臍帯血では約 1300 の検体が利用可能である。しかし血縁者間移植においては、各施設で保存していると考えられるが、その実態は不明である。SNP 研究だけでなく、全ゲノム解析などにおいて、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と考えられる。

存をしているでしょうか。

はい 11
 いいえ 30

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)

B. 研究方法

保存の有無、保存の形態、検体数などについて、調査のための簡単なアンケートを施行し、日本の現状について明らかにする。平成 23 年に同種造血幹細胞移植を 20 例以上施行している施設を中心に 47 施設にアンケートを送付した。12月26日までに 41 施設から回答を得た。

細胞 8
 DMSO 6
 ペレット 1
 セルライン化 0
 セルバンカー 1

核酸 6
 DNA 6
 RNA 0

C. 研究結果

質問 1 貴施設において血縁者間移植において、研究に用いることの同意が得られたドナー・レシピエントの細胞、DNA の保

重複あり

D. 考察

今回の施設を限定したプレリミナリーな調査の結果、少なくとも全国10施設で造血幹細胞移植ドナー・レシピエントの690ペアの検体が保存されていることがわかった。保存時の説明と同意については、施設により違っていた。多数例での網羅的遺伝子解析を行うための基盤を作るためには、継続的な議論が必要であると考えられる。

E. 結論

本邦には非血縁者移植（骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血）における患者、ドナーのDNAバンクはあるが、血縁者間移植においては不明であるため今回のその実態調査を行ったところ、少なくとも全国10施設で造血幹細胞移植ドナー・レシピエントの690ペアの検体が保存されていることがわかった。これらバックグラウンドの少ない血縁ペアの検体はSNP研究だけでなく、全ゲノム解析などにおいて、重要な情報をもたらすと考えられる。今回の調査で保存時の説明と同意については、施設により違っていた。多数例での網羅的遺伝子解析を行うための基盤を作るためには、継続的な議論が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y,

Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer* 2013; **119**(18): 3326-33.

2. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer J* 2013; **3**: e164.

3. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, Masauzi N. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(11): 1389-94.

4. 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. 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; **24**(6): 1594-602.
5. Nakata K, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S. The recipient CXCL10 + 1642C>G variation predicts survival outcomes after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation. *Clin Immunol* 2013; **146**(2): 104-11.
6. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, Taniguchi S, Kakihana K, Ogawa H, Miyamura K, Eto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(10): 1317-23.
7. Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2013; **88**(6): 477-84.
8. Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol* 2013; **98**(2): 206-13.
9. Miyamura K. [Increasing options of stem cell sources]. *Rinsho Ketsueki* 2013; **54**(2): 145-55.
10. 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* 2013; **48**(4): 529-36.

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, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(9): 1198-204.

12. Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A. PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. *Bone Marrow Transplant* 2013.

13. Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, Kondo Y, Nakao S, Nagafuji K, Miyamoto T, Kurokawa M, Okoshi Y, Chiba S, Ohashi Y, Takaue Y,

Taniguchi S. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol* 2013; **88**(4): 294-300.

14. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. Impact of a single human leucocyte antigen (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* 2013; **161**(4): 566-77.

15. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2013.

16. 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* 2013; **27**(2): 286-94.

17. Kanamori T, Kayukawa S, Kikuchi T, Totani H, Miyamura K, Ito M, Kataoka T. [Case report: a case of donor cell-derived diffuse large B-cell lymphoma after 24-year remission of acute myeloid leukemia followed by successful allogeneic bone marrow transplantation]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2013; **102**(3): 721-3.

18. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**(8): 1077-83.

19. 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* 2013; **48**(1): 56-62.

20. Goto T, Ikuta K, Inamoto Y, Kamoshita S, Yokohata E, Koyama D, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi N, Tsukamoto S, Ozawa Y, Sasaki K, Ito M, Kohgo Y, Miyamura K. Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol* 2013; **97**(1): 125-34.

21. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Koderia Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S. 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* 2013; **19**(2): 240-6.

2. 学会発表

1 .脳実質内に多発性腫瘍を形成して再燃した多発性骨髄種の1例
渡壁 恭子、鴨下 園子、川島 直実、横畠 絵美、小山 大輔、金光 奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一、

第2回日本血液学会東海地方会 名古屋市
2013年4月

2. 同種造血幹細胞移植後の晩期再発に関する検討：晩期合併症とQOL Working Group による後方視的研究

山下 卓也、桑原 英幸、大橋 一輝、内田 直之、福田 隆浩、宮村 耕一、森 慎一郎、加藤 剛二、田中 淳司、足立 壮一、熱田 由子

第36回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

3. 非血縁者間骨髄移植におけるHLA不適合方向が移植成績に及ぼす影響

－ JSHCT HLAワーキンググループによる後方視的解析

諫田 淳也、前田 嘉信、大橋 一輝、福田 隆浩、宮村 耕一、森 慎一郎、森島 泰雄、熱田 由子、神田 善伸

第36回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

4. 血縁者間同種移植においてGVH方向のallele不適合はGVHDのリスク因子となる

藤 重夫、諫田 淳也、池亀 和博、森島 聡子、宮本 敏浩、日高 道弘、

久保 恒明、宮村 耕一、足立 壮一、一戸 辰夫、熱田 由子、神田 善伸

第36回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

5. 同種臍帯血移植におけるCMV 再活性化に対しHLA 不一致が及ぼす影響

横山 寿行、加藤 俊一、近藤 英生、前田 嘉信、佐治 博夫、西田 徹也、

諫田 淳也、内田 直之、藤原実名美、宮村 耕一、片山 義雄、高橋 聡、

長村登紀子、加藤 剛二、熱田 由子、神田 善伸

第36回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

6. 非血縁者間骨髄移植における高リスクアレル不適合(HR-MM)の影響の再検討

神田 善伸、諫田 淳也、熱田 由子、藤 重夫、前田 嘉信、一戸 辰夫、

高梨美乃子、大橋 一輝、福田 隆浩、宮村 耕一、森 毅彦、澤田 明久、

森 慎一郎

第36回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

7. 再生不良性貧血における疾患感受性HLAアレルと生着不全との関係

山崎 宏人、森 毅彦、康 秀男、大西 康、賀古 真一、宮村 耕一、

小澤 幸泰、内田 直之、大橋 一輝、佐尾 浩、坂巻 壽、森島 泰雄、加藤 剛二、鈴木 律朗、中尾 眞二

第36回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

8. 同種造血細胞移植Day100以降の肺炎球菌感染症の特徴と予後

冲中 敬二、井上 明威、高野久仁子、藤 重夫、田島 絹子、内田 直之、

垣花 和、小川 啓恭、宮村 耕一、坂巻 壽、矢部 普正、森島 泰雄、

加藤 剛二、鈴木 律朗、福田 隆浩

第36回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

9. HLA-DR 血清一座ミスマッチ非血縁ドナーからの移植成績

倉橋 信悟、加賀谷裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、川島 直実、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水奈緒子、小澤 幸泰、宮村 耕二
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

10. 同種造血幹細胞移植後における鉄過剰症の自然経過の検討

鴨下 園子、後藤 辰徳、加藤 実穂、加賀屋裕介、川島 直実、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕二
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

11. 同種造血幹細胞移植患者とその他血液疾患患者におけるL-AMB の安全性の比較検討

向山 直樹、池田 義明、加藤 実穂、加賀谷裕介、川島 直実、鴨下 園子、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水奈緒子、倉橋 信悟、小澤 幸泰、宮村 耕一、野田 幸裕、森 一博
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

12. 同種造血幹細胞移植患者に対する運動療法の効果

中村 和司、高木 寛人、松永 佑哉、中山 靖唯、早川 勝、上田美寿代、横畠 絵美、加藤 実穂、加賀谷祐介、川島 直美、鴨下 園子、渡壁 恭子、

清水奈緒子、倉橋 信悟、洪 淑貴、井上 英則、小澤 幸康、宮村 耕一

第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

13. 同種造血幹細胞移植における膝伸展筋力低下に影響を及ぼす因子の検討

高木 寛人、中村 和司、松永 佑哉、中山 靖唯、早川 勝、上田美寿代、横畠 絵美、加藤 実穂、加賀谷祐介、川島 直美、鴨下 園子、渡壁 恭子、清水奈緒子、倉橋 信悟、洪 淑貴、井上 英則、小澤 幸康、宮村 耕一
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

14. 当院における高齢者同種造血幹細胞移植成績の検討

川島 直実、加藤 実穂、加賀谷裕介、鴨下 園子、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水奈緒子、宮村 耕一
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3

15. 同種造血幹細胞移植後のびまん性肺胞出血に対し、ステロイドパルス療法を施行し救命に成功した1例

加賀谷裕介、加藤 実穂、鴨下 園子、川島 直実、渡壁 恭子、横畠 絵美、清水奈緒子、宮村 耕一
第 36 回日本造血細胞移植学会総会 沖縄
2014.3