

- organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013 ;48(10):1317-23.
9. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 ;19(8):1197-203.
 10. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 ;19(8):1183-9.
 11. 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.
 12. 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 for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 ;19(7):1026-32.
 13. 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.
 14. Nakasone H, Kanda J, Yano S, Atsuta Y, Ago H, Fukuda T, Kakihana K, Adachi T, Yujiri T, Taniguchi S, Taguchi J, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Mori T, Murata M; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int.* 2013 ;26(6):631-9.
 15. 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.
 16. Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JMDP). Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics.* 2013 ;65(6):417-27.

17. 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.
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. 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; 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 ;24(6):1594-602.
20. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y; 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. *Haematologica*. 2013 ;98(5):814-22.
- H. 知的財産権の取得状況
なし

表 HLA アリル適合度の年代別解析 (JMDP を介した非血縁者間移植)

移植年代(年)	G1::GVH方向1座不適合 R1::HVG方向1座不適合 0: 適合					Total	不適合移植の割合
	G1	M1	M2	R1	o		
HLA-A							
1993-2000	35症例	379	31	38	2,049	2,532	19(%)
2001-2005	42	300	18	58	3,033	3,451	12
2006-2010	14	127	8	22	2,722	2,893	6
HLA-B							
1993-2000	7	202	7	15	2,301	2,532	11
2001-2005	5	192	2	16	3,236	3,451	6
2006-2010	7	59	2	9	2,816	2,893	7
HLA-C							
1993-2000	77	642	76	72	1,665	2,532	34
2001-2005	93	842	103	78	2,335	3,451	32
2006-2010	94	616	71	74	2,038	2,893	30
HLA-DRB1							
1993-2000	28	487	48	32	1,937	2,532	23
2001-2005	56	797	56	48	2,494	3,451	28
2006-2010	46	763	28	63	1,993	2,893	31

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

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題名：非血縁者間臍帯血移植の移植データ管理と一元化

分担研究者：長村登紀子 東京大学医科学研究所 附属病院・講師

研究協力者：加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児科・第三小児科部長

研究要旨

さい帯血移植データの収集の効率化と質の向上を図ることを目的として、TRUMP が導入され、全国の移植データ収集の共有化(一元化)が図られた。2010年より開始された TRUMP データを用いたさい帯血移植 100 日報告の報告方法は移植施設に周知され、電子ファイルでのデータ提出が徹底できた。また 2012 年 8 月より未提出に対して自動督促状を FAX にて送信するシステムを稼働し始め、提出率も飛躍的に改善した。また、さい帯血 ID やバンク名の間違いによりさい帯血バンクへのデータ不達は 2013 年度に入り、毎月 10% 程度となり提出手順もほぼ周知された。2013 年度に回収した本登録データ(2012 年 12 月末までの移植報告)では、臍帯血移植報告は 9,766 件あった。うち 646 件はバンク名、370 件はさい帯血 ID の間違い・未入力があり、データクリーニングの過程で臍帯血バンク側が持つデータとの照合上の障害となっている。一方、バンク側の要因として臍帯血バンクごとのさい帯血 ID および患者 ID の付与方法の違いがあるが、2010 年秋より開始された全臍帯血バンクでの統一症例番号は、本登録での ID 照合の補助として非常に有用であった。

今年度試験運用中の TRUMP2 でのオンライン登録が実施せれるようになれば、上記 ID 問題は急速に解消されるものと期待される。

A. 研究目的

さい帯血移植データの収集の効率化と質の向上を図ることを目的として、日本造血細胞移植学会(JSHCT)が中心となって TRUMP が導入され、移植施設、JSHCT、日本さい帯血バンクネットワーク(JCBBN)各バンクが移植データを共有化(一元化)が図られた。本研究では、移植データの効率的収集の検討とクリーニングを行うことにより、質の高い移植データを移植施設や関連研究に提供し、かつさい帯血の品質管理や安全性の確保と医療への反映に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

施設にて TRUMP に入力した移植成績データは JSHCT データセンター経由で JCBBN 事務局に送付される。送付された移植データを JCBBN 事務局より、

web 経由で各バンクへ送付した。各バンクはバンク内 TRUMP へデータを取り込んでバンクのデータベースとする。

さい帯血バンク名およびさい帯血 ID が間違っている場合は web での照合ができないため、仮受領として当該バンクが移植施設に修正依頼をする。

また、年次本登録として学会データセンターに回収された移植データのうち、特にさい帯血付随データについて、さい帯血バンク側の保有する臍帯血データを抽出し本登録データと照合しながらクリーニングを行った。これら処理後のデータをデータセンターと共有し、データセンター経由で移植データ解析者/ワーキンググループに配布される予定である。

(倫理面への配慮)

さい帯血移植データに関しては、さい帯血バンク内にて符号化して連結可能匿名化され、患者データに関しても移植施設内で同様に符号化し連結可能匿名化さ

れている。さい帯血データの提示および移植データの報告に関してはさい帯血バンクおよび移植施設において同意書を取得し対応している。

C. 結果およびD 考察

臍帯血移植が2013年8月に1万件を突破し、年間臍帯血移植数も1,000件を超えるようになった。

100日報告の提出方法に関しては、移植病院に周知され、電子ファイルでのデータ提出が徹底でき、紙面での提出はなくなった。提出率に関しても、2013年度は督促FAX送付されるようになり、毎月70件以上の報告が得られるようになった。JCBBN事務局から各バンクにデータを送付する段階でエラーや失敗例も10%以下となり、移植医にほん一元化移植データ登録が周知されてきた。エラーや失敗の原因も、2012年から2013年度にかけてさい帯血バンク名や統廃合がありバンク名称が変更になったための混乱が主たる原因である。

2013年度の本登録(2012年12月末移植分まで)に関しては、9,766件中646件はバンク名、370件はさい帯血IDの間違い・未入力(図3)だったが、多くはJCBBN側の持つデータ(症例番号+移植施設+移植日等)との照合が可能であったが、10件は照合不能例が残った。なお、照合できた症例についても年齢(=生年月日)や性別が異なる例が多く、同一症例ではないかと疑われる症例を認めた。

これまで個々のさい帯血バンクにおいて臍帯血IDの付与方法が異なっており、この点が移植施設でのさい帯血IDの認識間違いにつながる大きな要因の一つであったが、既に凍結保存された臍帯血に対しては、新たにラベルを貼付するのは困難である。2012年、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の成立を受け、さい帯血バンク間の技術、品質等の統一化が検討されている。その一環として、さい帯血番号の付与方法の統一化も進んでおり、将来的には画一的なIDの付与されていくものと期待される。

E. 結論

本研究期間において、JCBBNの移植データの回収方法、管理に関してJSHCTデータセンターと基本的データの共有ができ、一元化できる体制が整ってきた。今後、TRUMP2でのオンライン登録が実施されるようになれば、上記照合問題は急速に解消されるものと期待される。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表:

1. 論文発表
1. He H. Nagamura-Inoue T., Tsunoda H., Yuzawa M., Yamamoto Y., Yorozu P., Agata H., Tojo A. Stage-Specific Embryonic Antigen 4 in Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells is not a marker for proliferation and multipotency. *Tissue Engineering.*, 2013 (in press)
2. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T., Morishima Y, Sakamaki H, Kodaera Y; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation., Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol.* 25,435-41.,2014
3. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T., Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* 49, 355-60,2014
4. 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.* 49,228-35,2014
5. Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T., Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H, Tanaka J. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working

- Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013 (in press)
6. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical Factors Predicting the Response of Acute Graft-versus-Host Disease to Corticosteroid Therapy: An Analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 19,1183-9, 2013
 7. 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*. 48, 1198-22, 2013
 8. Nakasone H, Kanda J, Yano S, Atsuta Y, Ago H, Fukuda T, Kakihana K, Adachi T, Yujiri T, Taniguchi S, Taguchi J, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Mori T, Murata M A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Transpl Int*. 26, 631-9, 2013
 9. 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*. 88,144-6, 2013
 10. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 98,814-22, 2013.
 11. Sakabe S, Takano R, Nagamura-Inoue T, Yamashita N, Nidom CA, Quynh Le MT, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y. Differences in Cytokine Production in Human Macrophages and in Virulence in Mice Are Attributable to the Acidic Polymerase Protein of Highly Pathogenic Influenza A Virus Subtype H5N1. *J Infect Dis*. 207:262-71, 2013
2. 学会発表
 1. 何海萍, 長村登紀子, 角田肇, 東條有伸ら. SSEA4 is not a marker for proliferation and pluripotency in Wharton's Jelly-derived MSCs, 臍帯由来間葉系幹細胞における SSEA4 発現の意義について, 第75日本血液学会学術集会総会(北海道) 2013/10/11
 2. 長村登紀子, 内丸薫、高橋聡、大井淳、加藤せい子、河北敏郎、大野伸広、湯地晃一郎、東條有伸, 当院における輸血後鉄過剰症診療の現状 Current Clinical Practice in Post-transfusion Iron Overload in IMSUT Hospital, 第75日本血液学会学術集会総会(北海道) 2013/10/12
 3. 長村登紀子、岸野光司、上村知恵, 造血細胞移植に必要な細胞処理・検査に関する技術講習会; こんな時どうする? Q and A テクニカルセミナー第61回日本輸血・細胞治療学会(横浜)2013/5/16
 4. 長村登紀子、何海萍、東條有伸. 臍帯由来間葉系幹細胞の分離とその応用について 第34回日本炎症・再生医学会(京都) 2013/7/2
 5. Nagamura-Inoue T, Yamamoto Y, Kobayashi S, Yuzawa M, He H, Tsunoda H, and Tojo A. Impact of mTOR inhibitor, Everolimus on inducible regulatory T cells Derived from Cord Blood, International Society of Cellular Therapy (ISCT) Annual meeting, New Zealand,

2013

6. Tanosaki R, Okuyama Y, Iseki T, Handa M., Kino S., Kumazawa T, Yoshida S, Haraguchi K, Schimizu N, Sakai S, Watanabe N, Uemura T, Ikuta K, Kawahara Y, Muroi K, Nagamura-Inoue T, Takanashi M, for the HPC Study Group, the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy (JSTMCT), ASH meeting, New Orleans 2013/12/7
7. H. Itonaga, M. Iwanaga, K. Aoki, J. Aoki, K. Ishiyama, T. Kobayashi¹, T. Sakura¹, T. Fukuda, T. Yujiri¹, M. Hirokawa, Y. Morishima, Nagamura-Inoue T, Y. Atsuta, T. Ishikawa, Y. Miyazaki Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia, New Orleans, 2013/12/7
8. Nagamura-Inoue T, Yamamoto Y, Kobayashi S, Yuzawa M, He H, Tsunoda H, and Tojo A. Impact of mTOR inhibitor, Everolimus on inducible regulatory T cells Derived from Cord Blood, International Society of Cellular Therapy (ISCT) Annual meeting, New Zealand, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

分担研究報告書

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題：HLAの不適合と造血幹細胞移植研究のための研究データベースの構築と解析

研究分担者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授

研究要旨

HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連について明らかにするために、造血細胞移植登録一元管理委員会「HLAと移植成績」ワーキンググループ(HLA-WG)責任者として、日本造血細胞移植学会(JSHCT)一元化データベースを用いた解析を推進している。昨年度に立案された15件に加えて平成25年度は6件の新たな研究テーマについて研究を進め、多数の学会発表が行われ、これまでに5本の論文が国際専門誌に掲載が決定している。データクリーニング用のRおよびStataのスク립トは最新のデータベースに対応するように修正を加えた上で造血細胞移植学会のホームページで公開しており、全WGで利用することが出来る。これらのツールを活用して、今後はさらに多くの研究が発展していくことが期待できる。

A. 研究目的

HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連について明らかにするために、研究分担者は造血細胞移植登録一元管理委員会「HLAと移植成績」ワーキンググループ(HLA-WG)責任者として、日本造血細胞移植学会(JSHCT)一元化データベースを用いた解析を推進する。また、今後の効率的なデータ解析のためのシステムの構築も並行して行う。

B. 研究方法

昨年度に引き続き、HLA-WGメンバーに「HLAと移植成績」に関する研究テーマを公募し、一元管理委員会に申請を行い、研究を推進している。また、HLAに関連する重要なデータの欠損や誤入力に対応する統計解析スク립トについて、今年度のデータベースにあわせて改変を行った。

C. 研究結果

現時点で以下の21件の研究が立案され、いずれも一元管理委員会の承認を得ている。今年度も各研究の解析が進行し、HLA-WG内で活発な議論が行われている。国内外の学会での発表に加えて、既に17-3、17-8、17-12、17-13、17-14は英文論文が国際専門誌に掲載された。

17-1	GVHDが生じるとGVL効果があるのは事実か? : 血縁、非血縁ドナーからの造血幹細胞移植におけるHLA座適合度別解析
17-2	アジア・太平洋地区におけるHLAを基盤にした人種別同種移植免疫反応の比較解析
17-3	非血縁者間骨髄移植における年代別のアレル不適合の影響
17-4	非血縁者間臍帯血移植(UCBT)におけるHLA不一致度と感染症発症頻度
17-5	非血縁者間骨髄移植(UBMT)におけるHLA抗原(血清型)不一致移植成績
17-6	Reduced intensity conditioningを用いた非血縁者間骨髄移植におけるHLA不一致の影響
17-7	HLA適合血縁者間移植とHLA適合非血縁者間移植におけるHLAハプロタイプ、HLA型に基づく移植免疫反応の解析
17-8	KIRリガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討
17-9	造血幹細胞移植におけるHLA型・HLAハプロタイプ型と感染症発症頻度
17-10	複数回造血細胞移植実施時におけるHLA適合性の検討
17-11	T細胞除去を用いないHLA不一致親子間移植においてレシピエントとドナーとの血縁関係が移植成績に与える影響の検討
17-12	非血縁者間臍帯血移植におけるHLA不適合度と移植成績
17-13	非血縁者間臍帯血移植におけるGVH方向HLA不適合あるいはHVG方向HLA不適合が移植成績に及ぼす影響
17-14	非血縁者間骨髄移植における年代別の高リスクアレル不適合の

影響
17-15 第一寛解期急性白血病に対する同種移植における、ドナー選択に関する臨床決断分析—GVH 方向 HLA 一抗原不適合血縁者と HLA8/8 アリル適合非血縁者の比較
17-16 HLA 血清型 6/6 適合の血縁同胞とその他血縁者間移植の比較
17-17 臨床決断分析を用いた AML 第 1 寛解期における UBMT と UCBT の比較
17-18 臨床決断分析を用いた ALL 第 1 寛解期における UBMT と UCBT の比較
17-19 骨髄・末梢血幹細胞移植における GVH 方向 HLA 不適合あるいは HVG 方向 HLA 不適合が移植成績に及ぼす影響
17-20 血縁者間同種移植における 1 抗原型不適合と 1 allele 型不適合の比較
17-21 レシピエント HLA-C が、ドナー CTL と NK 細胞にとって、一致であるか不一致であるかの違いが、同種移植成績に及ぼしている影響

HLA データの欠損、誤入力に関しては統計ソフト Stata および R のスクリプトを日本造血細胞移植学会のホームページ上に公開している。

D. 考察

HLA-WG の第二年度の活動は順調に進行している。

E. 結論

HLA-WG の研究によって HLA と移植成績に関する新たな知見が蓄積されるのみならず、今後のデータベースの効率的な活用のための基盤が構築されることが期待される。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S; for the HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.: Changes in the clinical impact of high-risk HLA allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow

transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 (in press)

2. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013 ;19:247-254.
3. Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZ" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*. 2013 ;48:452-458.
4. Atsuta Y, Kanda J, Kanda Y et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcome after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013 ;98:814-822
5. 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.
6. 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 ;29;3:e164.

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

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

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題：代替ドナー・幹細胞研究のため研究データベースの構築と解析

研究分担者 宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科

研究要旨

13 課題が申請され 11 課題が承認された。承認された 11 課題の研究進捗状況は、論文出版 2、投稿中 1、論文作成中 4、解析中 4 であった。ソース別 WG の研究テーマは他の WG と重なることが多く困難もあったが、積極的に提案することで、海外も含め進めることができた。移植を推進する旨の法律もでき、社会が必要なデータを出していくことが本 WG の務めであり、WG メンバー全員の力を引き出していくことが求められる。

A. 研究目的

ワーキンググループ 18. ドナー別（血縁・非血縁）・移植細胞ソース別（骨髄・末梢血・さい帯血）による移植成績」（以下ソース別 WG）が開始されてから 3 年間経過し、13 の研究課題が提出された。しかし解析中が 4 課題あるなど、進捗はよくない。さらに新たな申請課題は少ない。これらの状況を整理し、問題点本 WG の成果と問題点を明らかにし、今後の活動に結び付ける。

B. 研究方法

13 課題の進捗状況を研究者に報告してもらうとともに、WG 打ち合わせ、メーリングリストでの討議などで明らかになった問題点を整理し、その解決法について考察する。

C. 研究結果

合わせて 13 課題が申請され 11 課題が承認された。承認されなかった 2 課題は、他の WG との関係が明確にならなかつたり、二次調査が必要であったことが原因であった。

現在解析に時間がかかっている課題が 4 つあるが、この原因として膨大なデータの扱い方に慣れていないことがあり、サポート体制の構築などにより、今年度末には学会申請に至る見込みである。

今後の本 WG の方向性について、議論された。ソース別 WG のテーマは他の WG と関係する研究テ

ーマが多く、共同研究とするかどうかの線引きが難しく、他の WG との交渉がうまくできず一部の研究は中止に追い込まれた。一方海外（CIBMTR）や他の WG との共同研究を成立することもできた。また海外との共同研究から相手側の研究体制・著者規定が本邦と大きく違うことがわかるとともに、どうしても相手のペースで進むことが課題として挙げられた。今後は他の WG との共同研究について積極的に提案していくことが必要であるとの認識が確認された。またドナーおよびソース別の移植成績の解析は、将来の本邦のドナープール、臍帯血バンクの必要数など、移植医療成績に必要な情報を提供するため、この観点からの研究の必要性も確認された。

D. 考察

本ワーキンググループはすべての疾患WG と縦糸で、すべての合併症WG と横糸で関係している。このためWG単独での研究を計画するのが困難であり、その研究申請は少ない。一方3つ以上の疾患をまとめて生存率をエンドポイントとした解析する場合は単独の研究として認められ、非血縁者間における臍帯血と骨髄の比較が高齢者、成人、小児で進められてきた。また血縁における骨髄と末梢血幹細胞の比較も研究され本邦においては海外と異なり末梢血幹細胞ソースからの移植の成績は不良であるということを確認した。

また初年度に開始された「年齢、体重、性別、疾患別にみたドナー別・ソース別の造血細胞移植実施状況と成績比較」は、本邦における適切なドナーソースの供給体制において必要な情報をもたらした。さらに「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（移植推進法）」にあるドナーリクルートの方向性を出して行くための大変な重要な解析であり、本研究を細分化したもののうちドナー年齢による移植成績の解析が進み、性別、体重別の解析の申請が待たれる。これと同様な研究である「ABO血液型不適合が同種移植成績に与える影響-移植細胞ソースによる違い」もすでに解析結果が公開されている。

本ワーキンググループで行うべき解析の一つが人種によるドナーソースによる移植成績の解析である。日本と欧米における小児白血病領域における臍帯血移植の成績、再生不良性貧血に対する骨髄移植の成績、急性白血病における骨髄・末梢血幹細胞の移植成績の違いなどの解析は、本邦の特徴である遺伝学的同一性を背景とした本邦の良好な移植成績への新たな解釈を与える可能性がある。

「移植推進法」により国民に対してわかりやすい情報の発信が求められることになり、適切な移植ソースの選択についてより詳細な解析が必要となる。すでに「非血縁者間臍帯血移植とGVH方向1抗原以内不適合血縁者間移植の移植成績の比較」の研究が論文化されたが、今後も「臍帯血」と「DR血清1座不適合非血縁骨髄」の比較など、患者のみならず医療者も知りたい情報を、ソース別WGと、HLAWGの両ワーキンググループで解析を進めていくことが期待される。

E. 結論

11 課題について研究が開始され、2 課題において論文が発表された。進捗が遅い原因と解決策が議論され、今後研究が進む見込みである。今後の方向性についても会議で議論された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Horowitz MM, Inagaki J, Kanda J, Kato K, Koh K, Zhang MJ, Eapen M; Donor/Source Working Group and

GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Graft-versus-host disease and survival after cord blood transplantation for acute leukemia: a comparison of the Japanese versus Caucasian population. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014 (in press)

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Miyamura K. [Increasing options of stem cell sources]. *Rinsho Ketsueki* 2013; 54(2): 145-55.
 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. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kadera 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、横島絵美、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 沖中 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 耕一 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 耕一 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 1、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、
嶋下 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題：Graft-versus-host disease 研究のための研究データベース構築と解析

研究分担者 村田 誠 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師

研究要旨

日本造血細胞移植学会が管理する TRUMP データベースを用いて、我が国の急性 GVHD に対するステロイド治療の成績を解析、報告した際、急性 GVHD に関する TRUMP 調査項目の一部を変更する必要があるとの認識を持った。そこで査読者から要求された様々な変数やその定義について、TRUMP 調査項目に存在するか否か、あるいは十分な定義がなされているか否かを確認した。その結果、1) GVHD 治療の開始日および開始時の重症度に関する項目、2) GVHD 治療の転帰（評価）と評価日に関する項目、3) 一次治療の内容に関する項目、4) GVHD の grade に関する項目について、追加・変更が望ましいことが明らかとなった。以上の結果は正確かつ有用性の高いデータベースの構築にとって重要な検討課題であると考え、当研究班の研究代表者および日本造血細胞移植学会データセンターに報告、変更の提案を行った。

A. 研究目的

最近、日本造血細胞移植学会が管理する TRUMP データベースを用いて、我が国の急性 GVHD に対するステロイド治療の成績について解析し、報告した (Murata M, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19: 1183-9, 2013)。Grade II 以上の急性 GVHD を発症した 3,436 例におけるステロイド一次治療の有効率は 63.7% であり、また臍帯血移植ではその他の細胞源を用いた移植と比べて有効率が有意に高いことが確認された。ステロイド一次治療が無効だった患者は、有効だった患者と比べて非再発死亡率が 2.5 倍高くなり、生存率が 0.6 倍へ低下することも明らかになった。

しかしながら、この研究結果を論文投稿した際に、急性 GVHD に関する TRUMP 調査項目の一部を変更する必要があるとの認識を持ち、以下の検討を行った。

B. 研究方法

上記研究成果を論文投稿した際に、査読者から要求された様々な変数やその定義について、TRUMP 調査項目に存在するか否か、あるいは十分な定義がなされているか否かを確認した。

C. 研究結果

・GVHD 治療の開始日および開始時の重症度に関する項目

現行の TRUMP 調査項目には存在しないため、新設が必要。

・GVHD 治療の転帰（評価）と評価日に関する項目

現行では「自然消退/治療にて軽快/不変または進行」から 1 つ選択するが、定義が曖昧で且つその評価を行った日も不明。そこで、1) 一次治療開始 28 日後、2) 二次治療開始日、3) 死亡日のうち最も早い日を評価日とし、皮膚・肝・腸の stage と全身 grade を評価して入力するよう変更が必要。

・一次治療の内容に関する項目

現行では PSL/mPSL の投与量が不明なため、その規定が必要。また、その他の選択肢についても整理（統廃合）が望ましい。

・GVHD の grade の入力

現行では移植施設で手入力しているが、stage との矛盾もみられる。そこで、stage を入力することで自動計算・表示されるようシステムの変更が望ましい。

D. 考察

以上の結果は、正確かつ有用性の高いデータベースの構築にとって重要な検討課題であると考え、当研究班の研究代表者および日本造血細胞移植学会データセンターに報告、変更の提案を行った。

E. 結論

信頼性がより高く、解析がより容易な、データベースを構築する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 ;19(8): 1183-9.
2. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.*(in pree)
3. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2014 ;28(2): 426-8.

2. 学会発表

1. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K,

Ogawa H, Fukuda T, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Transplantation for primary myelofibrosis using bone marrow, peripheral blood and umbilical cord blood: a retrospective analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, in London, UK. April 7-10, 2013.

2. Watanabe K, Terakura S, Goto T, Hanajiri R, Imahashi N, Shimada K, Nishida T, Tomita A, Murata M, Naoe T. Anti-CD20 chimeric antigen receptor transduced T cells can recognize very low antigen expression: determination of the lower threshold required to activate the CAR-T cells. The 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, in New Orleans, Louisiana. December 7-10, 2013.

3. Hanajiri R, Murata M, Sugimoto K, Murase M, Ohashi H, Goto T, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Nishida T, Naoe T. Cord blood allograft rejection mediated by coordinated donor-specific cellular and humoral immune process. The 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, in New Orleans, Louisiana. December 7-10, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

分担研究課題 晩期合併症と **quality of life** 研究のための
研究データベース構築と解析

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 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
黒澤 彩子 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

研究要旨

造血幹細胞移植件数の増加と移植成績の向上により、長期生存患者の数が増加している。これにより疾患が治癒したかどうか、あるいは生存しているかどうかのみではなく、患者が生活の質 (**quality of life, QOL**) に障害があるような合併症なく社会生活を送れているかどうか、ということを含めて移植医療の評価を行う必要が出てきた。本研究では、造血幹細胞移植後長期生存患者における晩期合併症および **QOL** の研究を、日本造血細胞移植学会が中心となり実施している造血細胞移植登録一元管理プログラム (**TRUMP**) を用いた全国調査データベースを用いた解析、あるいは横断的・前向き観察研究を含めた研究計画を、日本造血細胞移植学会の晩期合併症と **QOL** ワーキンググループの活動を中心に行うことをその目的とした。**TRUMP** データベースには、晩期合併症に関する項目が極めて少なく、発症日付などの時間情報もない。造血幹細胞移植後性腺・性機能障害に関する調査項目の **TRUMP** への追加を 2011 年度に実施し、現 **TRUMP** 項目を用いた後方視的観察研究の研究計画を固定し、研究を開始した。また、造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における **QOL** を横断的に調査する研究計画を固定し研究を 2013 年に開始した。

A. 研究目的

本邦では近年年間約 4,500 件の造血幹細胞移植 (約 1,500 件の自家移植、約 3,000 件の同種移植) が行われている。このうち、約 50% が長期生存者と想定すると、現在約 25,000 人の造血幹細胞移植後長期生存患者が存在し、年々増加している。造血幹細胞移植は、1970 年代から本邦でも開始され、その目的は主に血液悪性疾患の根治である。移植件数の増加と、移植成績の向上により、先に述べた通り長期生存患者の数が増加している。これにより、疾患が治癒したかどうか、あるいは生存しているかどうか、のみではなく、患者が生活の質 (**quality of life, QOL**) に障害があるような合併症なく、社会生活を送れているかどうか、ということを含めて移植医療の評価を行う必要が出てきた。本研究では、造血幹

細胞移植後長期生存患者における晩期合併症および **QOL** の研究を、日本造血細胞移植学会が中心となり実施している造血細胞移植登録一元管理プログラム (**TRUMP**) を用いた全国調査データベースを用いた解析、あるいは横断的・前向き観察研究を含めた研究計画を、日本造血細胞移植学会の晩期合併症と **QOL** ワーキンググループの活動を中心に行うことをその目的とした。

B. 研究方法

B-1. TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究

現 **TRUMP** データベースでは、晩期合併症に関する項目が極めて少なく、発症日付などの時間情報もない。我々は、登録施設の負担も考慮し、移植後の

性腺機能障害、移植後の月経回復日付、ホルモン補充療法の有無と開始日、性機能障害に関する項目を2011年度に実施した。また、TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究としては、以下の研究を遂行中であり、2件の学会発表を行った。死因情報の入力情報が自由記載欄への記入を含め煩雑であるため、約10名による死因情報確認作業を実施した。

●同種造血幹細胞移植における晩期死亡と死因の解析

●自家造血幹細胞移植における晩期死亡と死因の解析

B-2. 移植後長期生存者の quality of life (QOL)に関する研究

造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者におけるQOLを横断的に調査する研究を計画し、2013年より登録を開始した。

C. 研究結果

C-1. TRUMP データベースを用いた後方視的観察研究

後方視的観察研究は研究計画が固定し、解析を行っている。学会発表を行った。

C-2. 移植後長期生存者の quality of life (QOL)に関する研究

以下の概要での横断的観察研究計画書を作成し、2013年に登録を開始した。2013年10月末現在での登録数は、成人プロトコルでは600症例を超え、小児プロトコルでは約200症例であり、順調に進行している。

【研究目的】

本邦でHSCTを受けた移植後長期生存患者のQOLに関する横断的調査を実施し、関連する要因を明らかにすることで、移植後患者のQOLの向上を目的とする。特に関連する要因として、移植後患者のQOLと、移植幹細胞ソース・ドナーや移植前処置、あるいは移植後年数や移植後の合併症が移植後生存者のQOLに与える影響を明らかにする。また、社会復帰状況とQOLとの関係の検討も行う。

【対象】

参加希望施設において、1995年-2009年に造血器疾患のために、同種造血幹細胞移植を受け、その報

告が日本造血細胞移植学会 / 骨髄移植推進財団 / 日本さい帯血バンクネットワークになされている患者を対象とする。成人プロトコルでは、移植後年齢20歳以上、調査時時点で移植後2年以上非再発生存している患者で、文書により同意を得た患者とする。

【研究方法】

患者に対する調査 (SF-36、FACT-BMT、Visual scale、および社会復帰・婚姻状況の調査票) と移植医に対する調査 (調査時点における慢性GVHD評価、生存状況) を実施する。

【評価項目】

QOLに関する下記の検討を実施する。

- ・ドナー種類・移植種類が移植後QOLに与える影響
- ・移植前治療強度、移植前全身放射線照射が移植後QOLに与える影響
- ・移植後年数とQOL、社会復帰、婚姻状況、性腺機能回復状況
- ・移植後社会復帰とQOL (慢性GVHDの影響も含めて)
- ・移植後性腺機能回復とQOL (慢性GVHDの影響も含めて)

D. 考察

晩期合併症とQOLワーキンググループの活動は、現在あるデータベースをより本ワーキンググループのテーマに即した研究データベース化に貢献していると考えられる。本テーマのために解析が行える項目が限られているが、後方視的観察研究も順調に遂行されている。また、横断的調査研究も計画され、来年度の調査の実行に向け、準備が進んでいる。

E. 結論

晩期合併症とQOLワーキンググループの活動は順調に進んでいる。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki

- H. and Kodera Y.: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol.* 2014 ;25(2):435-41.
2. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014 ;49(3):355-60.
 3. 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.* 2014 ;49(2):228-35.
 4. 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 ;29;3:e164.
 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.* 2013;27:286-94.
 6. 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.
 7. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica.* 2013 ;98(5):814-22.
2. 学会発表
 1. Yoshiko Atsuta, Hideki Nakasone, Saiko Kurosawa, Kumi Oshima, Rika Sakai, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Satoshi Takahashi, Takehiko Mori, Yasuo Morishima, Koji Kato, Hiromasa Yabe, Hisashi Sakamaki, and Shuichi Taniguchi, for the Late Effect and Quality of Life Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Late Mortality and Causes of Death Among Long-Term Survivors After Allogeneic Stem Cell Transplantation. BMT Tandem Meetings 2013, Oral Abstracts - Session J, Late Effects/Quality of Life & Immune Reconstitution, Saturday, February 16, 2013
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表