

- Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim S, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimono T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima T, Heike Y: Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens. *Int J Hematol* 97(3): 421-426, 2013
4. Shimoji S, Kato K, Eriguchi Y, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Oda Y, Akashi K, Teshima T: Evaluating the association between histological manifestations of cord colitis syndrome with GVHD. *Bone Marrow Transplant* 48(9):1249-1252, 2013
5. Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Gondo H, Taniguchi S, Akashi K, Harada M: Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Int J Hematol* 98(2):189-196, 2013
6. 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* 98(2):206-213, 2013
7. Aoyama K, Saha A, Tolar J, Riddle MJ, Veenstra RG, Taylor PA, Blomhoff R, Panoskaltzis-Mortari A, Klebanoff CA, Socie G, Munn DH, Murphy WJ, Serody JS, Fulton L, Teshima T, Chandraratna RA, Dmitrovsky E, Guo Y, Noelle RJ, Blazar BR: Inhibiting retinoic acid signaling ameliorates graft-versus-host disease by modifying T-cell differentiation and intestinal migration. *Blood* 122(12):2125-2134, 2013
8. Eriguchi Y, Uryu H, Nakamura K, Shimoji S, Takashima S, Iwasaki H, Miyamoto T, Shimono N, Hashimoto D, Akashi K, Ayabe T, Teshima T: Reciprocal expression of enteric antimicrobial proteins in intestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(10): 1525-1529, 2013
9. Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Takase K, Henzan H, Sugio Y, Kato K, Ohno Y, Eto T, Teshima T, Akashi K: Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol* 98(4):463-471, 2013
10. Koyama M, Hashimoto D, Nagafuji K, Eto T, Ohno Y, Aoyama K, Iwasaki H, Miyamoto T, Hill GR, Akashi K, Teshima T: Expansion of donor-reactive host T cells in primary graft failure after allogeneic hematopoietic SCT following reduced-intensity conditioning. *Bone*

- Marrow Transplant 49:110-115, 2014
11. Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka KI, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, Tanimoto M: Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit experimental chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 20(2):183-191, 2014
  12. Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y, Matsushima K, Tanaka J, Imamura M, Teshima T: Bone marrow graft-versus-host disease: evaluation of its clinical impact on disrupted hematopoiesis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant online.
  13. Tsutsumi Y, Yamamoto T, Shimono J, Ohhigashi H, Teshima T: Hepatitis B virus reactivation with rituximab-containing regimen. World J Hepatol 5(11): 612-620, 2013.
  14. Nakaike T, Kato K, Oku S, Hayashi M, Kikushige Y, Kuroiwa M, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Teshima T, Ohshima K, Akashi K: Reduced-intensity conditioning followed by cord blood transplantation in a patient with refractory folliculotropic mycosis fungoides. Int J Hematol 98(4):491-495, 2013
  15. Shiratori S, Ito M, Yoneoka M, Hayasaka K, Hayase E, Iwasaki J, Sugita J, Shigematsu A, Fujimoto K, Kondo T, Shimizu C, Teshima T: Successful Engraftment in HLA-Mismatched Bone Marrow Transplantation despite the Persistence of High-Level Donor-Specific Anti-HLA-DR Antibody. Transplantation 96(5):e34-44, 2013 (letter)
  16. Hayase E, Fujimoto K, Mitsuhashi T, Hatanaka Y, Yoshida M, Takemura R, Iwasaki J, Shiratori S, Sugita J, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Matsuno Y, Teshima T: Epstein-Barr Virus-Associated Smooth Muscle Tumors After Bone Marrow Transplantation. Transplantation 97(1): e1-5, 2014 (letter).
  17. 牟田毅, 宮本敏浩, 藤崎智明, 大野裕樹, 上村智彦, 平安山知子, 加藤光次, 竹中克斗, 岩崎浩巳, 衛藤徹也, 高松泰, 豊嶋崇徳, 赤司浩一: 多発性骨髄腫患者の末梢血幹細胞採取に対する bortezomib を含む導入療法の影響. 臨床血液 54(1): 109-116, 2013
  18. 杉田純一, 豊嶋崇徳: GVHD 予防の最前線. 臨床血液 54 (2): 156-166, 2013
  19. 豊嶋崇徳: 急性および慢性 GVHD の診断とマネジメント. 血液内科 66 (3): 392-398, 2013
  20. 豊嶋崇徳: ~なぜ、今 GVHD なのか~. 血液フロンティア 23(5): 17-19, 2013
  21. 白鳥聡一, 豊嶋崇徳: 骨髄抑制時のエマージェンシー. 成人病と生活習慣病 43 (4): 533-538, 2013
  22. 豊嶋崇徳: 基礎・臨床医学融合の最前線としての造血幹細胞移植. 細胞 45 (11): 2-4, 2013
  23. 橋本大吾, 豊嶋崇徳: 血球トラフィック

ングと GVHD. 血液フロンティア 23(10): 59-70, 2013

2. 学会発表

1. Teshima T : Challenge to HLA barrier in hematopoietic stem cell transplantation.

1st Hokkaido University Hospital and Seoul National University Hospital Joint Sympojium. Seoul, Korea, 2013.12.13.

2. 豊嶋崇徳 : 造血幹細胞移植後の腸内フローラの解析 第 46 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会. 2013 年 1 月 25-26 日. 伊勢原.

3. 豊嶋崇徳 : 急性 GVHD 治療の最前線. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会. 2013 年 3 月 9 日. 金沢.

4. 豊嶋崇徳 : 血液がんの新しい治療. 第 11 回 日本検査血液学会北海道支部総会. 2013 年 5 月 25 日. 札幌.

5. 豊嶋崇徳 : 造血幹細胞移植の展望. 第 72 回 日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月 4 日. 横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

（以下、重複した内容のため省略）

研究項目：「URPBSCT 認定施設の拡充」に関する研究  
研究分担者： 田中 淳司先生

研究分担者報告書

「URPBSCT認定施設の拡充」に関する研究

研究分担者 田中 淳司

東京女子医科大学 血液内科学講座 主任教授

研究要旨

各施設には末梢血幹細胞採取に際する人員不足などの問題があるため、大幅な認定施設の拡充は困難であることが予想されていたが、末梢血幹細胞採取施設は昨年度までの36施設から69施設までに増加した。しかし認定施設のある都道府県は37であり、いまだに認定施設のない県も存在している。

今後、本邦でも非血縁者間末梢血幹細胞移植施行症例数が増加し、経験が豊富になってくれば、その需要は次第に増加すると思われる。またミニ移植などで末梢血幹細胞移植を必要とする患者は確実に存在するため、少なくともそのような患者に非血縁末梢血幹細胞移植を受ける機会を提供すべく今後も施設の拡充を計る必要がある。

A.研究目的

非血縁末梢血幹細胞を採取するには医師をはじめとする医療スタッフに大きな負担がかかると同時に、かつ担当医師はドナーの安全確保のために細心の注意を払わなければならない。またドナーとレシピエントの安全を担保するために様々な基準が設定されている。このため各施設からの認定施設への申請は限られている。本研究においてはこれらの問題点を調査・解決して本邦における非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設の増加を目指すことを目的とする。

B.方法

非血縁者間末梢血幹細胞移植採取・施設基準を満たしながらも未申請の施設を対象に調査を行い、登録できない理由を検討する

とともに、認定申請を要請していく。非血縁者間末梢血幹細胞移植の実施動向を参考に、非血縁者間末梢血幹細胞採取が全国のドナーを対象に可能になるよう施設配置を検討する。

C.結果

昨年度までの末梢血幹細胞採取施設は36施設に留まっていたが、施設基準を満たす施設を中心に施設認定申請を積極的に要請した結果、認定施設は69施設までに増加した（平成25年12月12日）。また認定施設のある都道府県は37であり、いまだに認定施設のない県も存在している。

患者側の希望としては骨髄・末梢血どちらでもいいとしてコーディネートを開始したのが21%から34%に増加していた。またドナー側の希望としては77%が骨髄・

末梢血どちらでも、16%が末梢血不可、7%が骨髄不可という結果であった。

#### D. 考察

各施設には採取に際する人員不足などの問題があるため、大幅な認定施設の拡充は困難であることが予想されていたが、末梢血幹細胞採取施設は昨年度までの36施設から69施設までに増加した。このことは行政からのCD34測定用のFACS機器に対する経済的支援が有効であったものとも推測された。今後、本邦でも非血縁者間末梢血幹細胞移植施行症例数が増加し、経験が豊富になってくれば、その需要は次第に増加すると思われる。またミニ移植などで末梢血幹細胞移植を必要とする患者は確実に存在するため、少なくともそのような患者に非血縁末梢血幹細胞移植を受ける機会を提供すべく今後も施設の拡充を計る必要がある。

#### E. 結論

今後も非血縁者間末梢血幹細胞採取の認定施設を拡充していく必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, Ota S, Torimoto Y, Kakinoki Y, Yamamoto S, Kurosawa M, Hatakeyama N, Haseyama Y, Sakai H, Sato K, Fukuhara T. Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Sep 16. doi: 10.1038/bmt.2013.145. [Epub ahead of print]

2. Torimoto Y, Sato K, Ikuta K, Hayashi T, Hirayama Y, Inamura J, Kobayashi H, Kobayashi R, Koda K, Kurosawa M, Mori A, Ota S, Sakai H, Shigematsu A, Shindo M, Shinzaki H, Takahashi F, Takimoto R, Tanaka J,

Yamamoto S, Kohgo Y, Fukuhara T. A retrospective clinical analysis of Japanese patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified: Hokkaido Hematology Study Group. *Int J Hematol.* 2013 Aug;98(2):171-178.

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 Journal Blood Cancer Journal* 3, e164;2013. doi:10.1038/bcj.2013.62

4. 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.* 48:1513-1518, 2013.

5. 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 versus myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients aged over 45 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission: A study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant.* 48:1389-1394, 2013.

6. 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, Morisima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J. Impact of 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 Oncology 24:1594-1602, 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. 48:1198-1204, 2013.

8. Nishiwaki S, Atsuta Y, Tanaka J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative sources for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: What should we choose when no HLA-matched related donor is available? Bone Marrow Transplant 48:1369-1376, 2013.

9. Wakao H, Yoshikiyo K, Koshimizu U, Furukawa T, Enomoto K, Matsunaga T, Tanaka T, Yasutomi Y, Yamada T, Minakami H, Tanaka J, Oda A, Sasaki T, Wakao R, Lantz O, Udagawa T, Sekiya Y, Higuchi K, Harada N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Fujita H. Expansion of Functional Human Mucosal-Associated Invariant T Cells via Reprogramming to Pluripotency and Redifferentiation. Cell Stem Cell. 12(5):546-558, 2013.

10. 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 27(2):286-294, 2013.

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, Morishima Y, Tanaka J, 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. Bone Marrow Transplant 48(4):529-536, 2013.

12. 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 acute myeloid leukemia in first complete remission. Bone Marrow Transplant 48(1):56-62, 2013.

13. 田中淳司: Neutrophilic myelofibrosis 日本臨床 別冊 血液症候群 III 110-111, 2013 版

14. 田中淳司: 自己免疫性溶血性貧血 今日の治療指針 595-596, 2013 版

15. 田中淳司: NK 細胞と移植免疫 73-85 (豊嶋崇徳 編: GVHD (移植片対宿主病))

## 2. 学会発表

1. Tanaka J, Takahashi Y, Yabe T, Morishima Y, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Ohnishi Y, Miyamura K, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction did not affect outcomes of single umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. 18th Congress of European Hematology Association (EHA) 2013.6.13-16, StockholmsMassan, Sweden.

2. 田中淳司 成人 ALL に対する造血幹細胞移植  
第35回 日本造血細胞移植学会総会  
2013、3、7-9: 金沢

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特許出願

発明の名称: NK細胞を増幅するための組成物及び方法

弊所整理番号: 39541

出願番号: 特願 2011-140504

提出日: 平成 23 年 6 月 24 日

発明者: 田中淳司

特許出願人: テラ株式会社

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

研究項目:「末梢血幹細胞採取の標準化」に関する研究  
研究分担者:上田 恭典先生



末梢血幹細胞採取の標準化に関する研究

研究分担者 上田 恭典

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 血液内科 主任部長

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植の我が国での普及には、1日での採取を念頭に置いた採取の標準化が重要である。CD34陽性細胞測定に信頼性の高いSingleplatform法を用い、血液処理量50ml/ドナー体重(kg)時点での採取CD34陽性細胞数、末梢血血小板数を測定し、目標血液処理量を設定することで、個々の患者に特化した採取が可能である。またLarge Volume Leukapheresisを許容することで、多くの場合、ドナー、採取施設、移植施設に負担の少ない1日での採取が可能となる。採取上限を血液処理量350ml/ドナー体重(kg)、採取時間5時間、血小板数下限5万/ $\mu$ lとし、個々の患者に特化した採取を行う臨床研究を計画している。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植（以下URPBSCT）が我が国において開始されて3年が経過した。2013年9月末日までに行われたURPBSCTは、27件にとどまっており、同時期に行われた非血縁者間骨髄移植3852件、非血縁者間さい帯血移植3397件に比べて、1%に満たない。この原因としては、ドナーの居住地が、採取施設から1時間以内で通院可能な距離でなければならないという現在の条件のほかに、我が国のアフェレシスが赤十字血液センターでのドナー採取、各施設での細胞採取を除いて大部分が膜分離で行われているため、遠心式のアフェレシスが日常的に行われている施設が少ないことも影響していると思われる。このため、末梢血幹細胞採取（以下PBSCH）の方法も標準化しておらず、またPBSCHの可能性を十分に引き出せていない。このような状況は、CD34陽性細胞数 $2 \times 10^6$ /患者体重(kg)と採取目標が設定されたURPBSCHを行うにあたって困難をもたらす。また、1日での採取を終了することは、ドナー、移植施設、

採取施設にとって重要である。米国国立衛生研究所(NIH)では、血液処理量の上限を引き上げたLarge Volume Leukapheresis(以下LVL)を行うことで、多くの場合1日採取が可能となっている。採取目標設定の根拠となるCD34陽性細胞測定を、信頼性の高いSingle platform法で行い、採取途中でCD34陽性細胞数を測定し、LVLも許容したうえで目標処理量を設定して採取を行い、1日での目標量採取を試み、安全性と有効性を検討する。また、2012年にAnasettiらによって報告された、米加独の非血縁移植でのPBとBMの前向き検討では、慢性GVHDはPBで多いものの、全生存率、無病生存率に有意差はなく、輸注CD34陽性細胞数の中央値は $7.70 \times 10^6$ /患者体重(kg)であり、今回の検討でも $5 \times 10^6$ /患者体重(kg)程度の採取の可能性についても検討する。

B. 方法

多施設共同前向き介入研究を計画し、骨髄バンクのURPBSCT認定施設でSingleplatform法でCD34

陽性細胞測定を行っている施設の血縁者間 PBSCH に際して、PBSCH 実施中に採取 CD34 陽性細胞数を測定して、LVL を許容した場合に、ドナーの安全性と、どの程度の割合で 1 日での目標量採取が可能になるかを検討する。

### C. 結果

以下の多施設共同前向き介入研究を計画し CD34 陽性細胞モニタリングによる目標血液処理量設定に基づいた、1 日での採取完了を目指した至適なアフェレシス方法の検討を計画中である。

主要評価項目 LVL の安全性と  $5 \times 10^6$ /患者体重 (kg)、 $3 \times 10^6$ /患者体重 (kg)、 $2 \times 10^6$ /患者体重 (kg) の CD34 陽性細胞採取が可能であったアフェレシスの割合

対象施設 骨髄バンク末梢血幹細胞移植認定施設で CD34 陽性細胞数を Singleplatform 法で測定している施設

対象ドナー 骨髄バンク末梢血幹細胞移植認定施設において、血縁者間末梢血幹細胞採取を受けるドナーで、本研究について、文書で説明を受け同意した 18 歳から 60 歳までの健常者

採取のコンセプト 採取開始後、血液処理量が約 50ml/ドナー体重 (kg) に達した時点で、採取バッグ中の CD34 陽性細胞濃度及び採取細胞数を測定。その結果より、 $5 \times 10^6$ /患者体重 (kg) もしくは  $3 \times 10^6$ /患者体重 (kg) の CD34 陽性細胞採取を目標に当日の血液処理量を決定する。

目標血液処理量 血液処理の終了基準は以下に定める規定のうち最も早いものとする。

1. 血液処理 350ml/ドナー体重 (kg) 処理
2. 終了時血小板数  $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$  が、約 50ml/kg 程度処理した時点での結果より推測される処理量
3. 5 時間アフェレシスを行った時点での処理量
4.  $5 \times 10^6$ /患者体重 (kg) の CD34 陽性細胞採取を目標に、バッグ中 CD34 陽性細胞濃度、その時点での処理量より推測し設定された目標血液処

理量。ただし  $5 \times 10^6$ /患者体重 (kg) の獲得が困難な場合には、 $3 \times 10^6$ /患者体重 (kg) を目標に、 $3 \times 10^6$ /患者体重 (kg) が困難な場合には、上記 1、2、3 の処理量の範囲内で、施設として、その患者に許容される最低採取 CD34 陽性細胞数の 1.2-1.5 倍程度が採取可能な処理量を目標に、処理量を決定する。 $2 \times 10^6$ /kg (患者体重)

### E. 結論

上記の共同研究によって、我が国における PBSCH の標準化の方向が定まることが期待できる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jul;54(7):1450-8. doi: 10.3109/10428194.2012.745074. Epub 2012 Nov 26.
2. 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; Donor/Source Working Group and HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell

- Transplantation. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 2013 Feb;27(2):286-94. doi:10.1038/leu.2012.203. Epub 2012 Jul 18.
3. 上田恭典 非血縁者間同種末梢血幹細胞移植：日本と米国の現状の比較 月刊 血液内科 第 67 卷 第 1 号 (科学評論者) (血液内科,67(1):103-111,2013) 2013
  4. 上田恭典 医師と検査室のよきコラボレーション 日本検査血液学会雑誌 2013 14(2):225-228
  2. 学会発表
    1. 上田恭典 日本検査血液学会 冬季セミナー 教育講演 臨床側と血液検査室のよきコラボレーション 2013 年 岡山県
    2. 上田恭典 日本造血細胞移植学会総会 ボランティアドナーからの末梢血幹細胞採取の標準化にむけて-Spectra Optia を用いた末梢血幹細胞採取の検討- 2013 年 石川県
  3. 上田恭典 日本血液学会 中国四国地方会 ディスカッション 倉敷中央病院における造血幹細胞移植 2013 年 島根県
  4. 上田恭典 日本輸血・細胞治療学会 末梢血幹細胞採取再考 自家～非血縁ドナー、CD34、LVLそして Optia 2013 年 神奈川県
  5. 上田恭典 日本血液学会 学術集会 セミナー 非血縁者間末梢血幹細胞移植 2013 年 北海道
  6. 上田恭典 日本輸血・細胞治療学会 秋季シンポジウム シンポジウム 3 採血副作用の原因とその防止対策 3-3 ドナーアフレス、治療的ヘムアフレスにおける留意点 2013 年 北海道
  - G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

研究項目:「URPBSCT と URBMT の比較研究」の遂行に関する研究  
研究分担者:長藤 宏司先生

「URPBSCT と URBMT の比較研究」の遂行に関する研究

研究分担者 長藤宏司

久留米大学 医学部 内科学講座 血液・腫瘍内科部門 准教授

研究要旨

従来行われてきた非血縁同種骨髄移植（UBMT）に対する非血縁同種末梢血幹細胞移植（UPBSCT）UPBSCT の相対的な位置づけを検討する参考として、血縁者間における BMT と PBSCT の比較検討を行った。日本造血細胞移植学会 TRUMP データを用いて、2000-2010 年に行われた患者年齢 18 歳以上、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病に対する HLA 一致血縁ドナーからの初回 骨髄破壊的な前処置による BMT904 例と PBSCT931 例を対象として、全生存率、急性 GVHD、慢性 GVHD について後方視的に解析した。第 1 寛解期および第一慢性期で規定される標準危険群で、3 年全生存率 BMT70.9% PBSCT61.3%  $p=0.0213$  で、BMT 群が有意に良好。急性 GVHDII-IV、急性 GVHDIII-IV、慢性 GVHD は PBSCT 群で有意に多いということが明らかとなった。PBSCT における GVHD 予防を至適化する必要がある。今後、本邦における UPBSCT が至適化された時点で、UPBSCT と UBMT の比較を行う必要がある。

A. 研究目的

2010 年末より、本邦で非血縁同種末梢血幹細胞移植（UPBSCT）が可能となった。従来行われてきた非血縁同種骨髄移植（UBMT）に対する UPBSCT の相対的な位置づけを明らかにする。

B. 研究方法

PBSCT と BMT に関する比較と報告の検証を行い、併せて本邦の UPBSCT の現状を評価し、UBMT との比較方法を検討する。

（倫理面への配慮）「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2004 年 10 月改訂版）及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）に従う。

C. 研究結果

日本造血細胞移植学会ワーキンググループソース別による研究の一環として、TRUMP

データを用いた血縁者間 PBSCT vs BMT の後方視的な比較検討を行った。2000-2010 年に行われた患者年齢 18 歳以上、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病に対する HLA 一致血縁ドナーからの初回 骨髄破壊的な前処置による BMT904 例と PBSCT931 例を対象として、全生存率、急性 GVHD、慢性 GVHD について後方視的に解析した。その結果、第 1 寛解期および第一慢性期で規定される標準危険群で、3 年全生存率 BMT70.9% PBSCT61.3%  $p=0.0213$  で、BMT 群が有意に良好。急性 GVHDII-IV、急性 GVHDIII-IV、慢性 GVHD は PBSCT 群で有意に多いということが明らかとなった。米国 NMDP からは、UPBSCT と UBMT のランダム化多施設試験 CTN0201 試験の結果が報告され、同等の全生存率が報告された。UPBSCT で慢性 GVHD が増加することが問題であり、GVHD 予防および治療について改良が必要で

ある。今後、本邦における UPBSCT が至適化された時点で、UPBSCT と UBMT の比較を行う必要がある。

#### D. 考察

本邦で行われる UPBSCT のデータを詳細にかつ早期に解析公表し、UPBSCT の至適化を早急に行うことが、UPBSCT の増加につながると期待される。その時点で UPBSCT と UBMT の位置づけを明らかにする臨床試験を行う必要がある。

#### E. 結論

UPBSCT の症例数が少なく、現時点で UPBSCT と UBMT の前向き割り付け臨床試験は困難な状況である。UPBSCT の症例数の増加とその症例の適切な評価および改良を行い、その後 UBMT との比較を行う前向き臨床試験を遂行する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Gondo H, Taniguchi S, Akashi K, Harada M. Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Int J Hematol.* 2013;98:186-196.
2. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Kamimura T, Taniguchi S, Okamura

T, Ohtsuka E, Yoshida T, Higuchi M, Yoshimoto G, Fujisaki T, Abe Y, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K, Harada M. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol.* 2013;6:14.

3. Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, Ueki T, Nagafuji K, Kako S, Uoshima N, Tsudo M, Itamura H, Fukuda T. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis.* 2013;57:671-681.

4. Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan H, Numata A, Ito Y, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K. Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;121:840-848.

5. Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F,

Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013;48:390-395.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目:「URPBSCを利用した養子免疫療法の検討」に関する研究  
研究分担者:西田 徹也先生



研究分担者報告書

URPBC を利用した養子免疫療法の検討に関する研究

研究分担者 西田 徹也

名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教

研究要旨

移植後のウイルス感染や造血器腫瘍再発に対する養子免疫療法は、有用な治療法として期待され、臨床研究として行われている。骨髄バンクドナーの細胞を用いた免疫療法の実施には、日本骨髄バンクへの「臨床研究を伴う DLI 申請」から承認までの時間短縮が必要のため、倫理審査方法などを変更することとし、現在、ドナーへの説明資料作成などの準備を行っている。また、血縁ドナーがいないときの代替幹細胞源としての臍帯血の有効性を評価するための前方視的臨床研究を行っている。

A. 研究目的

① 末梢血幹細胞採取で採取される細胞に豊富に含まれる免疫担当細胞を利用した養子免疫療法実施に向けた研究を進める。骨髄バンクや臍帯血バンクの細胞の二次利用に関する規則策定については、日本骨髄バンク、日本さい帯血バンクネットワークと協力して提言を行う。

② 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評価し、非血縁者間骨髄移植との前方視的な比較を行う。

B. 方法

① 末梢血幹細胞採取で採取される細胞中の免疫担当細胞を利用した養子免疫療法を行う際の審査基準として、骨髄バンクで承認されている「臨床研究を伴う DLI 申請」条件が基盤となるため、「臨床研究を伴う DLI 申請」の問題点について検討し、申請条件の見直しを行う。また、今後の末梢血幹細胞採取で採取された細胞の二次利用へのル

ール策定における課題を検討する。

② 再発高リスク血液悪性疾患患者で適切な血縁・非血縁ドナーが得られない患者を対象にした臍帯血移植の多施設共同臨床第 II 相試験「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」を実施している。

C. 結果

① 2010年7月に「臨床研究を伴う DLI 申請」のための条件が定められたが、その条件の中には採取施設内での倫理委員会承認など時間を要するものが含まれており、ドナーからの採血までの時間短縮のために手続きの簡略化について日本骨髄バンクに提案した。日本骨髄バンク倫理委員会での審議の結果、採取施設における倫理審査は研究申請毎に行なうのではなく、検体保存事業の場合と同様に、予め一括して倫理審査を行うこととして、ドナーへの説明資料などを日本骨髄バンクにて作成、準備中である。

また、末梢血幹細胞移植において、必要以上に末梢血幹細胞が採取でき一部を凍結保存した症例が2例あった。

②臨床試験の参加施設は全国46施設で、予定登録症例数60例のところ、平成26年1月31日現在、仮登録197例、本登録50例である。平成25年4月からの登録症例は、仮登録20例、本登録7例。

#### D. 考察

①非血縁者間末梢血幹細胞移植数の増加に伴い、必要以上に末梢血幹細胞が採取でき一部を凍結保存する症例が見られることから、凍結保存された末梢血幹細胞を用いた養子免疫療法についても「臨床研究を伴うDLI」同様の条件で実施できる様に早急に検討する必要がある。

②血縁者にドナーがない場合には、臍帯血移植を実施する際の最適な時期などは明らかになっておらず、現在進行中の臨床試験から得られる結果は非常に重要であり、早期の試験完遂のために参加施設を増やすなどの対応が必要である。

#### E. 結論

①「臨床研究を伴うDLI申請」条件をもとに凍結保存された細胞の二次利用に関する規則策定を進める。

②現在進行中の「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」を早期に完遂し、臍帯血移植の有効性を明らかにする。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Imahashi N, Nishida T, Ito Y, Kawada J,

Nakazawa Y, Toji S, Suzuki S, Terakura S, Kato T, Murata M, Naoe T. Identification of a novel HLA-A\*24:02-restricted adenovirus serotype 11-specific CD8+ T-cell epitope for adoptive immunotherapy.

Mol Immunol. 2013;56(4):399-405.

##### 2. 学会発表

・Imahashi N, Nishida T, Terakura S, Ito Y, Kawada J, Nakazawa Y, Kato T, Murata M, Naoe T.

Identification of an HLA-A\*24:02-restricted adenovirus serotype 11 epitope recognized by cytotoxic T-cells.

39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2013年4月9日、ExCel London、ロンドン（英国）

・西田徹也、村田誠、寺倉精太郎、勝見章、直江知樹

非血縁者間骨髄移植後難治性CMV感染に対してCMV抗原特異的CTLが著効した2症例

第36回日本造血細胞移植学会総会、2014年3月8日、沖縄

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

研究項目:「ドナー生涯フォローの基盤作り」に関する研究  
研究分担者:飯田 美奈子先生

平成 25 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)  
分担研究報告書

ドナー生涯フォローの基盤作りに関する研究

研究分担者 飯田美奈子 愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座 助教

研究要旨

血縁ドナーおよび非血縁ボランティアドナーによる同種造血幹細胞採取は、本邦で毎年約 3,000 件が行われている。さらに一昨年から非血縁ドナーの末梢血幹細胞採取が開始され、ドナーに対する安全性の確保は一層重要性を増している。ドナーの安全性に関する事業の一つとして本邦では 2005 年 4 月より血縁造血幹細胞(骨髄・末梢血)ドナーフォローアップ事業および 2006 年 3 月から血縁ドナーに対するドナー傷害保険が開始された。血縁ドナーに対する全例の事前登録とドナー保険適格性判定はドナーの安全性に大いに寄与しており、特にドナー保険の適格性判定の結果は、臨床医がドナー選択を行う際の基準として活用されるべきものである。一方で、提供後のドナーの健康状態の管理にはドナー手帳が重要な役割を占めるものと考えられる。

A. 研究目的

造血幹細胞ドナーは健常人であることが基本であるが、まれに重大な現病および既往歴を持つ場合があり、採取に伴う手技・侵襲がそれらを悪化させる可能性が否定できない。こうしたリスクを軽減するために血縁造血幹細胞ドナーは骨髄・末梢血とも全例の事前登録が行われ、希望者にはドナー傷害保険の加入が行われている。本研究の目的は長年にわたり蓄積されたドナー保険の加入資格の判定結果を解析し、今後のドナー選択の参考資料を作成するものである。

B. 研究方法

2006 年 3 月から 2012 年 12 月にかけて血縁ドナー傷害保険の申込があった 4,132 件(全ドナー登録 6,199 件の 66.7%)のうち、適格性確認依頼の基準、すなわち 1. 年齢が骨髄の場合「1 歳未満または 66 歳以上」末梢血の場合「9 歳以下または 66 歳以上」である。2. 登録票の「ドナーに関する確認事項」「合併症」または「既往歴」のいずれかの項目にチェックがある。に該当する 806 件(全申込件数の 19.5%)に対し、名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学と愛知医科大学造血細胞移植振興両講座の担当者がドナー適格性判定を行った。適格性の判定は基本的には「血縁造血幹細胞ドナー傷害保険加入適格基準」(2006 年 8 月の Ver. 1.0 から 2011 年 3 月の Ver. 2.0)に従っ

たが、個々の案件により事情が異なる場合も多いため、複数の適格性判定医による判定会議の結果を経たり、必要に応じて採取担当医師と直接電話等で連絡を取りながら検討するなどして、臨機応変に判定された。判定の結果はドナーの年齢・性別・採取部位・不適格の事由ごとに分類され解析された。

C. 研究結果

806 件の判定依頼のうち不適格と判定されたドナーは 147 件(18.1%)であった。全保険申込者に対する不適格の割合は骨髄ドナーで 3.9%、末梢血ドナーで 3.3%を占めた。147 例の内訳は男性 76 例女性 71 例、骨髄 65 例末梢血 82 例、年齢中央値は骨髄 47 歳(2~77 歳)末梢血 49 歳(12~63 歳)であった。主な不適格の事由は症例数の多い順に(カッコ内はそれぞれ骨髄・末梢血件数を示す)高コレステロール血症(総コレステロール 240mg/dl 以上)(14, 19)、Hb12g/dl 未満の貧血(13, 5)、肝機能検査異常(2, 14)、薬物治療中の糖尿病(7, 7)、薬物治療中の痛風または高尿酸血症(2, 9)、甲状腺機能異常(2, 4)であり、以下各 1~2 例であるが、授乳中・出産後 1 年以内、肺機能検査異常、薬物治療中の精神疾患、脳血管障害の既往、心疾患の既往、喘息、治療中の心疾患・不整脈、BMI $\geq$ 30 の肥満、下肢静脈瘤・妊娠時の DVT 既往、悪性腫瘍の既往、前立腺肥大症となっており、複数の不適格事由を有したドナーもあった。また、ドナーとしての適格性は問題ない