

201322023A

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)  
(H24-難治等(免)-一般008)

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 聡

平成 26 (2014) 年 3 月

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)  
(H24-難治等(免)-一般008)

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 聡

平成 26 (2014) 年 3 月

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）  
適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究  
（H24-難治等(免)-一般 008）  
研 究 組 織

	研究者名	所属・職名	役割分担
研究代表者	高橋 聡	東京大学医科学研究所・准教授	研究の統括、移植成績の解析と臨床試験の支援、同種ウイルス特異的CTLバンクの構築、新規GVHD治療法の開発
研究分担者	安藤 潔	東海大学医学部・教授	凝固・線溶系を介した造血回復促進法の開発
	宮田敏男	東北大学 大学院医学系研究科・教授	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
	大津 真	東京大学医科学研究所・特任准教授	アポトーシスシグナル遮断法を用いた造血幹細胞保護による造血回復促進法の開発
	岩間厚志	千葉大学大学院・医学研究院・教授	新規造血幹細胞増幅法の開発
	森尾友宏	東京医科歯科大学・医歯（薬）学総合研究科・准教授	同種ウイルス特異的CTLバンクの構築
	服部浩一	東京大学医科学研究所・特任准教授	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
	高梨美乃子	日本赤十字社・血液事業本部・中央血液研究所・主幹	臍帯血バンク運営における問題整理と将来構想の策定
	宮村耕一	名古屋第一赤十字病院・血液内科・部長	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
	谷口修一	国家公務員共済組合 虎の門病院・部長	臨床解析および臨床研究の支援・遂行
	山口拓洋	東北大学大学院医学系研究科・教授	移植成績の解析と臨床試験の支援・遂行
研究協力者	小川啓恭	兵庫医科大学 血液内科・教授	骨髄内臍帯血ミニ移植（臨床第II相試験）の遂行
	岡田昌也	兵庫医科大学 血液内科・講師	骨髄内臍帯血ミニ移植（臨床第II相試験）の遂行
	小島勢二	名古屋大学医学部小児科・教授	ウイルス特異的CTLを用いた臨床研究
	高橋義行	名古屋大学医学部小児科・准教授	ウイルス特異的CTLを用いた臨床研究
	長村文孝	東京大学医科学研究所・教授	臨床試験における規制への対応
	山本久史	国家公務員共済組合 虎の門病院・医員	臨床解析および臨床研究の支援・遂行
	寺倉精太郎	名古屋大学医学部附属病院・病院助教	臨床データ解析および臨床試験の遂行

## 目 次

I. 総括研究報告	
適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究	
研究代表者 高橋 聡（東京大学医科学研究所）	1
II. 第1回研究者間会議次第	5
III. 第2回研究者間会議次第	6
IV. 第1回森尾班との合同研究者間会議次第	7
V. 第1回造血細胞移植合同班会議次第・抄録	8
VI. 第2回造血細胞移植合同班会議次第・抄録	19
VII. H25年度研究成果報告会・抄録	27
VIII. 分担研究報告	39

### 研究分担者

安藤 潔（東海大学医学部 血液・腫瘍内科）

宮田敏男（東北大学 分子病態治療学分野）

大津 真（東京大学医科学研究所）

岩間厚志（千葉大学大学院医学研究院）

森尾友宏（東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野）

服部浩一（東京大学医科学研究所）

高梨美乃子（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）

宮村耕一（名古屋第一赤十字病院 血液内科）

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）

山口拓洋（東北大学大学院 医学系研究科）

IX.研究成果の刊行に関する一覧表	62
-------------------	----

X. 研究成果の刊行物・別刷	
----------------	--

# I . 総括研究報告書

## 適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

研究代表者：高橋 聡

東京大学医科学研究所・准教授

研究分担者：

安藤 潔

東海大学・教授

岩間 厚志

千葉大学大学院・教授

大津 真

東京大学医科学研究所・  
准教授

高梨 美乃子

日本赤十字社・主幹

谷口 修一

虎の門病院・部長

服部 浩一

東京大学医科学研究所・  
特任准教授

宮田 敏男

東北大学大学院・教授

宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院・  
部長

森尾 友宏

東京医科歯科大学・准教授

山口 拓洋

東北大学大学院・教授

研究協力者：

藤田 由利子

東京大学医科学研究所・  
リサーチレジデント

小野敏明

東京医科歯科大学・大学院生

山本 久史

虎の門病院・医員

寺倉 精太郎

名古屋大学・医員

中内 啓光

東京大学医科学研究所・  
教授

長村 文孝

東京大学医科学研究所・  
教授

### A. 研究目的

我が国では年間 1100～1200 例の臍帯血移植が行われており、これは世界の 1/3～1/2 を占めると推測されている。患者にとって安心して移植を受けることができるように、本研究班では臍帯血移植の安全性・成績向上と適応拡大を目指して移植

合併症に対する新たな治療法の臨床開発と臍帯血バンク整備の支援を行う。特に、臍帯血移植における最も深刻な合併症である生着不全、ウイルス感染症、GVHD についてのこれまでの基盤研究を継続しつつ臨床研究に発展させる。さらに、現行の移植方法の有効性の検証を目的とした前方視的臨床試験を支援すると共に、15 年にわたる臍帯血バンク事業の問題点を総括し、新法の下で骨髓バンクと連携しながら移植細胞ソースを必要としている患者への安定供給を担保するための将来構想を考案する。

### B. 方法

1. 線維素溶解系（線溶系）の作用を介した生着・造血回復促進法の開発（安藤・宮田）：線溶系を負に制御する PAI-1 を阻害する新規低分子化合物を開発し、PAI-1 阻害剤の臍帯血移植における有効性を明らかにする。
2. 新規低分子化合物による造血幹細胞増幅（岩間）：これまで複数同定してきた臍帯血造血幹細胞の体外増幅効果を持つ化合物について、合成展開による化合物の最適化とその評価、および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をおこなう。
3. 新規複数臍帯血移植の開発（大津・中内）：単一ユニットでは生着不全に陥るマウス造血幹前駆細胞を用いた移植モデルを作製して、4 種類のアロ細胞と 1 種類のコンジェニック細胞を混合して移植し、アロ細胞が生着促進活性を有するかにつき検証する。これらをもとに、免疫不全マウスをレシピエントに実証研究を行う。
4. HLA 近似同種ウイルス特異的免疫細胞バンクの開発（森尾・高橋・藤田・長村）：米国ベ일러医科大学と連携をとり、移植後患者が感染症を発症した際の治療用細胞製剤として利用するための CMV、EBV、アデノウイルス、BKV、HHV6 特異的細胞

傷害性 T 細胞ラインを作成し、その際の 1) 血清添加あるいは無添加、2) CO<sub>2</sub> 透過性フィルター付きフラスコあるいは通常フラスコの差異を検討し、また 3) IL-4, IL-7 の濃度を替えて最低量のサイトカイン量を明らかにする。

5. 凝固・線溶系に作用する新規分子標的製剤による GVHD 治療法の開発 (服部) : GVHD モデルマウスを用い、凝固・線溶系因子プラスミンの新規阻害剤 Y0-2 の投与効果を確認し、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、そして骨髓組織再生への影響を探る。さらに、各種幹細胞移植後で急性及び慢性 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、造血組織再生と線溶系との関連性を明らかにする。

6. 移植成績の収集・解析と臨床試験の立案・遂行、および臍帯血バンクの活性化 (谷口・山本、宮村・寺倉、山口、高梨) : 虎の門病院で行われている高齢患者に対する前処置至適化に向けた臨床解析、および全国展開している前方視的研究である「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」などの臨床試験の実施を支援する。さらに、東アジア (韓国、中国) との臍帯血移植臨床研究を立案する。また、造血移植支援新法施行後における臍帯血グラフトの品質向上・均一化に向けた議論を進め、臍帯血・骨髓バンクの連携関係の構築をも目指す。

### C. 結果

臍帯血移植における合併症 (生着不全、GVHD) 克服を目指した凝固・線溶系を標的とした新規治療法の開発に関しては、線溶系を制御する新規低分子化合物である PAI-1 阻害剤による移植細胞の生着促進作用 (安藤・宮田)、およびプラスミン阻害剤である Y0-2 による GVHD 病変の改善作用 (服部) について、それぞれの動物モデルにおいて有

効性を明らかにした。前者においては、動物モデルを用いた移植実験において新規 PAI-1 阻害剤投与群は対照群に比べて造血増殖因子の発現量が亢進し、ドナー由来の造血細胞の有意に高い回復が認められた。また、総骨髓細胞数も新規 PAI-1 阻害剤投与によって迅速な回復が誘導されていた。さらに、生理食塩水投与群と比べて、PAI-1 阻害剤投与群の方が造血幹細胞の存在比率と細胞数共に有意に増加していた (安藤)。後者に関しては放射線照射を伴った 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明らかにした。(服部)。

また、臍帯血中の造血幹細胞の増幅を目指した研究では、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、分担研究者らが見出した新たな低分子化合物である MISK303 添加群において 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。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、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。(岩間)。「新規複数臍帯血移植」法の開発に関しては、4 種類のアロマウスから純化したマウス造血幹前駆細胞の混合物は、拒絶方向の主要組織適合抗原ミスマッチ条件にかかわらず、同数 (4 種の合計) のコンジェニック造血幹前駆細胞と遜色ない早期造血促進能を示した。レシピエントにおける不利な免疫反応は観察されなかったが、アロ細胞は長期に渡り混合キメラを形成した。コンジェニック細胞を

全骨髄細胞として移植することで、アロ細胞からの長期キメラ形成はほぼ抑制され、アロ細胞の混合物が、適切な形で用いることで移植後早期の造血回復を補完できる可能性が示された（大津）。

多ウイルス特異的 T 細胞療法の開発に関しては、EBV (LMP2, EBNA1, BZLF1), CMV (pp65, IE6), AdV (penton, hexon) の overlapping peptide を用いて刺激し、さらに IL-4, IL-7 で培養することにより（合計 12 日前後）特異的 T 細胞を得た。細胞は個別抄録が示すように CD3 が 95%以上であり、また CD4 が優位となる。現時点では 5 名にて解析しているが CD4/CD8 比率はドナーによっても大きく異なっている。大半の細胞は CD45RO+CD62L+CCR7+ の central memory 分画にあり、一部が effector memory 分画であることが明らかになっている。それぞれの細胞は細胞内 IFN $\gamma$  染色および ELISPOT アッセイで特異的 T 細胞の存在が明らかになっており、合計するとほぼ 35%程度が特異的 T 細胞、一方その他が非特異的 T 細胞という結果であった（森尾・高橋）。

臨床試験としては、虎の門病院での臍帯血ミニ移植における後方視的解析結果を基に、高齢者 AML/MDS を対象に FB4+TBI4Gy を用いた臍帯血移植の安全性・有効性に関する多施設前向き試験を進行中であり（谷口・山本）、名古屋グループにおける成人を対象とした標準的強度の前処置を用いた臍帯血移植の臨床試験も着実に症例数の蓄積が進んでいる（宮村・寺倉）。また、次期前向き臨床試験および国際共同臨床試験についても研究計画についての議論を進め、その基礎検討のために全国登録データを用いた GVHD 予防法に関する後方視的臨床解析の準備を進めた（寺倉・山口）。さらには、臍帯血バンクの問題点について、国際的な情報収集を進めると共に将来構想の確立に向けた議論を重ねた（高梨）。

#### D. 考察

特に我が国においては臍帯血移植は、造血器腫瘍に対する根治療法として広く普及してきたが、

依然として移植後合併症の発症率が高い傾向にあるため、早期の移植がより良好な臨床成績が得られるにもかかわらず、ギリギリまで移植時期が延ばされる、という背反するジレンマに陥っている。移植前処置法や移植細胞ルートの改良などの臨床試験を進めることにより、既存の方法を用いながら、その適正化を目指す一方で、最も深刻な問題である拒絶に対して、当研究グループでは幹細胞増幅や多種類の造血幹細胞使用、骨髄ニッチへの生着促進など様々なアプローチで移植細胞の生着率を向上させる方法の開発を進めている。前臨床試験は順調に進んでおり、今後は移植後の造血再構築促進効果を確認するための臨床研究の早期開始を目指す。さらに頻度の高い合併症としては、ウイルス感染症および GVHD が問題であり、QOL 低下のみならず二次性生着不全の誘因となる場合もある。現在、我々が取り組んでいる第三者ドナーからの多ウイルス特異的 CTL 療法、および新規プラスミン阻害剤による GVHD 抑制は既存の治療法とは全く異なる機序であり、臨床的有用性が強く期待される。また、新法のもとで、臍帯血バンクシステムの更なる安定化が求められる。

#### E. 結論

合併所克服のための新規治療法の開発により、臍帯血移植の安全性が高まることにより、必要な患者が早期に移植を決断できることで成績の向上と、高齢者への適応拡大が安全に進むことが強く期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaruk K, Tojo A, Takahashi S. Impact of sex incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. Bone Marrow

- Transplant..Feb17doi: 10.1038/bmt.2014.10.  
[Epub ahead of print]2014
2. Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaru K, Tojo A, Takahashi S. Comparable long-term outcome of unrelated cord blood transplantation with related bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation for patients aged 45 years or older with hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* in press
  3. Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaru K, Tojo A, Takahashi S. Effect of ABO Blood Group Incompatibility on the Outcome of Single-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20 577-592 doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.563. [Epub ahead of print] 2013
  4. Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaru K, Asano S, Tojo A, Takahashi S. Single-Unit Cord Blood Transplantation after Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Myeloablative Conditioning for Myeloid Malignancies Not in Remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20 396-401 doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.555. [Epub ahead of print] 2013
  5. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, Takahashi S. Pretransplant hyperferritinemia has no effect on the outcome of myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 93 1071-72 doi:10.1007/s00277-013-1932-9 2014
  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.* 3 e164; doi: 10.1038/bcj.2013.62 2013
  7. Mae H, Ooi J, Takahashi S, Kato S, Kawakita T, Ebihara Y, Tsuji K, Nagamura F, Echizen H, Tojo A. Acute kidney injury after myeloablative cord blood transplantation in adults: the efficacy of strict monitoring of vancomycin serum trough concentrations. *Transpl Infect Dis.* 15 181-186 doi:10.1111/tid.12038 2013
  8. Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, Ohashi K, Fujisawa S, Yokota A, Fujita H, Nakaseko C, Sakura T, Nannya Y, Takahashi S, Kanamori H, Kanda Y, Sakamaki H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy. Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, Ohashi K, Fujisawa S, Yokota A, Fujita H, Nakaseko C, Sakura T, Nannya Y, Takahashi S, Kanamori H, Kanda Y, Sakamaki H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 486-91 doi: 10.1016/j.bbmt.2012.12.007. Epub 2012 Dec 16, 2013
  - G. 知的財産権の出願・登録状況なし

## Ⅱ. 第1回研究者間会議次第

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)研究事業

## 「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」

### 平成25年度 第一回研究会議

日時：6月5日(水) 18時～20時15分

場所：東大医科研 1号館2階会議室

---

18:00～18:15	臍帯血移植の現状と当研究グループの方向	高橋 聡(医科研)
18:15～18:30	ウイルス CTL バンク構想に向けた前臨床試験	森尾 友宏(医科歯科大) 藤田 由利子(医科研)
18:30～18:45	臍帯血移植・臨床研究	谷口 修一(虎の門病院) 山本 久史(虎の門病院)
18:45～19:00	凝固・線溶系を介した新規 GVHD 治療法の開発	服部 浩一(医科研)
19:00～19:15	造血再生促進薬の開発	安藤 潔(東海大)
19:15～19:30	新規造血幹細胞増幅法の開発	岩間 厚志(千葉大)
19:30～19:45	複数臍帯血を用いた造血回復促進法	大津 真(医科研)
19:45～20:00	ウイルス特異的 CTL 臨床試験	小島 勢二(名古屋大) 高橋 義行(名古屋大)
20:00～20:15	全体討議・事務連絡	

発表+討議(5分)

---

ご欠席予定：高梨美乃子、宮田敏男、宮村耕一、山口拓洋、小川啓恭・岡田昌也、の各先生

### Ⅲ. 第 2 回研究者間会議次第

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)研究事業  
「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」

平成25年度 第二回研究者間会議

日時: 12月17日(火) 18時 ~ 20時15分

場所: 東大医科研 1号館2階会議室

発表+討議	テーマ(仮)	担当者
18:00~18:10	臍帯血移植に関する研究の方向性	高橋 聡 (医科研)
18:10~18:25	複数臍帯血を用いた造血回復促進法	大津 真 (医科研)
18:25~18:40	造血再生促進薬の開発	安藤 潔 (東海大)
18:40~18:55	新規造血幹細胞増幅法の開発	岩間 厚志 (千葉大)
18:55~19:10	凝固・線溶系を介した新規 GVHD 治療法	服部 浩一 (医科研)
19:10~19:25	臍帯血バンクの新たな方向性	高梨 美乃子 (日赤)
19:25~19:40	虎の門病院における臍帯血移植	山本久史 ・谷口修一 (虎の門病院)
19:40~19:55	Cord colitis: 造血幹細胞移植後消化管検体における bradyrhizobium enterica の検討	三春祐太・田中幸久 ・大田泰徳 (医科研)
19:55~20:10	臨床研究	寺倉精太郎 (名古屋大) ・宮村耕一 (名古屋第一日赤)
20:10~20:15	事務連絡	高橋 聡

-----  
ご欠席予定: 宮田敏男、山口拓洋

なお、ウイルス感染症に対する CTL 療法については、森尾班との合同で1月に別途、討議の場を設ける予定です。詳細については、追って、ご連絡致します。

#### IV. 第1回森尾班との合同研究者間会議

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)研究事業

**「臓器移植・造血幹細胞移植後の日和見感染に対する有効でかつ安全な多ウイルス特異的なT細胞療法の開発と導入に関する研究」**

(H25-難治等(免)-一般-105:研究代表者 森尾 友宏)

**「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」**

(H24-難治等(免)-一般-008:研究代表者 高橋 聡)

**平成25年度 第1回合同研究者間会議**

日時: 2014年1月10日(金) 17時 ~ 19時10分

場所: 東大医科研 1号館 2階会議室

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/access/access/>

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/access/campus/>

発表+討議	テーマ(仮)	担当者
17:00~17:15	細胞療法の方向性(仮)	森尾友宏 (医科歯科大)
17:15~17:30	臍帯血移植におけるウイルス特異的細胞療法の必要性	高橋 聡 (医科研)
17:30~17:50	ウイルス特異的 T 細胞治療の臨床応用(仮)	高橋義行 ・小島勢二 (名古屋大)
17:50~18:10	多ウイルス特異的 T 細胞療法の開発(仮)	小野敏明 (医科歯科大)
18:10~18:30	TBA	藤田由利子 (医科研)
18:30~18:50	ウイルス特異的 T 細胞のエピトープマッピング(仮)	立川 愛 (医科研)
18:50~19:00	TBA	水田耕一 (自治医大)
19:00~19:10	総括・連絡事項	森尾友宏 ・高橋 聡

V. 第1回合同班会議次第・抄録

平成25年7月6日

(名古屋第一赤十字病院・内ヶ島講堂)

## 平成 25 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議 プログラム

期日：2013 年 7 月 6 日（土）10 時 30 分～18 時 30 分  
7 月 7 日（日） 8 時 30 分～15 時 30 分

会場：名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

### 一日目

#### 7 月 6 日（土）

##### 10 時 30 分～10 時 40 分

オリエンテーション

挨拶 厚生労働省 健康局疾病対策課 臓器対策室 西脇 聡史 室長補佐

##### 10 時 40 分～11 時 45 分

新たな造血幹細胞移植法の開発：生着効率の向上を目指して

(H25-難治等(免)-一般-104) 研究代表者 村田 誠 (1 時間 5 分)

##### 11 時 45 分～13 時 00 分

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

(H24-難治等(免)-一般-008) 研究代表者 高橋 聡 (1 時間 15 分)

##### 13 時 00 分～14 時 00 分

昼食、WG、その他 (1 時間)

##### 14 時 00 分～15 時 00 分

臓器移植・造血幹細胞移植後の日和見感染に対する有効でかつ安全な多ウイルス特異的な T 細胞療法の開発と導入に関する研究

(H25-難治等(免)-一般-105 ) 研究代表者 森尾 友宏 (1 時間)

##### 15 時 00 分～15 時 30 分

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症 (VOD) に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のための研究：第 I 相および第 II 相試験 (医師主導治験)

(H24-被災地域-一般-006) 研究代表者 菊田 敦 (30 分)

##### 15 時 30 分～17 時 00 分

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究

(H23-免疫-一般-010) 研究代表者 森島 泰雄 (1 時間 30 分)

続く

### 17時00分～18時30分

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる基盤整備のための多施設共同研究

(がん研究開発費 23-A-28) 研究代表者 福田 隆浩 (1時間30分)

## 二日目

### 7月7日(日)

### 8時30分～10時00分

難治性造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の治療成績向上を目指した未承認・適応外薬のエビデンス確立に関する研究

(H25-がん臨床-一般-012) 研究代表者 福田 隆浩 (1時間30分)

### 10時00分～11時30分

HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究

(H23-免疫-一般-009) 研究代表者 神田 善伸 (1時間30分)

### 11時30分～13時00分

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

(H23-免疫-一般-013) 研究代表者 熱田 由子 (1時間30分)

### 13時00分～14時00分

昼食、WG、その他 (1時間)

### 14時00分～15時30分

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究

(H23-免疫-一般-014) 研究代表者 宮村 耕一 (1時間30分)

11時45分～13時00分

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

(H24-難治等(免)-一般 008)

研究代表者 高橋 聡

- 11:45-11:50 班研究の概要  
高橋 聡 (東大医科研 分子療法)
- 11:50-12:00 急性 GVHD に対する新規分子標的療法  
服部浩一 (東大医科研 幹細胞制御)
- 12:00-12:15 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(臨床第II相試験) (C-SHOT 0601)  
寺倉精太郎・西田徹也・宮村耕一
- 12:15-12:30 骨髄内臍帯血ミニ移植第II相試験進捗状況  
岡田昌也・小川啓恭 (兵庫医大 血液内科)
- 12:30-12:45 臍帯血バンクおよび造血幹細胞提供支援機関について  
高梨美乃子 (日本赤十字社 血液事業本部)
- 12:45-13:00 ウイルス特異的細胞性免疫療法  
藤田由利子・高橋 聡 (東大医科研 分子療法)  
・森尾友宏 (東京医科歯科大 小児科)

## 本研究グループの概要

高橋 聡 (東大医科研 分子療法)

本研究グループは、臍帯血移植の先進化による安全性と成績の向上を本研究の目的とする。最も深刻な合併症である生着不全、ウイルス感染症、GVHD についての基盤研究を継続しつつ臨床研究に発展させる。同時に臨床研究遂行・支援、および臍帯血バンク運営の将来構想に関する議論に向けて更なる情報収集を進める予定である。

25 年度には、生着不全対策として計画している各種凝固・線溶系制御剤による移植後造血再構築促進効果、主要なアポトーシス誘導因子である TNF- $\alpha$  シグナル遮断による造血幹細胞の保護、および新規低分子化合物による造血幹細胞増幅に関して、それぞれ動物モデルを用いて前臨床試験を進める。ウイルス感染症対策については、米国ベイラー医科大学との連携を継続し、臨床応用に向け無血清培養系での多ウイルスに対する抗原特異的 CTL の調製法を確立するとともに、臨床試験の開始のための準備を進める。また、GVHD に対する新規治療開発としては臨床検体を用いて GVHD 病態における凝固・線溶系の機能解析を行い、併せて YO-2 の有効性を動物モデルで探る。

臍帯血バンク整備の支援については、現況の問題点の整理と解決に向けての情報収集に加え、細胞バンクとしての特殊性をさらに進化させるための検討についても議論を重ねる。さらには、現在行われている臨床研究への支援を継続するとともに、上記の開発研究を臨床応用する際に生じる規制対応上の問題点を整理し、予め臨床研究を開始する際の障害を可能な限り少なくする。また、移植成績の統計解析や急性白血病症例の治療方針決定のアルゴリズムに関する調査研究の実施に向けて、宮村班および日本造血細胞移植学会、日本さい帯血バンクネットワークと連携をとり、進める。