

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業（移植医療基盤整備研究分野）））））
総括研究報告書

造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とドナーの意向を尊重した造血細胞の利用の促進
並びに相互監査体制の確立に関する研究

研究代表者 宮村 耕一 造血細胞移植センター・センター長

研究要旨

1年目に調査立案を中心に行い、2年目にはその課題を実施した。最終の3年目には結論が出たものから厚生労働行政への提言を行なうとともに、今後解決すべき継続課題を明確にした。ドナー安全は移植医療の基盤となる事項であるが、自家移植、血縁者移植、バンクを通じた移植などドナーソース別に異なる安全情報の管理、医療事故原因究明・再発予防を一元化することを提言した。造血幹細胞採取方法の適正化に関する臨床研究の実施、相互監査の試験的実施し、ハプロ移植でのドナー・レシピエントDNAなどの保存推進などにおいてはこれを推進することができた。しかし本研究は包括的かつ広域であり、さらなる研究の継続が必要である。特に、「安全」とならびもう一つの柱である「質（品質）」については、細胞処理を執り行う施設への監査はなく、国際的な細胞治療製剤の交換において支障をきたす懸念がある。

研究分担者

日野雅之・大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学・教授
田中淳司・東京女子医科大学血液内科学講座・主任教授
上田恭典・倉敷中央病院血液内科・主任部長
西田徹也・名古屋大学医学部附属病院血液内科・助教
熱田由子・一般社団法人日本造血細胞移植データセンター・センター長
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
飯田美奈子・愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座・助教
大橋一輝・がん・感染症センター都立駒込病院血液内科・部長
室井一男・自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部・無菌治療部・教授
矢部普正・東海大学医学部再生医療科・准教授

安全性を担保したうえでの「非血縁者ドナー細胞を利用した細胞治療の基盤整備」「血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立」を行い、ドナー細胞の有効な利用推進をはかることにより、ドナーの期待に答える。非血縁者間末梢血幹細胞移植は平成23年に厳しい条件のもと開始されたばかりであるが、同移植ドナーの安全調査を行い、その条件緩和に資する研究を行なう。「URPB SCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析」では、現在ある居住地制限などの解除が可能かなどを検討する。「ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討」では、現在でドナーの重篤な有害事象が0.6-1.0%発生している事実を真摯に受け止め、これを限りなく0%に近づけることを目的とする。造血幹細胞移植採取に関わるアクシデントについては、血縁、非血縁ドナーだけでなく、自家移植を含め安全情報の共有化など一元化を平成27年度より研究目標に加えた。同じくドナー細胞がレシピエントに及ぼす有害事象「ドナー細胞由来の造血細胞疾患についての調査」を追加目的とした。

A．研究目的

「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」の成立により、ドナーの人権と安全性の確保及び造血幹細胞の品質管理を通じ、わが国の患者に平等に最善の時期に最適な移植ソースを利用した移植を受けることができるよう努めることが義務付けられた。本研究では造血幹細胞移植ドナーの安全性の確保をメインテーマとし、この確保のため「ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討」「造血幹細胞提供の最適化」「相互監査システム（日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA）の確立」を行なう。合わせてドナーの人権、

B．研究方法

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討：日本造血細胞移植学会で行っていた血縁ドナーの安全情報の管理を、新たに発足した日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)に引き継ぐ作業を支援する。日本造血細胞移植学会と骨髄バンクのドナー安全情報管理の現状について調査するとともに、今後の一元化の方向性について検

討する。可能であれば、自家移植における採取の有害事象収集についても把握し、造血幹細胞採取に伴うドナー有害事象の防止策作成に貢献する。ドナー有害事象は希に起こるものであるため、国際的な情報収集システムを作成するとともに、アジア地区のドナー安全管理の現状について調査する。

URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析：H26年6月に終了したURPBSCTの前向き観察研究の最終解析を行い現在あるHLA完全適合をドナー条件とする制限の解除について日本骨髄バンク医療委員会とともに検討する。採取前後のドナーの有害事象について精査するとともにQOL研究のデータ収集および解析を行い、現在あるドナーの地域制限の解除についてバンクドナー安全委員会と検討する。

造血幹細胞提供の最適化：合同班会議で造血幹細胞移植支援機関の役割並びにその実践について発表する。造血細胞数測定標準化のための作業手順書を作るなど採取関係の技術の標準化を行う。血縁ドナーを対象に「1日末梢血幹細胞採取方法」の実施に向けた臨床研究を分担研究者の施設で施行する。

相互監査システム（日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA）の確立：URPBSCT採取施設の認定基準に含まれる「院内で行われる血液細胞処理のための指針」の遵守について調査を行うとともに、またチェック表を作成し模擬的な監査を行ない、費用、時間、効果について検討する。院内で行われる血液細胞処理のための指針に基づいた凍結が行なわれているかに関するアンケート調査を行う。

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

非血縁者ドナー細胞を利用した細胞治療の基盤整備：「非血縁者ドナーからの末梢血から樹立したCMV-CTL療法の臨床研究」を開始するとともに、その手続きについて日本骨髄バンクと手順書を作成する。

血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：米国のDNAバンクの実情についてCIBMTRのResearch Samples Repositoryの調査を行うとともに、本邦の保存の現状を調査し、新しい保存方法について提案する。本邦における検体保存の在り方について、日本骨髄バンクの検体保存委員会の委員、学会とともに、検討する。

ドナー細胞由来の造血細胞疾患についての調査：本疾患の発生の報告これらについて調査ならびに基礎的な研究を行い、ドナーの細胞、レシピエントの

造血の場の問題について明らかにし、適切な情報をドナーに伝える。

C. 研究結果

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討：

ドナー安全情報の管理については血縁と非血縁のドナー安全委員会において全く独立して行なわれている実態を明らかにすることができ、その一元化の必要性について確認できた。両委員会の委員長での打合を行なうことができた。国際的なドナー安全会議に参加しデータを収集するとともに、アジアにおいては認識度が低いことがわかり、我が国のドナー手帳の英訳版を作成し配布した。自家移植のための造血幹細胞採取における有害事象についての調査はできなかった。

URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析：採取前後のドナーの有害事象について精査を行い、骨髄採取と同等であることを確認できた。現在あるドナーの地域制限の解除についてバンクドナー安全委員会と検討した。これらの資料は厚生労働審議会造血幹細胞移植委員会に供され制限解除の決定にいたった。

造血幹細胞提供の最適化：2回の合同班会議で造血幹細胞移植支援機関の役割並びにその実践（臍帯血の品質管理に関する研修等）について発表した。「1日末梢血幹細胞採取方法」の臨床研究を行い、全例が1日で採取が終了した。231例の非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取において、1日で採取終了は196例、2日間採取は35例であった。

相互監査システム（日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA）の確立：「院内で行われる血液細胞処理のための指針」の改定に向けて協力した。外部監査により予想外の改善点を認識することができた。一方では監査準備のために労力を要すことも確認された。米国では移植施設においてFACT担当部門があり、定期的、突然の監査に対応していることがわかった。凍結に関するアンケートの結果、ドナーへの説明、ガイドライン遵守について十分でないことが明らかになった。

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

細胞治療の基盤整備、血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：再生医療に関する薬事法一部改正があり、時間を要したが、その手順を明確にできた。

血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：CIBMTRは臨床データとサンプルデータを一元的に管理し、NMDPのHLA検査用のサンプルをベースに、近年血縁者間、臍帯血移植も加えたNational Repositoryを構築していることがわかった。豊嶋班のPTCY全国アンケート調査では、DNA保存は22%、細胞保存は13%の施設でドナー・レシピエントの組み合わせで保存され今後も引き続き細胞の保存を進めることになった。

ドナー細胞由来の造血細胞疾患についての調査：移植後ドナー造血細胞由来の悪性リンパ腫の発生を報告した。移植後のドナータイプの造血不全における遺伝子変異について解析した。

D. 考察

(1) 造血幹細胞移植ドナーの安全性確保とQOL向上

ドナー安全情報の収集・解析・情報発信、改善策の検討：すべてのドナー有害情報はDCに集められ、原因究明・再発防止については日本造血細胞移植学会と骨髄バンクが協力して行うことが必要であろう。重篤な有害事象については事例ごとに検討されている。アクシデントは、軽微なもの、あるいは事前に防止された事例を含むインシデントの氷山の一角に過ぎないというインリッヒの法則に基づき、インシデント(レベル0、1)から報告するという意見もある。本研究班はアクシデント(レベル2以上)の報告に統一することを提案する。インシデントについては、学会の移植施設基準に医療安全推進室設置が義務付けられていることより、これの対応は移植施設にゆだね、必要なものを学会へ吸い上げるシステムの整備が必要である。

URPBSCTドナーの安全とQOL向上のための成績の解析：ドナーが採取施設の近隣に居住するという条件が緩和されたが、学会の新しい施設認定基準にある「他施設のドナーについても緊急時に対応できること」が設けられたこともあり、ドナー安全性は担保されたと考えられた。これにより一月平均700人ドナーがURPBSCTの候補から脱落していることが解消し、移植数は倍増した。URPBSCTの前向き観察研究の最終解析で慢性GVHDは多い傾向にあることがわかり、これの周知ならびに予防、治療

法についてのさらなる研究が必要であると考えられた。

造血幹細胞提供の最適化：非血縁者間末梢血幹細胞採取においても処理血液量を血縁と同じ300ml/kgとし「1日末梢血幹細胞採取方法」を行なうことにより、ほとんどの症例で1日で採取が行なわれると考えられた。このためには、他施設での「1日末梢血幹細胞採取方法」の安全性の確認と手順書の改定が必要である。

相互監査システム(日本・アジア版FACT/JACIE/ACTA)の確立：米国の施設の調査で外部監査に対して組織として十分な労力をかけていることがわかった。日本では施設の良心を信頼しているが、一部で不十分な施設もあり、海外から見れば日本の品質管理について確認できない形であり、細胞の国際交換に今後支障が出る可能性がある。しかし監査を行なうには多大な労力が必要であり、今後の課題である。

(2) ドナーの意向に配慮した造血幹細胞の細胞治療・研究利用についての基盤整備

細胞治療の基盤整備：再生医療に関する薬事法一部改正があり、時間を要したが、その手順を明確にできた。

血縁者間ドナー・レシピエントDNAバンクの確立：国内の保存状況の把握とハプロ移植における保存のプロモーションができた。細胞保存のデータベース作成についての進展はなかった。

E. 結論

平成28年度は、課題すべてに、一応の結論を出すことができた。ドナー安全情報管理の一元化についてはその重要性が確認され学会、骨髄バンクがデータセンターと協力してこれに取り組む体制が開始された。安全と品質管理を保障する「相互監査」については、理想と現実の差が確認された。細胞治療の基盤整備とDNAバンクの確立は、その道のりは長い、我が国発の医療を世界に利用してもらうために必要である。どの研究課題も将来に向けて我が国は早急に行なうべき事項であることを明らかにできた。

F.

1. 論文発表

1) 国内

後藤 辰徳, 宮村 耕一. 【同種造血幹細胞移植の多様性:細胞ソースと血縁・非血縁】非血縁者間末梢血幹細胞移植の国際的動向と本邦における初期成績. 血液フロンティア

岡本 真一郎, 宮村 耕一. 【移植療法の現状と今後の展望】組織・細胞移植 同種造血幹細胞移. 診断と治療(0370-999X)102 巻 10 号 Page1535-1541(2014.10).

宮村 耕一. 造血幹細胞移植の現状と課題. 日本内科学会雑誌(0021-5384)103 巻 9 号 Page2348-2356(2014.09).

田中淳司. 同種末梢血幹細胞移植片に含まれるT細胞数・組成の意義. 血液内科 71 : 351-355, 2016.

田中淳司. ドナーリンパ球輸注 DLI (Donor lymphocyte infusion). 日本臨床増刊号 白血病学 70-73, 2016. 日本臨床社.

田中淳司. Ph 陰性急性リンパ性白血病の移植療法. 最新医学 71 巻 11 号 : 91-100, 2016.

日野雅之, 西本光孝, 梅本由香里, 中前博久. 自家・同種骨髄・末梢血幹細胞の採取方法, ドナーの安全管理. 神田善伸編, みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (改訂第 3 版) 医薬ジャーナル, p275-283, 2016.

原口 京子, 奥山 美樹, 田野崎 隆二, 國友 由紀子, 吉田 茂久, 上村 知恵, 府川 正儀, 伊藤 みゆき, 森 毅彦, 大橋 一輝, 谷口 修一, 牧野 茂義, 高梨 美乃子, 坂巻 壽. CD34 陽性細胞測定における施設間差の検討 日本輸血細胞治療学会誌 (1881-3011)62 巻 1 号 Page32-40(2016.02)

室井一男. 細胞の採取, 処理, 保存, 輸注の実際. 日本造血細胞移植学会雑誌, 6(1), 22-35, 2017

2) 海外

Kurosawa S, Doki N, Hino Y, Sakaguchi M, Fukushima K, Shingai N, Hattori K, Watanabe K, Hagino T, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. Occurrence of Donor Cell-derived Lymphoid Blast Crisis 24 Years Following Related Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. Intern Med. 2016; 55(4): 395-7.

Arima N, Nakamura F, Yabe T, Tanaka J, Fuji S, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Mori T, Kobayashi N,

Hoshino T, Kato C, Kanamori H, Nakamae H, Atsuta Y, Morishima Y, Kanda Y. Influence of differently licensed KIR2DL1-positive natural killer cells in transplant recipients with acute leukemia: a Japanese national registry study. BBMT 22(3):423-431, 2016.

Koh S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Sakabe M, Okamura H, Yoshimura T, Nanno S, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakane T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M. Plasma Kinetics of Th1, Th2 and Th17 Cytokines in Polymyositis Related to Chronic Graft-versus-Host Disease. Intern Med. 2016;55(16):2265-70.

Muroi K, Miyamura K, Okada M, Yamashita T, Murata M, Ishikawa T, Uike N, Hidaka M, Kobayashi R, Imamura M, Tanaka J, Ohashi K, Taniguchi S, Ikeda T, Eto T, Mori M, Yamaoka M, Ozawa K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. Int J Hematol. 103(2):243-250, 2016.

Kanda J, Brazauskas R, Hu ZH, Kuwatsuka Y, Nagafuji K, Kanamori H, Miyamura K, et al. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016 Apr;22(4):744-51.

Donor cell-derived hematological malignancy: a survey by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Kato M, Yamashita T, Suzuki R, Matsumoto K, Nishimori H, Takahashi S, Iwato K, Nakaseko C, Kondo T, Imada K, Kimura F, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Taniguchi S, Fukuda T. *Leukemia*. 2016 Aug;30(8):1742-5.

Sakemura R, Terakura S, Watanabe K, Julamanee J, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Goto T, Hanajiri R, Nishida T, Murata M, Kiyoi H. A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen Receptor Expression upon Drug Administration. *Cancer Immunol Res*.

Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, Sakamaki H, Taniguchi S, Yamashita T. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Sep;22(9):1702-9.

Hattori K, Doki N, Kurosawa S, Hino Y, Yamamoto K, Sakaguchi M, Harada K, Ikegawa S, Shingai N, Senoo Y, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. Mycophenolate mofetil is effective only for involved skin in the treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2016 Oct 21.

Goto T, Nishida T, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Sakemura R, Hanajiri R, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Murata M, Kiyoi H. Programmed Death-Ligand 1 on Antigen-presenting Cells Facilitates the Induction of Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes: Application to Adoptive T-Cell Immunotherapy. *J Immunother.* 2016 Oct;39(8):306-15.

Yamamoto K, Doki N, Senoo Y, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Haraguchi K, Okuyama Y, Sakamaki H, Ohashi K. Severe hypoxemia in a healthy donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after only the first administration of granulocyte-colony stimulating factor. *Transfus Med Hemother.* 2016 Nov; 43(6): 433-435.

Harada K, Yamada Y, Konishi T, Nagata A, Takezaki T, Kaito S, Kurosawa S, Sakaguchi M, Yasuda S, Yoshioka K, Watakabe-Inamoto K, Igarashi A, Najima Y, Hagino T, Muto H, Kobayashi T, Doki N, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. Comparison of transplant outcomes and economic costs between biosimilar and originator filgrastim in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2016 Dec; 104(6): 709-719.

Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell

Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study. Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, Inagaki J, Goto H, Koh K, Yoshida N, Kato K, Cho Y, Kosaka Y, Takahashi Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Miyamura K; Biol Blood Marrow Transplant. Donor/Source Working Group of Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation. 2016 Dec;22(12):2226-2234.

Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, Ikegawa S, Yamamoto K, Toya T, Doki N, Koizumi K, Honda K, Ohashi K. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* 2016 Jul 26. pii: blood-2016-05-717652. [Epub ahead of print]

Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Fuji S, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T, Yamamori M, Takami A, Hino M, Fukuda T. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol* (in press).

Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Kuriyama K, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto S, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K. Beginning of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan: The results of prospective observational study. (投稿中).

Kawashima N, Shimizu N, Kamoshita S, Watakabe K, Yokohata E, Kurahashi S, Ozawa Y, Miyamura K. Risk factors and outcome of unrelated donor search; a single center analysis using Japan Marrow Donor Program registry data. (投稿中)

2 . 学会発表

田中淳司. 非血縁末梢血幹細胞移植
第 38 回日本造血細胞移植学会総会教育講

演、2016年3月5日 名古屋市

川島直美、安田孝彦、上野敏秀、瀬戸愛花、福島庸晃、小澤幸泰、伊藤雅文、間野博行、宮村耕一. Next generation sequencing (NGS) による同種造血幹細胞移植後におけるドナー型造血不全発症の解析. 第38回日本造血細胞移植学会、2016年3月5日 名古屋市

川島直美、田中喬、後藤辰徳、澤正史、岡田和也、金森平和、大橋一輝、谷本光音、栗山幸大、直川匡晴、奥村廣和、千葉滋、長藤宏司、福田隆浩、上田恭典、岡本真一郎、熱田由子、日野雅之、田中淳司、宮村耕一. 本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究. 第38回日本造血細胞移植学会、2016年3月5日 名古屋市

田中淳司. 血液疾患免疫療法とNK細胞 第8回血液疾患免疫療法学会イブニングセミナー、2016年9月3日 札幌市

室井 一男 .輸血細胞治療の新たな展開と

血液事業 第40回日本血液事業学会総会、2016年10月6日、血液事業、39(2):294, 2016.

室井一男 .造血幹細胞の採取、処理、保存、輸注について .第34回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会、2016年11月12日、抄録集・プログラム集、p.24, 2016.

上田恭典. 末梢血幹細胞採取における安全性確保とメディカルスタッフの役割 第37回日本アフェリシス学会学術大会 ワークショップ 2016年11月 横浜市

G . 知的所有権の出願・取得状況

- 1 特許取得
無し
- 2 実用新案登録
無し
- 3 その他
無し