

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
 平成31年度/令和元年度 総括研究報告書
 研究課題：非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と至適な
 利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備
 課題番号：H29 難治等（免） 一般 101
 研究代表者：所属機関 慶應義塾大学医学部内科学（血液）教室
 氏名 岡本 真一郎

研究分担者氏名・所属研究機関名及
 び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

所属機関名・職名	研究分担者名
北海道大学・大学院医学研究科医学専攻内科学講座血液内科学分野・教授	豊嶋 崇徳
大阪市立大学・大学院医学研究科血液腫瘍制御学・教授	日野 雅之
倉敷中央病院・血液内科・主任部長	上田 恭典
国際医療福祉大学 三田病院血液内科 主任教授	中世古 知昭
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	熱田 由子
日本赤十字社・血液事業本部技術部・次長	高梨 美乃子
東海大学・医学部再生医療科学・教授	矢部 普正
久留米大学・医学部 内科学講座血液・腫瘍内科部門・教授	長藤 宏司
大阪国際がんセンター・血液内科・副部長	藤 重夫
名古屋第一赤十字病院・造血細胞移植センター・センター長	宮村 耕一

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植（UPBSCT）件数と比較すると、非血縁者間骨髄移植件数は未だに低い。本研究の目的は、これまで非血縁者間末梢血幹細胞移植（UPBSCT）の導入を検討してきた研究班の成果を踏まえ、造血幹細胞移植医療体制を支える様々な組織と連携し、包括的視点から非血縁者末梢血幹細胞の効率的提供と、その至適な利用率増加に繋がる様々な調査、解析を実施し、UPBSCTにおけるドナーの安全担保と効率的な提供体制の構築と移植成績向上に役立てることである。具体的には、地域内及び地域間の採取施設の

効率良い連携体制の確立、海外における末梢血幹細胞採取の効率化に関する情報の収集と我が国への導入の可能性、移植合併症の有効な予防法の開発、そして治療へのアクセスを担保する治療体制の整備、UPBSCTを受ける患者選択の最適化、血縁・非血縁ドナー安全情報の一元管理システムの構築などの視点から取り組み、目的達成を目指す。

B. 研究方法

1) 我が国の UPBSCT の成績の解析：TRUMP データを用いて、これまでに施行された我が国の UPBSCT の成績を非血縁者間骨髄移植のそれを比較し現状における両造血細胞ソースを用いた移植の同等性を検証した。また、研究期間中に非血縁者間末梢血幹細胞移植においても HLA 不適合ドナーの選択が可能となったことを受け、日本造血細胞移植学会データベースを用いて UPBSCT HLA 不適合が移植成績に及ぼす影響についても解析し、HLA 不適合非血縁者間骨髄移植についても同様の比較検討を行った。

2) ECP を用いた治療抵抗性慢性 GVHD の治療体制の構築についての検討：UPBSCT 後に、慢性 GVHD の発症頻度と重症度が高まることが懸念される。慢性 GVHD の治療に関しては ECP の有用性が確認されているが、我が国においては ECP 導入に既に 8 年近い年月を要しているが、2021 年には実臨床での使用が可能となる予定である。そこで、ECP 導入がほぼ決定した現時点での ECP の効率的配置について、北海道地域をモデルとして検討を行い、その他の地域での ECP 配置を検討する具体的なアプローチを策定した。

3) 骨髄採取との比較による末梢血幹細胞採取前後のドナー負担の明確化、ドナー負担軽減を目指した末梢血幹細胞採取法、採取体制の効率化に関する検討：JMDP で作成された非血縁者末梢血幹細胞採取マニュアルを遵守することで、非血縁者間末梢血幹細胞提供ドナーのコーディネートおよび採取が円滑かつ安全に施行されているかを検証するために、JMDP ドナー安全委員会と連携し、SF-36 を用いたアンケート方式により、骨髄採取と末梢血幹細胞採取におけるドナー負担を比較した。次に、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取に関するデータを解析し、ドナーの負担を減らし、1 日で採取が終了する件数を増加させるための方策について検討した。具体的には、骨髄バンクで、2017

年 11 月までに、末梢血幹細胞移植が行われた 409 例について、採取施設から骨髄バンクへの報告書に基づいて得られた患者体重、ドナーの体重、性別、採取所要時間、血液処理量、採取 CD34 陽性細胞数などの Data より、そのドナーの対象患者あたりの採取 CD34 陽性細胞数の分布、血液処理量、採取所要時間の分布、Poor mobilizer の数、血液処理量を増加させた場合にどの程度の CD34 陽性細胞採取が採取可能かについて調査を行った。

4) 末梢血ドナーフォローアップ体制の強化による安全情報の更なる充実と移植施設への feedback システムの確立: これまで独立して行なわれてきた血縁ドナーと非血縁ドナーの安全情報の管理の一元化について、JMDP ドナー安全委員会、日本造血細胞移植学会ドナー委員会、造血細胞移植データセンター、日本赤十字社の 4 者が協力して、情報管理の一元化システムの構築について検討を開始した。また、海外における末梢血幹細胞採取時のインシデント・アクシデントの報告状況、実態調査に関しては、EBMT の年次総会 (EBMT donor outcome committee) そして World Marrow Donor Association (WMDA) の年次総会に出席し、情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「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」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会 (倫理委員会) の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の

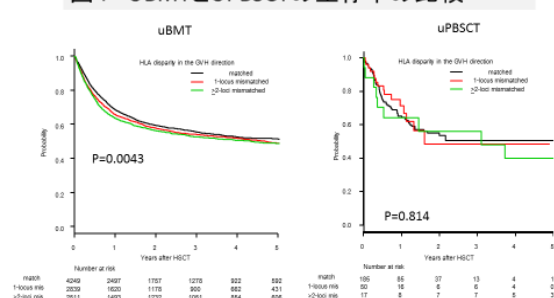
不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。本研究は「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会 (倫理委員会) の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。

C. 研究結果

1) 我が国の UPBSCT の成績の解析: TRUMP データを用いて、これまでに施行された我が国の UPBSCT (252 例) の成績を非血縁者間骨髄移植 (9615 例) のそれを比較し現状における両造血細胞ソースを用いた移植の同等性を検証した。UPBSCT は、高齢者、HCT-CI スコア 3 以上の症例でよりおく施行されていたが、疾患リスクと PS に関しては両群で有意差は認められなかった。前処置は両群で差がなく、GVHD 予防は PBSCT 群で ATG および tacrolimus が多く用いられていた。移植時期は UPBSCT が 2012-2016 年に施行されており観察期間が UBMT と比較して短い、この観察期間において両群の生存率に有意差は認められなかった (図 1)。多変量解析では造血幹細胞ソース間での生存率、grade III-IV 急性 GVHD、NRM

に有意差は認められなかった。UPBSCTにおいて、HLA 不適合が移植成績に及ぼす効果に関しては、生存者の観察期間がUPBSCT群において1年程であることから長期的な成績の評価は困難であった為、短期的な治療成績の比較検討を中心に行った。UPBSCT 群に HLA 不適合移植例が少数例であること、観察期間が短いなどの制限はあるが、UBMTにおける HLA 不適合の影響と比してUPBSCTにおける HLA 不適合の影響に大きな差はないことが示された。一方で、急性GVHDII-IVを発症した症例の予後は、UBMTと比較してUPBSCTで低下する傾向が認められた。

図1 UBMTとUPBSCTの生存率の比較



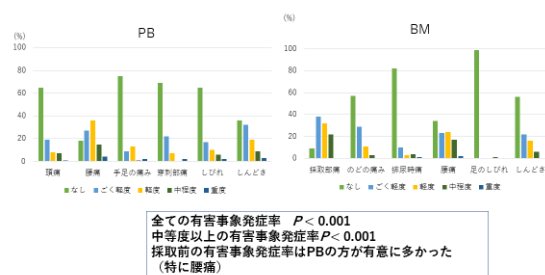
We assessed the interaction between stem cell source and the presence of 1-locus HLA mismatch in patients who received uBMT or uPBSCT. There was no significant interaction between stem cell source and the presence of HLA disparity ($P = 0.94$ for grade II-IV acute GVHD, $P = 0.75$ for grade III-IV acute GVHD, $P = 0.68$ for NRM, and $P = 0.47$ for OS).

2) ECPを用いた治療抵抗性慢性GVHDの治療体制の構築についての検討：移植推進拠点病院である北海道大学病院をモデルとして、効率の良いECP設置の検討を検討した。地域の医療施設からの移植患者件数、退院後の患者逆紹介率、経時的に見た移植後フォローアップ実施施設の割合、地域医療施設におけるECP実施の可能性、ECPを必要とする重症慢性GVHD発症率の年次推移を総合的に判断し、移植後の患者在住地域の地域医療施設でフォロー中の症例が、重症慢性GVHDを発症しECPを要すると判断された場合、北海道大学病院への転院加療で対応可能と考えられ、札幌圏外にECPを設置する意義は現時点では確認されなかった。

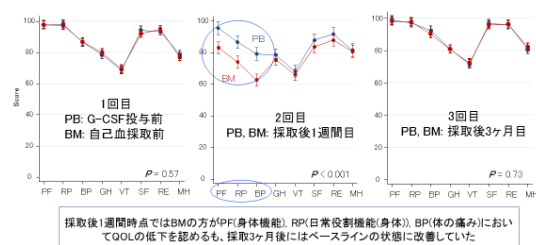
3) 採取との比較による末梢血幹細胞採取前後のドナー負担の明確化、ドナー負担軽減を目指した末梢血幹細胞採取法、採取体制の効率化に関する検討：末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関して、SF-36を用いたQOLおよび自覚症状についてアンケート方式による観察研究を実施し、非血縁末梢血幹細胞提供ドナー107例、骨髄提供ドナー110例から回答を得た。身体的な負荷がない時点ではQOLに差を認めなかった。骨髄提供ドナーでは幹細胞採取1週間目の身体機能PF、日常役割機能(身体)RP、体の痛みBPのQOLが末梢血幹細胞

ドナーに比して有意に低かった。採取前の自覚症状はG-CSF投与による腰痛のため末梢血幹細胞提供ドナーに有意に多かったが、採取時と採取後の自覚症状は腸骨穿刺による採取部痛と腰痛、および術後の倦怠感のため骨髄提供ドナーの方が有意に多く、特に採取当日は骨髄提供ドナーの16.8%で重度であり、採取後1週間目の身体的QOL低下につながったと考えられた。末梢血幹細胞採取および骨髄採取はともに採取後3ヶ月目のQOLは全ての項目で身体的な負荷がない時点まで回復していた。両採取方法は共に許容されると考えられるが、末梢血幹細胞採取後1週間目の身体的QOLの低下は骨髄採取と比較して有意に少なく、ドナーへの身体的負担はより少ない採取法であると考えられた。(図2,3)

(図2)採取時~採取後の有害事象の比較



(図3) SF36による非血縁ドナーからの末梢血幹細胞(PB)、骨髄(BM)前後のQOLの比較

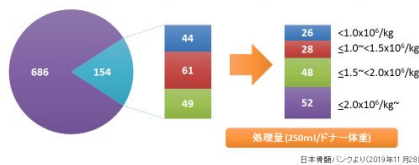


2019年11月時点での末梢血幹細胞採取で、1日で採取終了は699件、2日間採取例は142件、総採取CD34陽性細胞数の中央値はそれぞれ $4.58 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)、 $2.96 \times 10^6/\text{kg}$ であり、2日採取でも $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかったのは3例のみであった。血液処理量の中央値は、1回の採取当たりおおむね $200\text{ml}/\text{kg}$ (ドナー体重)で、採取に要した時間の中央値は、1回採取244分、2回採取447分で、4日目採取開始の1日目のCD34陽性細胞採取量中央値 $3.49 \times 10^6/\text{kg}$ 、5日目採取開始は $4.81 \times 10^6/\text{kg}$ で、5日目採取開始の方がやや多いが、2日間採取例の2日目採取量はほぼ同等であり、2日に渡る採取でより多くの細胞が採取できることはなかった。血液処理量に比例して採取CD34陽性細胞数が増加すると仮定すると、1日採取で $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかった106例のうち、処理量を骨髄バンクの上限 $250\text{ml}/\text{kg}$ まで採取すると40例(37.7%)、血縁者間の上限 $300\text{ml}/\text{kg}$ まで採取すると56例(52.8%)がCD34陽性細胞数 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$

(患者体重)以上となり、1日で採取終了可能と推測された(表1)

(表1)1日目CD34陽性細胞数 2×10^6 /患者体重(kg)未満の154例について血液処理量を250ml/ドナー体重まで増した場合の想定

CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)	CD34陽性細胞数中央値(25%-75%)	総処理量/ドナー体重中央値(25%-75%)	症例数(うち2日採取割合)	症例数(6日以内採取割合)
2.0×10^6 /kg未満の症例	1.25 (0.97-1.62)	169 (131-208)	154 (142, 92%)	154 (133, 86%)



血液処理量(250ml/ドナー体重)
日本赤十字社より(2019年11月28日採取分まで)

現状での末梢血幹細胞採取の capacity を拡大の可能性について、日本赤十字社との連携について検討を加えた。日本赤十字社は日本輸血細胞治療学会の認定 apheresis ナースを擁しており、採取医療機関に対してのドナーケアおよび技術支援は可能であると考えられた。また、献血における採血副作用情報の管理は末梢血幹細胞採取においても応用できると考えられた。

4) 末梢血ドナーフォローアップ体制の強化による安全情報の更なる充実と移植施設への feedback システムの確立：日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)の機能を拡大し、2018年3月1日をもってドナーの登録からドナー適格性の判定、短期フォローアップ調査とその後のドナー有害事象の把握などの事業を移管した。JDCHCTとドナー委員会との連携は良好で、登録ドナーの医学情報はドナー委員会に転送され、当該月担当のドナー委員会委員によって適格性が判定するシステムを構築した。ドナー有害情報は、造血幹細胞採取の際の注意として採取施設医師に周知し、またドナー安全性情報の透明性を担保するために日本造血細胞移植学会のホームページでの公開を目指し、個人情報保護に注意した情報整理を行いホームページ公開の準備を完了した。一方で有害事象の詳細な検討のためのデータベースを作成し、日本造血細胞移植学会一元化委員会の管理として、ドナー安全性ワーキンググループからの研究申請を審査することとした。重篤な有害事象として緊急安全情報が発出された G-CSF 投与後アナフィラキシーショックに関しては、WMDA SEAR レジストリーに登録するとともに、全世界 76 カ国のバンクにおける UPBSCT ドナーの重篤有害事象の収集を行い、未知の重篤な有害事象は報告されていないが、脾破裂や今回報告されたアレルギー反応などが頻度は少ないが報告されていることを確認した(表2)。

(表2)UPBSCTドナーのSEAR 2018年度のWMDA報告

Type of SEAR	N
Other	6
Non-haematological malignancy	26+1*
Autoimmune disease	15
Allergic reaction	13
Infections	7
Haematological malignancy	6
Local trauma	5
Thrombosis / embolic	3
Cardiovascular disease	3
Splenic rupture	1
Cerebrovascular disease	1
Total	87

*One case of ovarian cancer in a donor submitted as Harm to recipient / donor-derived malignancy

D. 考察

1) 我が国のUPBSCTの成績の解析：この班で行った解析では、UPBSCTの成績はUBMTとほぼ同様であることが確認された。また、少量のATGを用いた移植前処置の導入によって、HLA一座不適合UPBSCTに関しては、UBMTにおけるHLA不適合が移植成績に及ぼす影響と比較して、HLA適合UPBSCTと比較して有意差がないことが示唆された。UBMT群と比較して、UPBSCT群の観察期間は短く症例数も少ないので、両者が同等と結論できる結果ではないが、安全性の視点から考えて、UPBSCTが至適と考えられる患者集団、UPBSCT後の治療抵抗性慢性GVHDの発症頻度、UBMTと比較して急性GVHD発症UPBSCT群の予後不良である理由などを明らかにするために、先入観にとらわれずに、今後も継続してUPBSCT症例を蓄積していくことは妥当であると考えられた。

2) ECPを用いた治療抵抗性慢性GVHDの治療体制の構築についての検討：今回の検討では北海道地区をモデルとして、地域の医療施設からの移植患者件数、退院後の患者逆紹介率、経時的に見た移植後フォローアップ実施施設の割合、地域医療施設におけるECP実施の可能性、ECPを必要とする重症慢性GVHD発症率の年次推移を総合的に判断しECPの効率的配置に関するシミュレーションを行った。今回の検討では全国レベルでの検討はできなかったが、このモデルは2021年度から新たに開始される移植推進拠点病院事業の9エリアにおいて、是非検討すべき課題と考える。その場合、多くの移植施設が造血幹細胞移植と同時に自家・血縁・非血縁の造血幹細胞採取、そして臨床現場に導入されるCAR-T細胞に代表される新たな細胞療法についても十分に配慮し、これらの造血細胞採取を両立させる配置に十分配慮して、各地域における効率よい役割分担を検討することが不可欠である。この点に関して、細胞採取との両立を各地域におけるフェレーシスのcapacityとアクセス、地域における連携体制、患者さんの流れ、移植後フォローアップ体制に関する情報を収集し、その基において必要な設置件数と場所を、地域の移植推進拠点病院が中心となり、各地域で検討することが不可欠と考える。今回の検討で、日本赤十字社との連携の可能性を検討し、日本赤十字社のアフェレ

ーシステムが機器の設定およびドナーケアに貢献できる余地があることを示したが、採取にかかる時間や緊急時の対応などの課題がのこり、密な連携ができる近隣の医療施設から継続して検討することが必要と思われる。

採取との比較による末梢血幹細胞採取前後のドナー負担の明確化、ドナー負担軽減を目指した末梢血幹細胞採取法、採取体制の効率化に関する検討：今回の骨髄と末梢血採取前後における QOL の比較では、採取前の G-CSF 投与後もしくは自己血採取後の自覚症状は G-CSF 投与による腰痛のため末梢血幹細胞提供ドナーに有意に多かったが、身体的な負荷がない時点での QOL はドナー間で差がなかった。一方で、採取時と採取後の自覚症状は腸骨穿刺による採取部痛と腰痛、および術後の倦怠感のため骨髄提供ドナーの方が有意に多く、骨髄提供ドナーにおいて採取 1 週間目の身体的 QOL の低下につながったと考えられる。ドナーの意思確認では、80%のドナーがいずれの採取法も対応可と回答している中で、依然として末梢血の利用率が低い理由の 1 つとして、末梢血幹細胞採取の利便性が現状では十分に生かされていない現実がある。JMDF のマニュアルに規定された G-CSF 投与期間中の連日採血による血球数の確認、それによって約 67.4%のドナーが注射期間中は入院で G-CSF の投与を受けているなどが例として挙げられる。安全性に配慮しつつも末梢血幹細胞採取に伴うドナー負担の更なる軽減は、利用率向上には不可欠な課題である。G-CSF 投与中の採血による副作用の確認の簡略化とそれに付随する入院期間の短縮、鎮痛剤などの G-CSF 投与に関連する症状の緩和などが現実的な施策であり、すでに JMDF には G-CSF 投与中のドナーの自覚症状、理学的所見、検査所見などのデータが蓄積されている。これを詳細に解析することで、ドナーの安全性に配慮した G-CSF 投与期間中のドナーフォローアップの簡略化を検討すれば、今後の末梢血幹細胞ドナーの拡大に繋がると考える。将来的には、G-CSF の自己注射、移植推進拠点病院事業と連携した地域における G-CSF 投与地中の follow-up の簡略化、PEGylated G-CSF の導入などが将来的課題と考えられる。また、我々が検討したドナー、採取施設、移植施設の負担の大きい 2 日採取を避けるために、採取 CD34 陽性細胞を採取中に測定し血液処理量の決定や、採取量上限の引き上げも可能な症例を選定して進めることが期待される。全身麻酔下での骨髄採取や G-CSF 投与による末梢血幹細胞採取後の死亡例が存在するが、その多くは血縁ドナーで、比較的高年齢者や何らかの基礎疾患を有していた場合が多い。しかし、比較的若年齢で、何ら基礎疾患

のないドナーにおいても重篤な有害事象の報告はある。ドナーの安全性確保のためには、全てのドナーを登録し、その既往歴や基礎疾患の有無、臨床検査所見、身体所見、画像診断や生理検査などで、ドナーとしての適格性を担保したうえで、実際の採取後に発生する有害事象を把握し、その原因究明と対策の確立を行うことが必要である。今回、上記を円滑にすすめる態勢が整い、ドナー安全情報、有害事象を網羅的に収集する体制が整った。得られた知見を日本造血細胞移植学会による造血幹細胞採取のガイドラインに反映させていくことが期待される。

評価

非血縁者末梢血と骨髄造血幹細胞移植の同等性を示し、一応目標を達成したと考える。しかし、解析の対象となる UPBSCT 症例が少なく、UPBSCT が至適と考えられる患者の選択を可能とする score の作成は今後の課題として残された。非血縁者末梢血幹細胞の効率的提供体制の確立に関しては、UBMT ドナーと比較し UPBSCT ドナーが QOL・採取関連症状の点で優位性を示し、加えて UPBSCT ドナーの更なる負担軽減についての具体的提言をまとめることができ目標を達成した。また、UPBSCT ドナーからの効率的幹細胞採取と表裏一体となるドナーの安全性担保に関しては、タイムリーな安全情報の把握による安全性の担保に関しては、ドナー安全情報の収集システム、データ管理方法を確立し、「ドナーの安心感の向上をドナー数増加に繋げる」という班の目標を達成した。

研究成果の学術的・国際的・社会的意義について：欧米では 70～80%の非血縁者間造血幹細胞移植が末梢血を用いて行われているが、本研究のようにドナーの安全性と効率的な末梢血からの効率的幹細胞採取の両側面から詳細に検討した報告は極めて少ない。従ってこの班の成果は、国内だけではなく、海外の非血縁者バンクにも有用な知見となることが期待される。また、研究班だけではなく、学会、日本赤十字社、骨髄バンクが一体となって検討した結果であり、学術的価値に加えて、非血縁者間造血幹細胞移植を支えるより良い社会の支援体制のあり方についての提言もできた意義は大きい。

今後の展望について：今後は、更なる UPBSCT 症例を蓄積し、その成績を向上させる更なる検討（私的な患者選択基準など）を策定するとともに、本研究の結果を基礎として、新たに開始される移植推進拠点病委員事業と密に連携し、UPBMST を支援するより良い社会の体制を構築することが期待される。

研究内容の効率性について：ECP の導入や UPBSCT 症例の緩慢な増加によって、達成できなかった課題はあるが、それ以外の課題に関しては、効率よく検討がなされたと考える。

E. 結論

1. 難治性慢性 GVHD の治療に用いる ECP の設置は、今後の移植推進拠点病院事業と連携して地域ごとに、その至適配置を検討することが望ましい。
2. 末梢血幹細胞および骨髄採取後の QOL 比較では、採取後 1 週間目の身体的 QOL の低下は骨髄採取と比較して有意に少なく、ドナーへの身体的負担はより少ない採取法であると考えられ、今後安全性には配慮し採取前の G-CSF 投与における検診の簡略化を進めることで、PBSCC を選択するドナーを増やすことが期待できる。
3. ボランティアドナーから末梢血幹細胞採取では、採取 CD34 陽性細胞を採取中に測定し血液処理量を決定することで、ドナーの負担を大幅に軽減出来る可能性がある。
4. ドナー安全の向上のために、JDCHCT とドナー委員会が連携し、ドナー有害事象の把握、検討を含めてドナー安全情報管理の一元化が可能となった。
5. JMDDP におけるオンラインドナーコーディネートシステムを構築し、業務量の減少と効率化によりコーディネート期間の短縮とより厳密な安全情報管理が期待される。また、血縁ドナーに対しても同一基盤での運用を行い、安全管理体制の構築を目指すことが不可欠である。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	2件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	0件
そのうち主なもの	

学会発表	2件
------	----

1. 上田恭典 Spectra Optialによる末梢血幹細胞採取 MNCモードとCMNCモード 第38回日本アフエレーシス学会学術大会 千葉 シンポジウム
2. Impact of HLA disparity in uPBSCT in Japan Shigeo Fuji, Koichi Miyamura, Yoshinobu Kanda, Takahiro Fukuda, Takeshi Kobayashi, Yukiyasu Ozawa, Koji Iwato, Naoyuki Uchida, Tetsuya Eto, Takashi Ashida, Takehiko Mori, Masashi Sawa, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Junya Kanda. 第41回日本造血細胞移植学会総会 2019年3月8日 大阪

2) 海外

口頭発表	1件
原著論文による発表	1件
それ以外（レビュー等）の発表	0件
そのうち主なもの	

学会発表	1件
------	----

1. R Tsumanuma, E Omoto, H Kumagai, Y Katayama, K Iwato, G Aoki, Y Sato, Y Tsutsumi, K Miyazaki, N Tsukada, M Iino, A Shinagawa, Y Atsuta, Y Koderu, S Okamoto, H Yabe. Efficacy and Safety of Bio

similar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. 4 4th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.

論文発表

13件

1. Ueda Y, Ogura M, Miyakoshi S, Suzuki T, Heike Y, Tagashira S, Tsuchiya S, Ohya hiki K, Miyazaki Y. Phase 1/2 study of the WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer Sci.* 2017 Dec;108(12):2445-2453. 2017年
2. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, Higasa S, Moriki T, Yagi H, Miyata T, Murata M; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):3-15. 2017
3. Okamoto S, Teshima T et al. Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patients with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2018;108:298-305.
4. Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K: Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol* 107:211-221, 2018.
5. Kobayashi T, Ozawa Y, Iwato K, Uchida N, Eto T, Ashida T, Mori T, Sawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Short-term clinical outcomes after HLA 1-locus mismatched uPBSCT are similar to that after HLA-matched uPBSCT and uBMT. *Int J Hematol.* 2019 Mar 15. doi: 10.1007/s12185-019-02631-z. [Epub ahead of print]
6. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Dec

- c 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
7. Fuji S, Miyamura K, Kanda Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Iwato K, Uchida N, Eto T, Ashida T, Mori T, Sawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Short-term clinical outcomes after HLA 1-locus mismatched uPBSCT are similar to that after HLA-matched uPBSCT and uBMT. *Int J Hematol.* 2019 Mar 15. doi: 10.1007/s12185-019-02631-z. [Epub ahead of print]
 8. Shichijo T, Fuji S, Tajima K, Kubo H, Nozaki K, Honda T, Yamaguchi J, Kawashima I, Kawajiri A, Takemura T, Onishi A, Ito A, Tanaka T, Inamoto Y, Kurosawa S, Kim SW, and Fukuda T. Beneficial impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: focusing on difference between stem cell sources. *Bone Marrow Transplant.* 2018 May;53(5):634-639. (corresponding author)
 9. [Introduction and the current status of unrelated peripheral blood stem cells transplantation in Japan].
Miyamura K K
Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
Rinsho Ketsueki. 2018;59(10):2323-2333
 10. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation.
Miyamura K¹, Yamashita T², Atsuta Y^{3,4}, Ichinohe T⁵, Kato K⁶, Uchida N⁷, Fukuda T⁸, Ohashi K⁹, Ogawa H¹⁰, Eto T¹¹, Inoue M¹², Takahashi S¹³, Mori T¹⁴, Kanamori H¹⁵, Yabe H¹⁶, Hama A⁶, Okamoto S¹⁴, Inamoto Y⁸.
Blood advances. 2019 Feb 12;3(3):397-405
 11. Short-term clinical outcomes after HLA 1-locus mismatched uPBSCT are similar to that after HLA-matched uPBSCT and uBMT.
Fuji S¹, Miyamura K², Kanda Y³, Fukuda T⁴, Kobayashi T⁵, Ozawa Y², Iwato K⁶, Uchida N⁷, Eto T⁸, Ashida T⁹, Mori T¹⁰, Sawa M¹¹, Ichinohe T¹², Atsuta Y^{13,14}, Kanda J¹⁵; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.
International journal of hematology. 2019 Mar 15
 12. Nishiwaki S, Tanaka H, Kojima H, Okamoto S. Availability of HLA-allele-matched unrelated donors: estimation from haplotype frequency in the Japanese population. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Jun 15. doi: 10.1038/s41409-018-0263-9. [Epub ahead of print]
 13. Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Fujisawa S, Onishi Y, Yano S, Onizuka M, Kanda Y, Mizuno I, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Okamoto S, Atsuta Y. Employment status was highly associated with quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and the association may differ according to patient age and graft-versus-host disease status: analysis of a nationwide QOL survey. *Bone Marrow Transplant.* (in press)
- G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- 1 特許取得
なし
 - 2 実用新案登録
なし
 - 3 その他
なし