

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
平成31年度/令和元年度 分担研究報告書
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：所属機関 東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学
氏名 矢部 普正

研究要旨：同種造血幹細胞移植はドナーの存在が必須であり、ドナーリクルートとドナー保護から造血幹細胞採取に伴うリスクを最小限にとどめる対策が求められる。日本造血細胞移植学会ドナー委員会と日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）との連携、協働を進め、ドナー安全情報を一元化した。ドナー傷害保険加入適格基準を用いてドナーの医学的条件を担保し、発生したドナー有害事象の把握とその解析を行い、対策を検討した。また、ドナー有害事象を適切な個人情報保護を行ったうえで一般に公開した。

A. 研究目的

同種造血細胞移植は造血幹細胞を提供するドナーの存在が前提となっている治療であり、ドナーリクルートとドナー安全は重要なテーマである。ドナー適格性としての健康状態をドナー傷害保険加入適格基準でチェックして医学的安全性を担保し、採取に伴う有害事象報告などドナー安全情報を収集して、安全性対策を立案、同時にドナー有害事象を適切な方法で公開する。

B. 研究方法

日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）に登録されたドナー情報は、日本造血細胞移植学会ドナー委員会に提供され、ドナー委員会によってドナー傷害保険加入適格性の判定が行われる。採取後に発生したドナー有害事象はJDCHCTによって収集され、ドナー委員会に送られて原因究明のための解析や予防対策を検討する。ドナー安全情報の透明化を図るため、個人情報保護に注意を払いつつ、ドナー有害事象の公開に向けて公開情報の整理を行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針あるいは疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

C. 研究結果

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の2名の委員によってドナー傷害保険加入の適格性が判定されており、現在まで造血幹細胞採取後の短期的有害事象において、ドナー不適格に基づく事象の報告はない。

全てのドナー有害事象は採取施設医師に周知

されているが、ドナーとなりうる一般国民にも公開される必要がある。このため、個人情報保護に配慮した情報整理を行い、日本造血細胞移植学会のホームページでの公開を完了した。

また、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。

D. 考察

造血細胞移植の黎明期には、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報告されていた。死亡例のほとんどは血縁ドナーで比較的高年齢であったり、何らかの基礎疾患を有していたが、確立されたドナー適格基準に則って適格性が判定されたとは言えず、その一部はドナーとすべきではなかった可能性がある。一方で、比較的若年齢で、何ら基礎疾患のないドナーにおいて、死亡には至らないまでも重篤な有害事象の報告はある。つまり、ドナーの安全性の確保には、事前の医学情報によるドナー適格性の判定と、採取中あるいは採取後に有害事象が起こった際に、早期の適切な対応によって重症化を防ぐという2つのアプローチが必須である。この際、採取中あるいは採取後の有害事象については、G-CSF投与や採取手技との関連が判定困難な場合もあり、すでに収集された有害事象報告が参考になることが多い。今回、ドナー登録から有害事象の収集と解析を円滑にすすめる態勢が整い、ドナー安全情報、有害事象を一元的に把握し、その解析を経て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とする。

E . 結論

JDCHCTと日本造血細胞移植学会ドナー委員会
が連携し、ドナー登録、ドナー適格性の判定か
らドナー有害事象の収集、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。

F . 研究発表

1. 論文発表

Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? *Br J Haematol*. 2020 Feb 28. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 32108331

Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain and development* 2019 (in press)

Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat*. 2019 Sep 12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]

Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.

Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue

M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438

Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. *Life Sci Alliance*. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185

Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019; 104(10): 1962-1973.

Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.

Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6

transgenic humanised mouse model. EBioMedicine. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.

Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. Brain Dev. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]

Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? Br J Haematol. 2019; 185(1): 166-169.

総説

矢部普正 先天代謝異常に対する同種造血幹細胞移植 血液内科 2020; 80 (1): 129-134.

著書

指定難病ペディア 2019 ファンコニ貧血 日本医師会 2019 190-191 (共著)

2. 学会発表

国際学会

1. H Yabe. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. The 5th international Forum of Lysosomal Disorders. July 2019, Tokyo, Japan.

国内学会

1. 矢部普正、小池隆志、大坪慶輔、今井枝理、森本 克、望月博之、加藤俊一、矢部みはる 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状 第61回日本先天代謝異常学会総会 2019年10月 秋田

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し