

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

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

平成30年度 総括研究報告書

研究代表者 岡本 真一郎

令和元(2019)年 5月

作成上の留意事項

分担研究報告書がある場合は、「総括・分担研究報告書」と表記すること。

研究報告書目次

目 次

I . 総括研究報告	
非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの対策と治療体制の整備 非血縁末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集 岡本 真一郎	-----10
II . 分担研究報告	
1 . 非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの対策と治療体制の整備 豊嶋 崇徳	-----19
2 . ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化 日野 雅之	-----20
3 . ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化 上田 恭典	-----23
4 . ドナー安全情報管理の一元化 中世古 知昭	-----26
5 . 非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する指標の作成 熱田 由子	-----28
6 . ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化 高梨 美乃子	-----31
7 . ドナー安全情報管理の一元化 矢部 普正	-----33
8 . 非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討 長藤 宏司	-----37
9 . 非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討 非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性のGVHD対策と治療体制の整備 藤 重夫	-----39
10 . 「海外の相互監査、品質管理、安全システムの調査」に関連するテーマとして 海外におけるドナー安全情報の一元化 宮村 耕一	-----41
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----44

厚生労働科学研究費補助金 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))
 平成30年度総括研究報告書

『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』

非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの対策と治療体制の整備
 非血縁末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集

研究代表者 岡本 真一郎
 慶應義塾大学医学部内科学(血液)教室 教授

研究要旨
 本研究の目的は非血縁者末梢血幹細胞移植(UPBSC)後合併症〔特に慢性GVHD〕の効果的な予防・治療法、非血縁者末梢血幹細胞効率的提供体制、そして非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞採取(UPBSCC)の安全性を担保する体制の確立とその普及を図ることである。本年度は、最近の進歩を考慮したUPBSC後の合併症として懸念される慢性GVHDの治療に用いるECPの効率的配置の再検討、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身体的負担の明確化、ドナー負担軽減を目的とした1日での末梢血幹細胞採取を可能とする採取方法に関する検討の継続、末梢血血縁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、日本赤十字社の日本輸血細胞治療学会認定アフェレーシスナースの技術的支援の可能性、非血縁者間骨髄移植と末梢血幹細胞移植成績の比較検討の継続(非血縁者間末梢血幹細胞移植におけるHLA不適合の移植成績に及ぼす影響)、海外におけるUPBSCC/UPBSCの実態調査(特に安全性)の継続、を通して本研究の目的達成に取り組むと同時に、今後の具体的な研究の方向性を明らかにした。

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・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 晋正
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

本研究の目的は、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、UPBSC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。

全身麻酔を必要としない末梢血幹細胞採取では、骨髄採取と比較してドナーの視点から見た身体的・心理的負担がより少ない。現在、海外諸国では、末梢血が非血縁者幹細胞採取の70~100%を占めている。しかし、現状での我が国の非血縁者末梢血の利用率は数%と極めて低い。非血縁者間末梢血幹細胞移植後の生存率は、骨髄移植と同等であることが明らかにされている。しかし、CGVHDなどのQOLを著しく低下させる移植後合併症の発症率・重症度が高まることが明らかにされている。CGVHDの治療が限定される現状で、末梢血幹細胞の使用に懸念を示す移植医は少なくない。一方で、現状のドナー登録から末梢血幹細胞採取までの

プロセスは、その安全性の確保を最優先とした規制の中で施行され、ドナーの身体的・心理的負担の軽減、コーディネーション期間の短縮には至っていない。さらに、移植施設が自家・血縁者に加え非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取を施行している現状が、採取の capacity 拡大を妨げる障壁となっている。

本研究では、これらの問題に対して、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具体的な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、目的を達成することを目指す。

B. 研究方法

1. 慢性 GVHD 治療 ECP の至適配置と UPBSCT における HLA 不適合がその成績に及ぼす効果についての検討：

同種末梢血幹細胞移植後に、その頻度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、我が国においては導入に既に 8 年近い年月を要している。本研究班では少量 ATG を用いた前処置による慢性 GVHD の予防の有用性を報告した。今回は ECP 導入がほぼ決定した 2020 年の時点での ECP の効率的配置について、北海道地域をモデルとして再検討を行った。また、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非血縁者間末梢血幹細胞移植における HLA 不適合が移植成績に及ぼす影響を解析し、HLA 不適合非血縁者間骨髄移植との比較検討を行った。

2. 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る「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」を実施した。

次に、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。

3. 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。具体的には JMDP が現在構築しているドナーコーディネートシステム及び安全管理システムと学会・データセンターのデータ管理を一体化して日本赤十字社の協力のもとに運用を目指す。

血縁ドナー登録を日本造血細胞移植データセンター (JDCHCT) に移管し、日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携、協働を円滑にしたいうえで、ドナー委員会によるドナー医学的条件の担保する体制を構築した。具体的には、JDCHCT は移植施設あるいは採取施設から収集したドナー有害情報ドナー委員会に送り、委員会で解析や対策の検討を行う体制を構築した。また、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った。

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) として World Marrow Donor Association (WMDA) の年次総会に出席し、情報収集を行った。

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」における国内唯一の採血業者として、血小板採血、血漿採血の業務に携わっている日本赤十字社が UPBSCC に関与することが出来る。現時点で可能と考えられる具体的な連携にて検討を加えた。

< 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. 慢性 GVHD 治療 ECP の至適配置と UPBSCC における HLA 不適合がその成績に及ぼす効果についての検討：

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、退院からの患者紹介率、経時的に見た移植後フォローアップ実施施設の割合、ECP を必要とする重症慢性 GVHD の年次推移から判断し、地元病院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、当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。

UPBSCT において、HLA 不適合が移植成績にリ居を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。

2. 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、死守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(図 1)。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る。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、両採取方法は共に許容されると考えられる。また、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)。

図 1

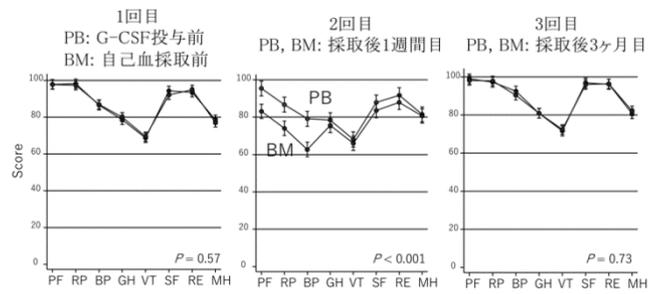
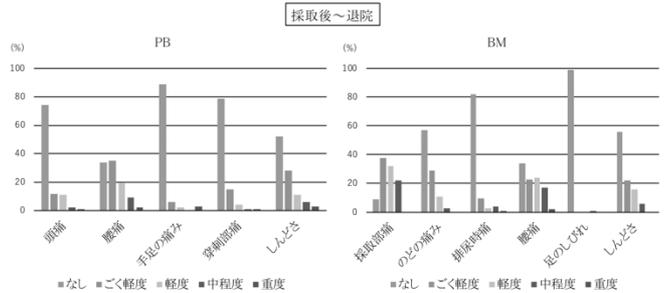


図 2



非血縁者間末梢血幹細胞移植 (URPBSCT) 数は緩徐ながら増加傾向にあり、2018 年には 600 例に達した。2018 年 12 月時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は 600 件で、1 日で採取終了は 503 件、2 日間採取例は 97 件、総採取 CD34 陽性細胞数の平均値はそれぞれ $5.25 \times 10^6 / \text{kg}$ (患者体重) $3.99 \times 10^6 / \text{kg}$ 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(図 3)。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)であった。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、2 日採取を要したドナーの割合は 4 日目採取開始で 20%、5 日目開始で 6%であった。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る(表 1)。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、骨髄採取と同様の概念で、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を検討する必要がある。

図 3

UR-PBSCH採取回数

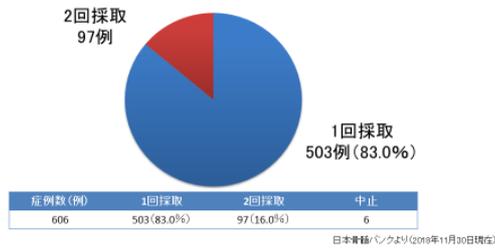


表 1

1日目CD34陽性細胞数 2×10^6 /患者体重(kg)未満の106例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数 ($\times 10^6$ /患者体重kg)	中央値	25% - 75%	平均値	症例数 (うち2回採取)
2.0 $\times 10^6$ /kg未満の症例	1.28	0.97 - 1.67	1.26	106(98)

↓

CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)	総処理量が1患者体重(ml/kg)を下記した場合		
	250ml/kg	300ml/kg	350ml/kg
1.5 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	70	82	90
2.0 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	40	56	76

日本骨髄バンクより(2018年10月28日現在)

UPSCC への日本赤十字社からの支援に関しては、複数の医療施設における自己造血幹細胞採取を含む採取現場の見学をおこない、臨床工学技士がアフレーシス機器の管理を行う一方、データ管理を行う医師がいるものの、患者(ドナー)ケアを行う担当者は常駐していない状況、外来患者の採取の場合には、患者やその家族による移動はかなり自律的に行われていた。日本赤十字社は日本輸血細胞治療学会の認定アフレーシスナースを擁しており、採取医療機関に対しての患者(ドナー)ケアおよび技術的支援は可能であろうと考えられる。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。

3. 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:

2018年11月末現在、日本骨髄バンク非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設は113施設となり、非血縁者間末梢血幹細胞移植術は606件施行されている。2017年は165件、2018年は11月まで既に186件の移植が行われており、年々増加傾向にある。平均のコーディネート期間は2014年113.5

日、2017年106.5日であり、短縮傾向にあるが、依然100日を超えている。2017年においては2件の重篤な有害事象が発生し、緊急安全情報が発出された。うち1例ではG-CSF投与後アナフィラキシーショックを生じた症例であった。肘静脈血管確保が困難等の理由により大腿静脈アクセスはこれまで11例で施行されたが、重篤な有害事象は生じていない。海外(全世界76カ国のバンクからの情報)におけるUPBSCTに伴うSEARに関する2018年度の情報をWMDAより入手し、関連組織と共有した(表2)(表3)。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た。

表 2

Harm or RoH to a donor (60%) (WMDA)

Type of harm / RoH	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

表 3

Non-hematological malignancy (N=27) (WMDA)

Malignancy	total	after PBSC	after BM
breast	8	7	1
digestive tract	5	2	3
ovary, uterus	3	2+1	1
kidney	3	2	1
melanoma	2	2	
seminoma	2	1	1
bone	1	1	
intracranial	1	1	
thyroid	1	1	

JMDP におけるドナーコーディネートシステムの再検討とオンラインシステムの構築に関しては、JMDP ドナー安全委員会において、収集しているドナー情報項目について見直しを行った結果、幾つかの項目については今後収集する必要はないと判断した。この結果を踏まえオンラインコーディネートシステムのプログラムの構築を進め

た。ここでは、JMDP のコーディネーターはタブレット型端末を用いて情報を入力する。患者担当医師はインターネットにアクセスしてドナー候補者の選択を行い、またコーディネーター状況を確認できることを可能とすることで、大幅な業務量の減少と効率化、コーディネーター期間の短縮が期待出来る。

JMDP を介する非血縁者ドナーコーディネーターにおいてはこれまで報告用紙への記載と FAX を用いて情報伝達を行って来たが、より効率的かつ安全に運用するため、収集項目を見直すとともに、現在オンラインによるドナーコーディネーターシステムを構築中である。今後本システムを血縁ドナーにも運用するべく、日本造血細胞移植学会・データセンター及び日本赤十字社とともに検討を継続した。

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必須であり、造血幹細胞採取に伴うリスクを最小限にするような対策が必要である。そこでドナー安全情報を一元化し、日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携、協働を円滑にするための方策を講じてきた。ドナーの安全を確保するため、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、同時にドナー有害事象を把握して、有害事象の解析と対策の検討を継続した。また、ドナー有害事象の公開に向けて、公開情報の範囲の検討を継続した。

D. 考察

少量の ATG を用いた前処置や移植後 PTCY による GVHD 予防によって、同種造血幹細胞移植後の重症 GVHD の頻度は減少傾向にある。今回の ECP の効率的配置に関する検討では、今後必要となる ECP の台数は、来年度からの第二期の移植推進拠点病院事業の一環として、各地域の連携体制に合わせて配置を検討することが必要と考えられた。ECP は機器の不具合の整備、治療中のライントラブルなどによる中断を最低限とするプログラムの導入を持って承認の最終段階に入っており、2020 年には承認の見込みとなっている。従って、2020 年に開始される移植推進拠点病院事業の中で、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、その基づいて必要な設置件数と場所を、各地域で検討することが不可欠と考える。

今回、少なくとも短期的な成績では uPBSCT の HLA 不適合の影響は uBMT における影響と同等であるとの結果を報告した。しかし、今回のデータでは長期的な合併症としての慢性 GVHD などを評価するに十分な観察期間が取れていないので、引き続き経過観察を継続し、HLA 不適合移植における骨髄と末梢血の移植成績（特に移植後後期合併症）に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

今回の骨髄と末梢血採取前後における QOL の比較では、身体的な負荷がない時点での QOL はドナー間で差がなく、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、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。採取後 3 ヶ月目における QOL は全ての項目で身体的な負荷がない時点まで回復し、骨髄提供ドナーと末梢血幹細胞提供ドナーで差を認めず、現在の採取方法は共に許容されると考えられる。G-CSF 投与と末梢血幹細胞採取に伴うドナー負担の更なる軽減に関しては、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の施策が考えられる。すでに JMDP 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。

採取効率に関しては、2 日間採取で $1.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 未満しか採取できなかった例は 3 例のみであり、凍結保存せず採取に引き続いて移植する現在の方法は、レシピエントへの幹細胞提供という面では大きな問題は生じていないと考えられた。600 例中 97 例 (16.2%) の例が 2 日間採取を要したが、血液処理量の上限を変更すること、そして採取中の CD34 陽性細胞数の測定によって、この割合を 40~60% 減少させ、採取効率を向上させる可能性が示唆された。採取時間の延長に伴うドナーの負担と安全性に配慮したされなる検討が必要であるが、一方で上限変更が安全に行えるドナー選択に関する検討も必要と考えられた。

末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフエ

レーシスナースが機器の設定及びドナーケアに貢献できる余地が有ると考えられた。しかしながら、通常の成分献血に要する時間が1時間程度なのに比して、末梢血造血幹細胞採取には4時間前後もかかることから、ドナーケアの内容は異なるであろう事が予想される。また、緊急時の処置に備えるためには、採取医療機関内での活動が望ましく、採取を集約する場合でも医療機関に隣接する場所に整備する必要がある。

わが国において非血縁者間末梢血幹細胞移植件数は増加しているものの、欧米と比較して依然全体に占める割合は低く、コーディネート期間も長い。しかしJMDPにおいて安全管理体制が整備され、情報管理も行われてきた。今後はオンラインシステムの稼働により一層の効率的な運用が可能となる。さらに本システムを血縁ドナーにも適用して用いることにより血縁ドナーに対しても安全管理体制を構築できるものと考えられる。

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。

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. JMDP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. 健康危険情報なし

G. 研究発表

【1】論文発表

1. Okamoto S, Teshima T et al. Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patient s with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2018;108:298-305.
2. 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.
3. 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]
4. 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 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
5. 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]
 6. 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)
 7. [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
 8. 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
 9. 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
 10. 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]
 11. 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)
- 【 2 】 学会発表**
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. 田中里苗、梅本由香里、骨髄バンク近畿事務局、福田隆浩、日野雅之：骨髄バンク採取受け入れ可否入力システムの入力状況と今後の課題。第 41 回日本造血細胞移植学会総会 大阪 3月7日-9日、2019年
 2. 中根孝彦、中前博久、南野 智、岡村浩史、西本光孝、幕内陽介、長崎謙慈、田垣内優美、林 哲哉、原田尚憲、井戸健太郎、酒徳一希、谷澤 直、岡山裕介、森口 慎、廣瀬朝生、中前美佳、中嶋康博、康 秀男、武岡康信、日野雅之、中前博久：HLA 一致血縁又は非血縁ドナーからの同種移植における PTC y 及び Tac を用いた GVHD 予防-

臨床第2相試験中間解析- 第41回日本造血細胞移植学会総会 大阪 3月7日-9日、2019年

3. 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 Kodera, S Okamoto, H Yabe. Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. 44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.
4. Impact of HLA disparity in uPBSCT in Japan Shigeo Fujii, 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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

【3】特許取得

なし

【4】実用新案登録

なし

【5】その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 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))
平成30年度 分担研究報告書

『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』

分担課題名：非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性GVHDの対策と治療体制の整備

研究分担者 豊嶋 崇徳
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

研究要旨

北海道の地域性に配慮した効率の良いECP設置を検討する基盤データを得るため、2015年～2017年に他院から紹介され北海道大学病院で同種造血幹細胞移植を受けた症例において、紹介病院の地域と移植後のフォローアップ先の病院の地域を調査した。札幌圏外から紹介された症例の割合は40.8%であったが、退院後のフォローアップ先としては札幌(当院)が多くを占めていた。一方、経過と共に地元の病院にフォローアップ先が移行している傾向も認められた。本調査では、地元の病院でフォロー中の症例が、慢性GVHDを発症しECPを要すると判断された場合、当院への転院加療で対応可能と考えられ、札幌圏外にECPを設置する意義は確認されなかったが、今後も移植後症例におけるフォローアップ先の推移を検証していく必要がある。

A. 研究目的

北海道の地域性に配慮した効率の良いECP設置を検討するための基盤となるデータを得る。

B. 研究方法

2015年～2017年に、他院から紹介され当院にて同種造血幹細胞移植を受けた症例における、紹介病院の地域と、移植後のフォローアップ先の病院の地域を調査する。

<倫理面への配慮>

本研究は性質上倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

2015年～2017年に他院から紹介され当院にて同種造血幹細胞移植を受けた症例数、および紹介病院を地域別の割合は下記の通りであった。

上記期間における退院後のフォローアップ地域を調査したところ、下記の通りだった。

上記期間において、札幌圏外の病院から紹介された症例が退院後のフォロー先において地元の病院が選択された割合は、いずれも50%であった。

札幌圏外の病院から紹介され、2015年に移植を受けた症例における、退院後のフォローアップ先の地域の変化は、下記の通りであった。

D. 考察

他院から紹介され当院で同種移植が施行された症例のうち、札幌圏外から紹介された症例の割合は40.8%であり、全体の半数弱を占めていた。

退院後のフォローアップ先として地元の病院が選択された割合は19.2%であり、多くは札幌(当院)が選択されていた。一方で、時間経過と共に地元

の病院に移行している傾向も認められ、地元の病院でフォローされる同種移植症例は、今後も増加傾向を示す可能性が考えられた。

地元の病院でフォロー中の症例が、慢性GVHDを発症しECPを要すると判断された場合、慢性GVHDの発症率を考慮すると、現時点では当院への転院加療で対応可能な症例数と考えられた。

E. 結論

札幌圏外にECPを設置する意義は、本調査では確認されなかったが、今後も移植後症例におけるフォローアップ先の推移を検証していく必要がある。

F. 研究発表

【1】論文発表

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.

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

本研究に関連する演題はなし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

『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』

分担課題名：ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化

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

研究要旨

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る。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、両採取方法は共に許容されると考えられる。また、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る。

A. 研究目的

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、安全性および身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーの意思決定に寄与する情報を提供するとともに、それぞれのドナー負担を軽減するシステムを構築するための資料とするため、骨髄バンクと協力し、「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」を実施した。

B. 研究方法

非血縁骨髄および末梢血幹細胞採取が共に可能な認定施設において骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーに対してSF-36(Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey)v2を用いた健康度および自覚症状調査を行った。本研究への同意取得はコーディネートにおける最終同意以

後、登録は術前検査後に適格とされた後におこなった。臨床データは各採取施設より骨髄バンクに報告されたドナー報告およびコーディネーターからの報告より抽出した。個々のドナーへのアンケートは以下の時期に実施した。

アンケート	骨髄提供ドナー	末梢血幹細胞提供ドナー
健康度アンケート1回目	自己血採取前	G-CSF投与前
自覚症状アンケート1回目	自己血採取～採取前	G-CSF投与～採取前
自覚症状アンケート2回目	骨髄採取日	末梢血幹細胞採取日
自覚症状アンケート3回目	採取後～退院	採取後～退院
健康度アンケート2回目	採取1週間目	採取後1週間目
健康度アンケート3回目	採取3ヶ月後	採取後3ヶ月目

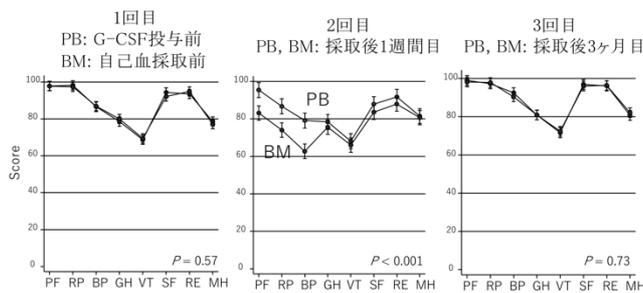
主要評価項目はQOLスコアとした。

<倫理面への配慮>

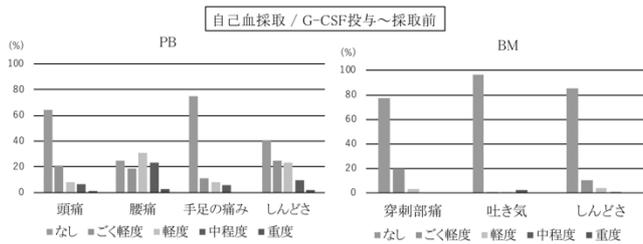
本観察研究は倫理委員会の承認を得て実施し、ドナーへ説明文書にて、研究方法、予想される利益と不利益、自由意思による参加と取消しの自由、その場合に不利益とならないこと、プライバシーの保護について説明し、文書にて同意を得て実施した。

C. 研究結果

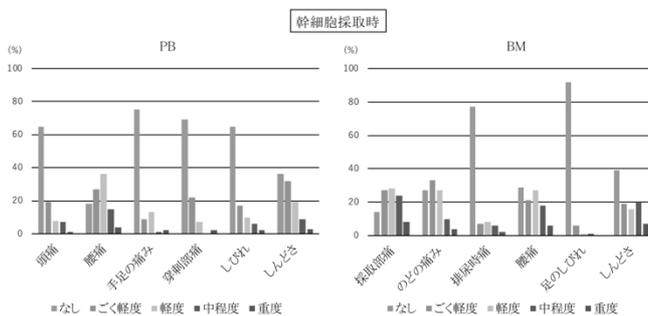
骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーを対象にアンケート調査を実施し、末梢血幹細胞提供ドナー107例、骨髄提供ドナー110例からアンケートを回収した。SF-36を用いたQOL評価では、身体的な負荷がない時点ではドナー間にQOLの差を認めなかった。採取後1週間目においては、骨髄採取ドナーで主に身体的健康に関する項目(身体機能PF、日常役割機能(身体)RP、体の痛みBP)において有意なQOL低下を認めた。採取後3ヶ月時点ではすべての項目で、身体的な負荷がない時点まで改善を認め、ドナー間で差を認めなかった。



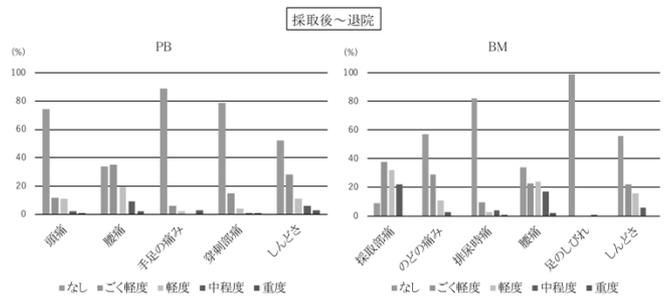
自覚症状アンケートでは、採取前のG-CSF投与後もしくは自己血採取後の自覚症状は末梢血幹細胞採取ドナーでG-CSF投与に伴う腰痛や倦怠感などが多く見られた。



採取時は、骨髄提供ドナーにおいて採取部の痛み、腰痛、倦怠感が多く見られ、重度の訴えが16.8%であった。



採取後は、骨髄採取ドナーで採取部の痛みや腰痛が遷延していた。



入院期間の中央値は末梢血幹細胞提供ドナー6日、骨髄提供ドナー4日であった。

D. 考察

身体的な負荷がない時点でのQOLはドナー間で差がなく、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、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。採取後3ヶ月目におけるQOLは全ての項目で身体的な負荷がない時点まで回復し、骨髄提供ドナーと末梢血幹細胞提供ドナーで差を認めず、現在の採取方法は共に許容されると考えられる。

E. 結論

末梢血幹細胞採取および骨髄採取はともに採取後のQOLは全ての項目で身体的な負荷がない時点まで回復し、両採取方法は共に許容されると考えられる。また、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る。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Fuji S, Kim SW, Kamiya S, Nakane T, Matsumoto K, Onishi Y, Yakushijin K, Yamazaki E, Hino M, Kurosawa S, Yoshimura KI, Fukuda T. A multi-center prospective study randomizing the use of fat emulsion in intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a myeloablative conditioning regimen. Clin Nutr 37:1534-1540, 2018

2. 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
3. Koh H, Nanno S, Hino M, Nakamae H: Diagnostic value of serum ferritin and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation: methodological issues. *Leuk Lymphoma* 59:772-773, 2018

【2】学会発表

1. 田中里苗、梅本由香里、骨髓バンク近畿事務局、福田隆浩、日野雅之：骨髓バンク採取受け入れ可否入力システムの入力状況と今後の課題。第41回日本造血細胞移植学会総会 大阪 3月7日-9日、2019年
2. 中根孝彦、中前博久、南野 智、岡村浩史、西本光孝、幕内陽介、長崎譲慈、田垣内優美、林 哲哉、原田尚憲、井戸健太郎、酒徳一希、谷澤 直、岡山裕介、森口 慎、廣瀬朝生、中前美佳、中嶋康博、康 秀男、武岡康信、日野雅之、中前博久：HLA 一致血縁又は非血縁ドナーからの同種移植における PTC γ 及び Tac を用いた GVHD 予防-臨床第2相試験中間解析-。第41回日本造血細胞移植学会総会 大阪 3月7日-9日、2019年
3. Okamura H, Koh H, Ido K, Makuuchi Y, Takakuwa T, Ine S, Nanno S, Nakashima Y, Nakane T, Jogo A, Yamamoto A, Hamuro M, Yoshida A, Kotani K, Higashiyama S, Kawabe J, Shiomi S, Ohsawa M, Hino M, Nakamae H: Noninvasive diagnostic approach by per rectal portal scintigraphy for sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. 60th American Society of Hematology. San Diego 12月9日-12日、2018年
4. Ido K, Nakamae M, Koh H, Okamura H, Nanno S, Nishimoto M, Hashimoto Y, Takeoka Y, Hirose A, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H: The Proportional Association between WT1 mRNA level in Peripheral Blood before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and Risk of Mortality in Acute Myeloid Leukemia Not in Remission. 60th American Society of Hematology. San Diego 12月9日-12日、2018年
5. Harada H, Nakane T, Nakamae M, Okamura H, Nanno S, Nishimoto M, Takeoka Y, Hirose A, Nakashima Y, Koh H, Hino M, Nakamae H: Pre-transplant Serum Beta-2 Microglobulin Level is a Potential Novel Prognostic Marker for Overall Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 60th American Society of Hematology. San Diego 12月9日-12日、2018年
6. 康 秀男、吉村卓朗、田垣内優美、林 哲哉、原田尚憲、岡村浩史、南野 智、廣瀬朝生、中前美佳、中嶋康博、中根孝彦、日野雅之、中前博久：再生不良性貧血に対するフルダラビン、メルファラン、TBI 4Gy 前処置による臍帯血移植。第80回日本血液学会 大阪 10月12日-14日、2018年
7. 平川経晃、但馬絹子、大橋一樹、豊嶋崇徳、大西康、小澤幸泰、加藤剛二、日野雅之、前田嘉信、嶋田 明、宮本敏浩、白土基明、山口公平、福田隆浩：骨髓バンクを介したコーディネート期間短縮に向けた開始ドナー人数増加（5人->10人）トライアル。第80回日本血液学会 大阪 10月12日-14日、2018年

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

『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』

分担課題名： ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取の効率化

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
副院長 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(URPBSCT)数は緩徐ながら増加傾向にあり、2018年には600例に達した。2018年12月時点での骨髄バンクでの末梢血幹細胞採取は600件で、1日で採取終了は503件、2日間採取例は97件、総採取CD34陽性細胞数の平均値はそれぞれ $5.25 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)、 $3.99 \times 10^6/\text{kg}$ 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回の採取あたりおおむね $200\text{ml}/\text{kg}$ (ドナー体重)であった。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、2日採取を要したドナーの割合は4日目採取開始で20%、5日目開始で6%であった。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る。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、骨髄採取と同様の概念で、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を検討する必要がある。

A. 研究目的

末梢血幹細胞採取(PBSCH)はドナーに連日G-CSFを投与し、通常4日目ないし5日目に、遠心式血液成分分離装置で幹細胞採取を行い、不十分であれば翌日も採取を繰り返す。特にボランティアドナーから採取し、採取施設と移植施設が異なる非血縁者間の採取においては、採取方法を標準化し、できる限り1日で採取が終了出来るような設定を行うことは重要である。我々はこれまでの検討で、採取途中に採取CD34陽性細胞数を測定することで、目標血液処理量の設定が可能になることを示してきた。骨髄バンクでのURPBSCTは2018年12月で600例に達した。非血縁ドナーからのPBSCHの現状を把握するとともに、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。

B. 研究方法

骨髄バンクで、2018年12月までに、末梢血幹細胞移植が行われた600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陽性細胞数等のデータより、各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した。

<倫理面への配慮>

解析にあたり、採取施設、採取日、移植日等の個人を特定する可能性のある情報はあらかじめ削除した上で、骨髄バンクから提供を受けた。このため、倫理面の問題は生じ得ない。

C. 研究結果

1日で採取が終了した503例の集計を表1-a、2日採取を要した97例の集計を表1-bに示した。1日で終了した場合の採取CD34陽性細胞数の中央値は、 $4.44 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)、2日採取の中央値は $2.96 \times 10^6/\text{kg}$ であった。2日間採取してもCD34陽性細胞数が $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の例は3例のみであった。G-CSF投与開始4日目に採取を開始した場合と5日目に採取を開始した場合の1日目の採取量を表2に示した。5

日目採取開始例は 28.8%であった。

処理総血液量を表 3 に示す。1 日目の採取も 2 日を要した場合の採取も、1 回の採取量の中央値はおおむね 200ml/kg であり、各ドナーの採取状況ではなく、骨髓バンクの PBSCH に関するマニュアルに記載された標準的血液処理量が意識されていることがわかる。表 4 に採取に要した時間をまとめたが、中央値は 1 日で採取が終了した場合 244 分、2 日に及んだ場合 447 分かかっており、特に 2 日間採取では非常に長時間の拘束を受けていた。

表 1-a

	中央値(25%-75%)
総処理血液量(ml)	11846(9566-13746)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	196(148-202)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	196(155-236)
採取血液量(ml)	209(160-280)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	2.62(1.73-4.02)
CD34陽性細胞数(10 ⁶ /患者体重kg)	4.44(3.00-6.60)
CD34陽性細胞数4.0x10 ⁶ /kgに必要な総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	171.4(109.1-243.4)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	20.4(17.9-23.3)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	12.9(11.0-15.4)
CD34陽性細胞数4.0x10 ⁶ /kg採取した場合の血小板相対値(x10 ⁹ /μl)	13.4(11.0-16.5)

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

表 1-b

	本施設での1日目 中央値(25%-75%)	本施設での2日目 中央値(25%-75%)
総処理血液量(ml)	11637(9012-13193)	9933(7132-12015)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	200(160-206)	162(123-200)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	178(131-212)	147(102-201)
採取血液量(ml)	198(123-239)	160(100-204)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	0.82(0.66-1.05)	1.13(0.73-1.57)
CD34陽性細胞数(10 ⁶ /患者体重kg)	1.25(0.96-1.60)	1.63(1.13-2.42)
CD34陽性細胞数2.0x10 ⁶ /kgに必要な総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	273.2(204.0-369.7)	162.3(108.2-277.3)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	19.8(17.8-21.8)	14.1(11.8-16.2)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	13.2(11.1-15.6)	10.3(8.0-11.9)
CD34陽性細胞数2.0x10 ⁶ /kg採取した場合の血小板相対値(x10 ⁹ /μl)	10.6(7.3-13.5)	9.3(6.7-12.0)

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

表 2

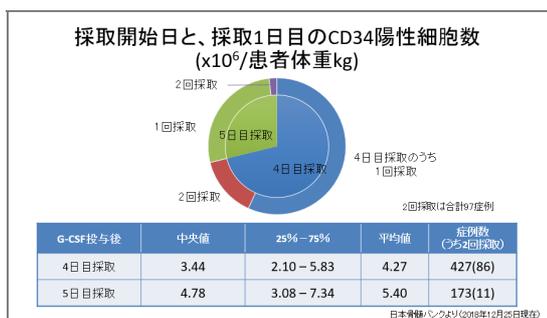


表 3

	総処理血液量/ドナー体重(ml/kg) 中央値(25%-75%)	症例数
1回のみ採取	196 (148 - 202)	503
2回採取 1日目	200 (160 - 206)	97
2回採取 2日目	162 (123 - 200)	97

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

表 4

	中央値	25% - 75%	平均値	症例数
1回のみ採取	244	207 - 285	246	479
2回採取 1日目	241	205 - 300	253	94
2回採取 2日目	210	180 - 253	216	92
2回採取 合計	447	398 - 540	471	91

日本骨髓バンクより(2018年12月25日現在)

D. 考察

2日間採取で 1.0x10⁶/kg 未満しか採取できなかった例は 3 例のみであり、凍結保存せず採取に引き続いて移植する現在の方法は、レシピエントへの幹細胞提供という面では大きな問題は生じていないと考えられる。一方、600 例中 97 例 16.2% の例が 2 日間採取を要した。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した場合、1 日目の採取 CD34 陽性細胞数が 2.0x10⁶/kg 未満の 106 例について個別に検討した結果を表 5 に示す。すなわち、血液処理量を非血縁ドナーの上限である 250ml/kg まで増加させると 40 例、血縁ドナーの上限とされる 300ml/kg まで増加させると 56 例が 1 日で採取終了可能となる。

自施設でこれまでに検討した試験では、血縁者間も含め 50ml/kg (ドナー体重) 処理時に採取 CD34 陽性細胞数を国際標準である single platform 法で測定し、最終処理量を決定する方法を用いることで、全例が 1 日採取で終了した。採取 CD34 陽性細胞数は骨髓バンクの結果とほぼ同程度であるが、処理血液量は約 7 割、採取時間は約 6 割であった。これは採取 CD34 陽性細胞数を途中で測定することで、十分採取できている場合に、適切な時期に採取を終了することが可能であったためと考えられる。

骨髓採取での採取中の有核細胞数測定と同様に、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、採取時間を必要最低限に短縮することができ、同時に不必要な 2 日間採取を減らすことが可能

となると考えられる。

表 5

1日目CD34陽性細胞数 2×10^6 /患者体重(kg)未満の106例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)	中央値	25% - 75%	平均値	症例数 (うち35例採取)
2.0 $\times 10^6$ /kg未満の症例	1.28	0.97 - 1.67	1.26	106(98)

↓

CD34陽性細胞数($\times 10^6$ /患者体重kg)	総処理量/ドナー体重(ml/kg)を下記した場合		
	250ml/kg	300ml/kg	350ml/kg
1.5 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	70	82	90
2.0 $\times 10^6$ /kg以上となる症例数	40	56	76

日本骨髄バンクより(2018年12月25日現在)

E. 結論

骨髄バンクでのボランティアドナーから末梢血幹細胞採取では、おおむね順調に患者への幹細胞提供が行われている。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。

F. 研究発表

【1】論文発表

- Konuma T, Yanada M, Yamasaki S, Kuwatsuka Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Ota S, Hoshino T, Takahashi S, Kanda Y, Ueda Y, Takanashi M, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukaemia in second remission: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukaemia Working Group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Br J Haematol.* 2018 Jul;182(2):245-250. doi: 10.1111/bjh.15399. Epub 2018 May 29.
- Koji Kawamura, Nobuhiro Tsukada, Yoshinobu Kanda, Takashi Ikeda, Akiyo Yoshida, Yasunori Ueda, Tadao Ishida, Kenshi Suzuki, Hirokazu Murakami. The Role of Allogeneic Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Study from the Japanese Society of Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Jul;24(7):1392-1398. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16.
- Matsue K, Kumagai K, Sugiura I, Ishikawa T, Igarashi T, Sato T, Uchiyama M, Miyamoto T, Ono T, Ueda Y, Kiguchi T, Sunaga Y, Sasaki T, Suzuki K. Plerixafor for mobilization and collection of haematopoietic stem cells for autologous transplantation in Japanese

patients with non-Hodgkin lymphoma: a randomized phase 2 study. *Int J Hematol.* 2018 Nov;108(5):524-534.

doi:10.1007/s12185-018-2505-4. Epub 2018 Jul 24.

- Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, Ueda Y, Uchida N, Onizuka M, Akiyama M, Mori T, Nakamae H, Ohno Y, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K; Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol.* 2019 Feb;37(1):85-95. doi: 10.1002/hon.2566. Epub 2018 Nov 19.
- Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Uchida N, Ohashi K, Ueda Y, Fukuda T, Sakura T, Ohno Y, Iwato K, Okumura H, Kondo T, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Miyazaki Y. Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69 years with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 2019 Mar 11. doi: 10.1007/s00277-019-03653-7. [Epub ahead of print]
- 福田隆浩、上田恭典 造血細胞採取と採取合併症チーム医療のための造血細胞移植ガイドブックー移植チーム・造血細胞移植コーディネーター必携ー 日本造血細胞移植学会監修 株式会社医薬ジャーナル社 p.63-74

【2】学会発表

- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 1) 上田恭典 末梢血幹細胞採取 第39回日本アフェリシス学会学術大会 岡山 教育講演

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

『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』

分担課題名：ドナー安全情報管理の一元化

研究分担者 中世古知昭
国際医療福祉大学 三田病院 血液内科 主任教授

研究要旨

本研究では我が国における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する情報管理を整備し、より安全かつ効率的なシステムを構築すること、さらに血縁ドナーと非血縁ドナーの安全性に関する情報管理の一元化を行い、移植施設へのfeedbackシステムを確立することを目的とする。2018年11月末現在、日本骨髄バンク(JMDP)非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設は113施設となり、非血縁者間末梢血幹細胞移植術は606件施行されている。2017年は165件、2018年は11月まで既に186件の移植が行われており、年々増加傾向にある。JMDPを介する非血縁者ドナーコーディネートにおいてはこれまで報告用紙への記載とFAXを用いて情報伝達を行って来たが、より効率的かつ安全に運用するため、収集項目を見直すとともに、現在オンラインによるドナーコーディネートシステムを構築中である。今後本システムを血縁ドナーにも運用するべく、日本造血細胞移植学会・データセンター及び日本赤十字社とともに検討を進めている。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する情報管理を整備し、より安全かつ効率的なシステムを構築する。さらに血縁ドナーと非血縁ドナーの安全性に関する情報管理の一元化を行い、移植施設へのfeedbackシステムを確立する。

B. 研究方法

1. 日本骨髄バンク(JMDP)においてこれまで行われてきたドナーコーディネート方法及びドナー安全性に関する情報を総括し、収集する情報を再検討する。
2. これまで紙文書を用いてFAXにて連絡・情報管理を行ってきたが、新たにオンラインによるドナーコーディネートシステムを構築し、より安全かつ効率的なコーディネートシステム及び安全管理体制を構築する。
3. 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を構築する。具体的にはJMDPが現在構築しているドナーコーディネートシステム及び安全管理システムと学会・データセンターのデータ管理を一体化して日本赤十字社の協力のもとに運用を目指す。

<倫理面への配慮>

本研究は効率的かつ安全なドナーコーディネートシステムの確立を目指すものであり、特定の被験者を対象と

しないため倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. 非血縁者間ドナーコーディネート及び採取の現状

2018年11月末現在、日本骨髄バンク非血縁者間末梢血幹細胞採取認定施設は113施設となり、非血縁者間末梢血幹細胞移植術は606件施行されている。2017年は165件、2018年は11月まで既に186件の移植が行われており、年々増加傾向にある。平均のコーディネート期間は、2014年113.5日、2017年106.5日であり、短縮傾向にあるが、依然100日を超えている。2017年においては2件の重篤な有害事象が発生し、緊急安全情報が発出された。うち1例ではG-CSF投与後アナフィラキシーショックを生じた症例であった。肘静脈血管確保が困難等の理由により大腿静脈アクセスはこれまで11例で施行されたが、重篤な有害事象は生じていない。

2. JMDPにおけるドナーコーディネートシステムの再検討とオンラインシステムの構築

JMDPドナー安全委員会において、収集しているドナー情報項目について見直しを行った結果、幾つかの項目については今後収集する必要はないと判断した。それらを元にオンラインコーディネートシステムのプログラムの構築を進めている。JMDPのコーディネーターはタブレット型端末を用いて情報を入力する。患者担当医師はインターネットにアクセスしてドナー候補者の選択を行い、またコーディネート状況を確認できる。これにより大幅な業務量の減少と効率化、コーディネ

ート期間の短縮が期待出来る。

D. 考察

我が国において非血縁者間末梢血幹細胞移植件数は増加しているものの、欧米と比較して依然全体に占める割合は低く、コーディネート期間も長い。しかしJMDFにおいて安全管理体制が整備され、情報管理も行われてきた。今後はオンラインシステムの稼働により一層の効率的な運用が可能となる。さらに本システムを血縁ドナーにも適用して用いることにより血縁ドナーに対しても安全管理体制を構築できるものと考えられる。

E. 結論

JMDF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を目指している。さらに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。

F. 研究発表

【1】論文発表

特になし

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

特になし

【2】実用新案登録

特になし

【3】その他

特になし

『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』

分担課題名：非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する指標の作成、非血縁末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集

研究分担者 熱田 由子
日本造血細胞移植データセンター センター長

研究要旨

非血縁者間造血幹細胞移植におけるソース選択の実態を把握し、ソース選択に寄与する因子をレジストリデータを用いて明らかとすることを本研究の目的とした。2017年までに国内で実施された非血縁者間末梢血幹細胞移植が400件を超え、移植後1年時点における全生存率は66.6%であった。アジア諸国のなかでも、非血縁者間造血細胞移植の中での幹細胞は、日本をのぞくほぼすべての国にて末梢血幹細胞が最も多く、欧米との比較のみならず、日本でのstem cell source preferenceは、亜諸国の中でも特徴的であることがわかった。

A. 研究目的

非血縁者間造血幹細胞移植におけるソース選択の実態を把握し、ソース選択に寄与する因子をレジストリデータを用いて明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンターが実施する造血細胞移植医療の全国調査データより国内での非血縁者間移植activityを正確に把握するとともに、アジア太平洋造血細胞移植学会が実施する造血細胞移植活動性調査データにて亜諸国のactivityとの比較を実施する。

<倫理面への配慮>

日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンターが実施する造血細胞移植医療の全国調査は日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンター倫理審査委員会による承認を得ている。

C. 研究結果

2017年までに国内で実施された非血縁者間末梢血幹細胞移植が400件を超えた。初回移植に限った場合における388件を対象とした移植後1年時点における全生存

率は66.6%であった。アジア諸国のなかでも、非血縁者間造血細胞移植の中での幹細胞は、日本をのぞくほぼすべての国で、末梢血幹細胞が最も多く、欧米との比較のみならず、日本の特徴(骨髄が有意であること、臍帯血移植実施件数が多いこと)は、亜諸国の中でも特徴的であることがわかった。

D. 考察

非血縁者ドナーからの骨髄採取が安全に、年間多い件数実施され、非血縁者間移植成績が国際的にみても良好である現状は評価すべきであると考えられる。

E. 結論

本邦での非血縁者間造血細胞移植におけるstem cell source preferenceは、国際的にみても特徴的である。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Atsuta Y, Kato S, Morishima Y, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Eto T, Iwato K, Uchida N, Ota S, Onizuka M, Ichinohe T, Kanda J, and Kanda Y, for the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell

- Transplantation. Comparison of HLA allele mismatch and antigen mismatch in unrelated bone marrow transplantation in patients with leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019; 25(3); 436-42.
2. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsushashi 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*. (in press)
 3. 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)
 4. Maeda Y, Ugai T, Kondo E, Ikegame K, Murata M, Uchida N, Miyamoto T, Takahashi S, Ohashi K, Nakamae H, Fukuda T, Onizuka M, Eto T, Ota S, Hirokawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y, Kanda J. HLA discrepancy between graft and host rather than that graft and first donor impact the second transplant outcome. *Haematologica*. (in press)
 5. Wakamatsu M, Terakura S, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Sawa M, Uchida N, Ota S, Matsushita A, Kanda Y, Nakamae H, Ichinohe T, Kato K, Murata M, Atsuta Y, Teshima T; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impacts of thymoglobulin in patients with acute leukemia in remission undergoing allogeneic HSCT from different donors. *Blood Adv*. 2019; 3(2); 105-15.
 6. Fujiwara SI, Kanda J, Tataru R, Ogawa H, Fukuda T, Okumura H, Ohashi K, Iwato K, Ueda Y, Ishiyama K, Eto T, Matsuoka KI, Nakamae H, Onizuka M, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical significance of low-dose total body irradiation in HLA-mismatched reduced-intensity stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. (in press)
 7. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. (in press)
 8. Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2019; 3(3); 397-405.
 9. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, Hashmi S, Kröger N, Shaw BE, Greinix H, Kharfan-Dabaja MA, Foeken L, Seber A, Ahmed S, El-Jawahri A, Al-Awwami M, Atsuta Y, Pasquini M, Hanbali A, Alzahrani H, Okamoto S, Gluckman E, Mohty M, Kodera Y, Horowitz M, Niederwieser D, El Fakih R. "Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries". *Bone Marrow Transplant*. (in press)
 10. 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. (in press)

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

(なし)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

(なし)

【2】実用新案登録

(なし)

【3】その他

(なし)

『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』

分担課題名：ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化

研究分担者 高梨美乃子
日本赤十字社 血液事業本部技術部 次長

研究要旨

非血縁成人ドナーからの末梢血幹細胞採取は(公財)日本骨髄バンクの認定採取医療施設にて行われている。2018年の非血縁者間末梢血幹細胞移植は205件となった。本邦の非血縁者間幹細胞移植は全非血縁者間造血細胞移植の8%と前年の6%から増加した。

末梢血幹細胞採取体制を構築することにより、非血縁者間末梢血幹細胞移植の推進の可能性があることから、日本赤十字社の関与の可能性について考察した。日本赤十字社は日本輸血細胞治療学会の認定アフエーシスナースを160人以上擁しており採取医療機関に対しての技術的支援は可能であろうと考えられる。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る。一方、末梢血幹細胞採取の集約化に当たっては解決すべき課題が多い。

A. 研究目的

非血縁成人ドナーからの末梢血幹細胞採取は(公財)日本骨髄バンクの認定採取医療施設にて行われている。2018年の非血縁者間末梢血幹細胞移植は前年の165件から205件に増加したが、本邦の非血縁者間幹細胞移植は全非血縁者間造血細胞移植の8%である。

末梢血幹細胞採取体制を整備することによる非血縁者間末梢血幹細胞移植の推進の可能性を考察し、それに伴うコーディネート期間の短縮を目的とする。

B. 研究方法

日本赤十字社は「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」における国内唯一の採血業者であり、日々、血小板採血、血漿採血の業務に携わっている。

これらの背景から、日本赤十字社が末梢血幹細胞採取に関与することが出来るか、その可能性について情報収集した。

<倫理面への配慮>

当年度は個人情報扱わず、特に倫理的配慮はなし。

C. 研究結果

複数の医療施設における自己造血幹細胞採取を含む採取現場の見学をさせて頂いた。臨床工学技士がアフエーシス機器の管理を行う一方、データ管理を行う医師がいるものの、患者(ドナー)ケアを行う担当者は常駐していない状況であった。また、外来患者の採取の場合には、患者やその家族による移動はかなり自律的に行われていた。

日本赤十字社は日本輸血細胞治療学会の認定アフエーシスナースを擁しており、採取医療機関に対して

の患者(ドナー)ケアおよび技術的支援は可能であろうと考えられる。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る。

D. 考察

末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフエーシスナースが機器の設定及びドナーケアに貢献できる余地があると考えられた。

しかしながら、通常の成分献血に要する時間が1時間程度なのに比して、末梢血造血幹細胞採取には4時間前後もかかることから、ドナーケアの内容は異なるであろう事が予想される。また、緊急時の処置に備えるためには、採取医療機関内での活動が望ましく、採取を集約する場合でも医療機関に隣接する場所に整備する必要があるであろう。

次年度体制に向けて、国立がんセンター中央病院と協力していくこととした。

E. 結論

採取医療機関に対しての技術的支援は可能であろうと考えられる。一方、末梢血幹細胞採取の集約化に当たっては解決すべき課題が多い。

F. 研究発表

【1】論文発表

なし

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

『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』

分担課題名： ドナー安全情報管理の一元化

研究分担者 矢部 普正
東海大学医学部再生医療科学教授

研究要旨

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必須であり、造血幹細胞採取に伴うリスクを最小限にするような対策が必要である。そこでドナー安全情報を一元化し、日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携、協働を円滑にするための方策を講じてきた。ドナーの安全を確保するため、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、同時にドナー有害事象を把握して、有害事象の解析と対策を検討した。また、ドナー有害事象の公開に向けて、公開情報の範囲を検討している。

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、ドナーリクルートは重要なテーマである。健康なボランティアにドナーとなっただくためには、造血幹細胞採取の安全性が保証されなければならない。ドナーの健康状態を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、安全性対策の確立につなげる。

B. 研究方法

ドナー登録を日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)に移管し、日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携、協働を円滑にしたうえで、ドナー委員会によるドナー医学的条件の確保を行う。JDCHCTは移植施設あるいは採取施設からのドナー有害情報を収集し、ドナー委員会に送って、ドナー委員会で解析や対策の検討を行う。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検討している。

<倫理面への配慮>

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、説明、同意は文書をもって保護者より得た。

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る。同時にドナー委員会副委員長も判定内容を確認し、委員間のバラツキがないように務めている。

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船補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が必要である。ドナーの人権擁護のため、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進めている。

D. 考察

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であったり、何らかの基礎疾患を有していた場合が多い。しかし、比較的低年齢で、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

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。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. 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 Feb 21. pii: haematol.2018.207241. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]
2. 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.
3. 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.
4. 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]
5. Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
6. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
7. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]
8. 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 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
9. Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto

- T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol*. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]
10. Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]
 11. Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
 12. 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*. 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]
 13. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27.
 14. Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.
 15. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
 16. Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.

今井枝里、矢部普正 シドフォビル：移植後ウイルス感染症 小児内科 2018; 50(10): 1715-1718.

小池隆志、矢部普正 ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植—ムコ多糖症に対する移植成績の現状と有効性の評価 医学のあゆみ 2018; 264: 779-784.

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

国際学会

1. H Yabe, E Imai, A Sugimoto, K Otsubo, T Morimoto, H Mochizuki, T Koike, S Kato and M Yabe. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. 44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.
2. 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 Kodera, S Okamoto, H Yabe. Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. 44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

【1】特許取得

無し

【2】実用新案登録

無し

【3】その他

無し

『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』

分担課題名：非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討

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 教授

研究要旨

非血縁者間同種造血幹細胞移植における、骨髄と末梢血幹細胞を移植源とすることによる移植成績を比較検討することで、非血縁者間における造血幹細胞移植を最適化する。移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録された、非血縁者間同種造血幹細胞移植の移植の成績を、後方視的に解析することを予定している。

本邦において、非血縁者間同種造血幹細胞移植における骨髄移植vs末梢血幹細胞移植の、前方視的な無作為割り付け試験が困難な状況から、後方視的な検討による、非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の成績解析は、重要な臨床的意味を持つ。

A. 研究目的

非血縁者間同種造血幹細胞移植における、骨髄と末梢血幹細胞を移植源とすることによる移植成績を比較検討することで、非血縁者間における造血幹細胞移植を最適化する。

B. 研究方法

移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録された、非血縁者間同種造血幹細胞移植において、骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績を、後方視的に解析する。

<倫理面への配慮>

TRUMPデータは、匿名化されている。

C. 研究結果

症例蓄積を重ねている。

D. 考察

本邦において、非血縁者間同種造血幹細胞移植における骨髄移植 vs 末梢血幹細胞移植の、前方視的な無作為割り付け試験が困難な状況から、後方視的な検討による、非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の成績解析は、重要な臨床的意味を持つ。

E. 結論

非血縁者間同種造血幹細胞移植における、幹細胞ソースによる移植成績への影響について、継続的に検討する必要がある。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Ayano, M., H. Tsukamoto, H. Mitoma, Y. Kimoto, M. Akahoshi, Y. Arinobu, T. Miyamoto, T. Horiuchi, H. Niino, K. Nagafuji, M. Harada and K. Akashi (2019). "CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: a post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan." *Arthritis Res Ther* 21(1): 30.
2. Goto, T., T. Tanaka, M. Sawa, Y. Ueda, H. Ago, S. Chiba, H. Kanamori, A. Nishikawa, M. Nougawa, K. Ohashi, H. Okumura, M. Tanimoto, T. Fukuda, N. Kawashima, T. Kato, K. Okada, K. Nagafuji, S. I. Okamoto, Y. Atsuta, M. Hino, J. Tanaka and K. Miyamura (2018). "Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan." *Int J Hematol* 107(2): 211-221.
3. Harada, K., N. Doki, J. Aoki, J. Mori, S. Machida, M. Masuko, N. Uchida, Y. Najima, T. Fukuda, H. Kanamori, H. Ogawa, S. Ota, K. Ogawa, S. Takahashi, M. Kasai, A. Maeda, K. Nagafuji, T. Kawakita, T. Ichinohe and Y. Atsuta (2018). "Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia harboring t(7;11)(p15;p15)." *Haematologica* 103(2): e69-e72.

4. Kanda, J., R. Brazauskas, Z. H. Hu, Y. Kuwatsuka, K. Nagafuji, H. Kanamori, Y. Kanda, K. Miyamura, M. Murata, T. Fukuda, H. Sakamaki, F. Kimura, S. Seo, M. Aljurf, A. Yoshimi, G. Milone, W. A. Wood, C. Ustun, S. Hashimi, M. Pasquini, C. Bonfim, J. Dalal, T. Hahn, Y. Atsuta and W. Saber (2016). "Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations." *Biol Blood Marrow Transplant* 22(4): 744-751.

5. Miyamoto, T., K. Nagafuji, T. Fujisaki, N. Uchida, K. Matsue, H. Henzan, R. Ogawa, K. Takase, T. Aoki, M. Hidaka, T. Teshima, S. Taniguchi, K. Akashi, M. Harada, T. Japan Study Group for Cell and Transplantation (2018). "Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission." *Int J Hematol* 107(4): 468-477.

6. Miyamoto, T., S. Takashima, K. Kato, K. Takase, G. Yoshimoto, S. Yoshida, H. Henzan, K. Osaki, T. Kamimura, H. Iwasaki, T. Eto, T. Teshima, K. Nagafuji and K. Akashi (2017). "Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation." *Int J Hematol* 105(1): 92-99.

7. Murayama, T., T. Fukuda, H. Okumura, K. Sunami, A. Sawazaki, Y. Maeda, H. Tsurumi, N. Uike, T. Hidaka, Y. Takatsuka, T. Eto, H. Tsuda, T. Fujisaki, T. Miyamoto, N. Tsuneyoshi, S. Iyama, K. Nagafuji and M. Harada (2016). "Efficacy of upfront high-dose chemotherapy plus rituximab followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for untreated high-intermediate-, and high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter prospective phase II study (JSCT-NHL04)." *Int J Hematol* 103(6): 676-685.

9. Ogata, M., K. Takano, Y. Moriuchi, T. Kondo, T. Ueki, N. Nakano, T. Mori, N. Uoshima, K. Nagafuji,

S. Yamasaki, Y. Shibasaki, R. Sakai, K. Kato, I. Choi, Y. Jo, T. Eto, S. Kako, K. Oshima and T. Fukuda (2018). "Effects of Prophylactic Foscarnet on Human Herpesvirus-6 Reactivation and Encephalitis in Cord Blood Transplant Recipients: A Prospective Multicenter Trial with an Historical Control Group." *Biol Blood Marrow Transplant* 24(6): 1264-1273.

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

『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』

分担課題名： 非血縁者末梢血幹細胞採取ドナーおよび移植患者の最適化に関する検討、
非血縁者間末梢血幹細胞
移植における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備

研究分担者 藤 重夫
大阪国際がんセンター血液内科・副部長

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植 (PBSC) におけるHLA不適合の影響を骨髄移植 (BMT) における影響と比較検討を行った。日本造血細胞移植学会データベースを用いて解析を行ったが、フォローアップが1年程度と短い期間においては、非血縁者間PBSCにおけるHLA不適合の影響はBMTと有意な差はなく、HLA不適合非血縁者間PBSCは妥当な選択であることが明らかとなった。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植 (uPBSC) が増加傾向にあり、さらにHLA不適合uPBSCも施行可能となっている。しかし、本邦におけるHLA不適合uPBSCの治療成績に関する報告は これまでではなく、uPBSCにおけるHLA不適合の影響を明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会データベースに登録された非血縁者間移植の症例のデータを後方視的に解析した。
<倫理面への配慮>
大阪国際がんセンターの倫理審査委員会において承認を得た。

C. 研究結果

生存者の観察期間がuPBSC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。また、uPBSC群においてはHLA不適合移植例が少ない点が本研究の限界ではあった。uBMTにおけるHLA不適合の影響と比してuPBSC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。

D. 考察

少なくとも短期的な成績ではuPBSCのHLA不適合の影響はuBMTにおける影響と同等であると考えられた。ただし、今回のデータでは長期的な合併症としての慢性GVHDなどを評価するのが困難であり、今後の研究課題と考えられた。

E. 結論

少なくとも短期的な成績ではuPBSCのHLA不適合の影響はuBMTにおける影響と同等であった。HLA適合ドナーがない場合にHLA不適合uPBSCドナーを選択することは妥当であると考えられた。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. 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 uPBSC are similar to that after HLA-matched uPBSC and uBMT. *Int J Hematol*. 2019 Mar 15. doi: 10.1007/s12185-019-02631-z. [Epub ahead of print]
2. 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)

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Impact of HLA disparity in uPBSC 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

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【 1 】特許取得

なし

【 2 】実用新案登録

なし

【 3 】その他

なし

『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』

分担課題名：海外におけるドナー安全情報の一元化

研究分担者 宮村 耕一
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

研究要旨

今年度は昨年度に引き続き「海外におけるドナー安全情報の一元化」をテーマとして、末梢血幹細胞採取数が同種移植より数倍多いと予想される自家末梢血幹細胞採取の安全性について、本邦の現状と各国の状況を調査した。自家移植の登録については、同種造血幹細胞移植を行っている施設からの登録はできているが、自家移植だけを行っている施設からの登録が少ないことが本邦ならびに海外における現状であった。この要因は、自家末梢血幹細胞移植の登録システムは各国にあるが、それらは血液医師の学会で行われており、多くの自家移植は腫瘍内科や外科の医師によって行われているためである。一方採取の安全性については、我が国だけでなく、ほとんどの国で情報の共有化が行われていなかった。採取時の有害事象事例の蓄積は同種末梢血幹細胞採取の健常ドナー安全にも資すると期待されるため、今後登録を含め、有害事象の共有を進めていくための基盤整備が必要である。

A. 研究目的

自家末梢血幹細胞採取時の2例目の死亡が報告された。このことは自家造血幹細胞移植患者に留まらず血縁・非血縁者の末梢血幹細胞採取ドナーにも関わる重大なことと考え、分担研究課題「海外の相互監査、品質管理、安全システムの調査」として、海外並びに本邦の自家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、自家造血幹細胞移植の登録状況を調査する。

B. 研究方法

自家造血幹細胞移植のレジストリーへの登録については、APBMT、CIBMTR、EBMT への登録を annual report 又は出版物により情報を収集する。また EBMT の年次総会に参加し、EBMT donor outcome committee の代表である Basel 大学の Jorg Halter 教授、中国北京大学教授の Kaiyan Liu、インド Christian Medical College Hospital Alok Srivastava 教授、自家移植を中心に行っている Toulouse 大学の Hereve Avet-Loiseau 教授から各国の状況を収集した。合わせて本法の登録情報について、各病院のホームページより登録施設以外の自家造血幹細胞移植の実施状況を調査した。

<倫理面への配慮>
特になし

C. 研究結果

登録についてはヨーロッパでは自家移植の登録はほぼ集まっているが、自家移植のみ行っている施設からの登

録は少ないこと、中国では腫瘍内科が自家移植を行っているためデータの登録は少ないこと、インドではレジストリーグループについては情報が100%集まっているが、多くの施設がこのグループに入っていないため捕捉率は低いことがわかった。一方、採取時のアクシデントについての報告のシステムはどの国もないことがわかり、これを課題として今後集めていくことの重要性を共有した。自家造血幹細胞移植は末梢血幹細胞採取と移植と別のセットで行われ、採取だけで終わる場合もあるので、2段階の登録が必要ではないかと議論された。我国において病院ホームページに「当院では悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に自家造血幹細胞移植を行っている。」と書かれているものの、データセンターへの登録がない施設があることを確認し、現在その詳細を調査中である。

D. 考察

日本造血細胞移植データセンターへの登録：本邦における自家造血幹細胞移植数は横ばいであり、全移植に占める割合はH29年で5794人中2041人(35%)である。これは欧州の43636人中22806人(58%)、米国の22700人中14500人(64%)と比較してきわめて低い。現在施設ホームページで自家造血幹細胞を行っている」と記されているにもかかわらず、データセンターの報告書に施設名がないものがあり、今後はこのような施設へ登録を促すことが必要である。

採取によるインシデント・アクシデント(IA)の報告

は院内で行われているものと考えられるが、その情報が公になることはなく、院内の改善に留まっている。死亡事故については、当該施設の判断で公に発表され、H25年、H30年に報告されているが、その詳細は院内事故調査委員会から発表されていない。同種移植においては日本骨髄バンクならびに日本造血細胞移植学会より重篤な有害事象について報告がなされているが、自家移植ではIAの報告の一元化された受け皿はない。死亡事故のような重大なイベントは30回の軽微なIAに起こるというハインリッヒの法則から、自家移植のレベル3a以上のIAの報告制度を確立し、自家採取の情報が加わることにより、同種を含めた造血幹細胞の採取全体の安全性の向上に役立つと考えられるため、これを推進していくことが求められる。

E. 結論

本邦では自家末梢血幹細胞採取並びに移植については、これに特化した施設基準やガイドライン並びに、各施設で発生した有害事象を共有するプラットフォームがなく、データセンター(DD)への登録も十分でない。IA事例の蓄積は同種末梢血幹細胞採取の健常ドナー安全にも資すると期待されるため、今後これらのことを進めていくための基盤整備が必要である。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. [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
2. 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

3. 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

【2】学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

宮村耕一 教育講演

非血縁者間末梢血幹細胞移植の本邦への導入と現状
第80回日本血液学会

*臨床血液*59・2323・2019年

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto S, Teshima T, Kosugi-Kanaya M, Kahata K, Kawashima N, Kato J, Mori T, Ozawa Y, Miyamura K.	Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patients with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease.	International Journal of Hematology	108(3)	2483-2486	2018
Fuji S, Kim SW, Kamiya S, Nakane T, Matsumoto K, Onishi Y, Yakushiji K, Yamazaki E, Hino M, Kurosawa S, Yoshimura KI, Fukuda T	A multi-center prospective study randomizing the use of fat emulsion in intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a myeloablative conditioning regimen.	Clin Nutr	37	1534-1540	2018
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

Koh H, Nanno S, Hino M, Nakamae H	Diagnostic value of serum ferritin and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation: methodological issues.	Leuk Lymphoma	59	772-773	2018
Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, Murayama T, Imai K, Usui N, Fujisawa S, Yamauchi T, Yujiri T, Kakihana K, Ito Y, Kanamori H, Ueda Y, Miyata Y, Kurokawa M, Asou N, Ohnishi K, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T.	High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG.	Leukemia.	32(3)	626-632	2018
Konuma T, Yanada M, Yamasaki S, Kuwatsuka Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Ota S, Hoshino T, Takahashi S, Kanda Y, Ueda Y, Takanashi M, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S.	Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukaemia in second remission: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukaemia Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT).	Br J Haematol.	182(2)	245-250	2018
Koji Kawamura, Nobuhiro Tsukada, Yoshinobu Kanada, Takashi Ikeda, Akiyo Yoshida, Yasunori Ueda, Tadao Ishida, Kenshi Suzuki, Hirokazu Murakami	The Role of Allogeneic Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Study from the Japanese Society of Myeloma	Biol Blood Marrow Transplant.	24(7)	1392-1398	2018
Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, Ohtake S, Iwanaga M, Sugiura I, Doki N, Kanamori H, Ueda Y, Yoshida C, Dobashi N, Maeda T, Yujiri T, Monma F, Ito Y.	Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ ALL.	Ann Hematol.	97(9)	1535-1545	2018

Matsue K, Kumagai K, Sugiura I, Ishikawa T, Igarashi T, Sato T, Uchiyama M, Miyamoto T, Ono T, Ueda Y, Kiguchi T, Sunaga Y, Sasaki T, Suzuki K.	Plerixafor for mobilization and collection of haematopoietic stem cells for autologous transplantation in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma: a randomized phase 2 study.	Int J Hematol.	108(5)	524-534	2018
Fujisawa S, Ueda Y, Usuki K, Kobayashi H, Kondo E, Doki N, Nakao T, Kanda Y, Kosugi N, Kosugi H, Kumagai T, Harada H, Shikami M, Maeda Y, Sakurai T, Inokuchi K, Saito A, Nawa Y, Ogasawara M, Nishida J, Kondo T, Yoshida C, Kuroda H, Tabe Y, Maeda Y, Imajo K, Kojima K, Morita S, Komukai S, Kawaguchi A, Sakamoto J, Kimura S.	Feasibility of the imatinib stop study in the Japanese clinical setting: delightedly overcome CML expert stop TKI trial (DOMEST Trial).	Int J Clin Oncol.	24(4)	445-453	2018
Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, Ueda Y, Uchida N, Onizuka M, Akaiyama M, Mori T, Nakamae H, Ohno Y, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K; Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis.	Hematol Oncol.	37(1)	85-95	2019
Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Uchida N, Ohashi K, Ueda Y, Fukuda T, Sakurai T, Ohno Y, Iwato K, Okumura H, Konodo T, Ichinohe T.	Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69 years with myelodysplastic syndrome.	Ann Hematol. 2019 Mar 11. doi: 10.1007/s00277-019-03653-7. [Epub ahead of print]			2019

上田恭典	3.血栓性微小血管症（TMA）に対する血漿交換療法	血液フロンティア	28(10)	37(1459)-47(1469)	2018
上田恭典	自己免疫性溶血性貧血に対する輸血療法	臨床血液	59(10)	2354-2361	2018
上田恭典	溶血性貧血の病態生理学 up to date	血液内科	78(2)	157-163	2019
Atsuta Y, Kato S, Morishima Y, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Eto T, Iwato K, Uchida N, Ota S, Onizuka M, Ichinohe T, Kanda J, and Kanda Y, for the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Comparison of HLA allele mismatch and antigen mismatch in unrelated bone marrow transplantation in patients with leukemia.	Biology of Blood and Marrow Transplantation.	25(3)	436-42	2019
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.	in press		2018

<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>Bone Marrow Transplan t.</p>	<p>in press</p>		<p>2018</p>
<p>Maeda Y, Ugai T, Kondo E, Ikegame K, Murata M, Uchida N, Miyamoto T, Takahashi S, Ohashi K, Nakamae H, Fukuda T, Onizuka M, Eto T, Ota S, Hirokawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y, Kanda J.</p>	<p>HLA discrepancy between graft and host rather than that graft and first donor impact the second transplant outcome.</p>	<p>Haematolo gica.</p>	<p>in press</p>		<p>2018</p>

Wakamatsu M, Terakura S, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Sawa M, Uchida N, Ota S, Matsushita A, Kanda Y, Nakamae H, Ichinohe T, Kato K, Murata M, Atsuta Y, Teshima T; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Impacts of thymoglobulin in patients with acute leukemia in remission undergoing allogeneic HSCT from different donors.	Blood Adv.	3(2)	105-15	2019
Fujiwara SI, Kanda J, Tatara R, Ogawa H, Fukuda T, Okumura H, Ohashi K, Iwato K, Ueda Y, Ishiyama K, Eto T, Matsuoka KI, Nakamae H, Onizuka M, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Clinical significance of low-dose total body irradiation in HLA-mismatched reduced-intensity stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant.	in press		2019
Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S,	Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic	Int J Hematol.	in press		2019

<p>Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y.</p>	<p>High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation.</p>	<p>Blood Adv.</p>	<p>3(3)</p>	<p>397-405.</p>	<p>2019</p>
<p>Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, Hashmi S, Kröger N, Shaw BE, Greinix H, Kharfan-Dabaja MA, Foeken L, Seber A, Ahmed S, El-Jawahri A, Al-Awwami M, Atsuta Y, Pasquini M, Hanbali A, Alzahrani H, Okamoto S, Gluckman E, Mohty M, Kodera Y, Horowitz M, Niederwieser D, El Fakih R.</p>	<p>"Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries".</p>	<p>Bone Marrow Transplan t.</p>	<p>in press</p>		<p>2019</p>

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.	in press		2019
Saito H, Ito M, Kato S, Kodera Y, Okamoto S, Taniguchi S, Takanashi M, Kanamori H, Masaoka T, Takaku F; JMDP.	The Japan Marrow Donor Program, 25 years of experience in achieving 20,000 bone marrow transplantations: organization structure, activity, and financial basis.	Bone Marrow Transplant .		doi: 10.1038/s41409-017-0084-2.	2018 Jan 24.
小林武、大橋一輝、原口京子、奥山美樹、日野雅之、田中淳司、上田恭典、西田徹也、熱田由子、高梨美乃子、飯田美奈子、室井一男、矢部晋正、宮村耕一	本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状.	臨床血液	58	2205-2212	2017
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, Ogasawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M	Pathogenic mutations identified by a multi-modality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients.	Haematologica	pii: haematol.2018.207241.	doi: 10.3324/haematol.2018.207241.	2019

Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, <u>Yabe H</u> , Chinen Y, Boelens J, Mason RW, Kurbaski 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	pii: S1083-8791(19)30137-5	doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.	2019
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, <u>Yabe H</u> , Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Kosaki H, Ishikawa F	Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model.	EBioMedicine	41	584-596	2019
Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, <u>Yabe H</u> , Okuyama T	Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type I H: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings	Brain Dev	pii: S0387-7604(18)30541-2.	doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.	2019
Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, <u>Yabe H</u> , Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H	Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia	Bone Marrow Transplant.	2019 Feb 4	doi: 10.1038/s41409-019-0461-0	2019

Umeda K, <u>Yabe H</u> , 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	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 7.	doi: 10.1038/s41409-018-0418-8	2018
Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuoka K, Mori M, Hira A, Takata M, <u>Yabe H</u>	Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia	Ann Hematol	2018 Oct 27	doi: 10.1007/s00277-018-3517-0.	2018
Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, <u>Yabe H</u> , Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T	Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	2018 Aug 20	doi: 10.1038/s41409-018-0304-4	2018

Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, <u>Yabe H</u> , Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T	Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation.	Blood Adv	2(15)	1901-13	2018
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, <u>Yabe H</u> , 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.	2018 May 29	doi: 10.1111/bjh.15418	2018
Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, <u>Yabe H</u> , Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A	Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16.	Int J Hematol	108(1)	98-108	2018

Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, <u>Yabe H</u> , Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK	Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors	Biochem Biophys Res Commun	(2) 497	719-25	2018
Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, <u>Yabe H</u> , Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency	Pediatr Hematol Oncol	2018 Jan 10	doi: 10.1097/MPH.000000001028.	2018
Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, <u>Yabe H</u> , Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T	Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation	Stem Cells Transl Med.	7(2)	173-79	2018