

総合研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

移植医療基盤整備研究事業

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29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 岡本 真一郎

令和2(2020)年 5月

総合研究報告書目次

目 次

I . 総合研究報告	
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に関する研究	----- 11
岡本真一郎	
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	----- 21
豊嶋 崇徳	
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	----- 23
日野 雅之	
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	----- 27
上田 恭典	
4 . ドナー安全情報管理の一元化	----- 30
中世古知昭	
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	----- 32
熱田 由子	
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	----- 34
高梨美乃子	
7 . ドナー安全情報管理の一元化	----- 36
矢部 普正	
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	----- 40
長藤 宏司	
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	----- 42
藤 重夫	
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	----- 43
宮村 耕一	
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 46

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
（総合）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

研究要旨

非血縁ドナーからの末梢血幹細胞の効率的提供、および非血縁者間末梢血幹細胞移植(UPBSCT)の安全性の両側面から、非血縁者間末梢血幹細胞移植の普及を促進する支援体制を構築することが本研究班の目的である。この目的達成のために、慢性GVHD治療のためのECP設置の効率的な配置、今後増加が予想される非血縁者末梢血幹細胞採取(UPBSCC)に対応する潜在的採取capacityの検討、少量ATGを用いた末梢血幹細胞移植後のGVHD予防の有用性の検討、海外におけるUPBSCC/UPBSCTの現状調査、骨髓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QOL〔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（採取日、処理血液量など）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、非血縁者間骨髓移植と末梢血幹細胞移植成績の比較検討、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の検討、海外におけるUPBSCC/UPBSCTの実態調査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。

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

全身麻酔を必要としない末梢血幹細胞採取では、骨髓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く、海外諸国では末梢血幹非血縁者幹細胞採取の70～100%を占めている。しかし、我が国の非血縁者末梢血の利用率は増加傾向にあるが、現状においても10～15%と欧米と比較して極めて低い。最近では、非血縁者間末梢血幹細胞移植(UPBSCT)後の長期生存率とQOLが非血縁者間骨髓移植(UBMT)と比較して有意に低下し、その主な理由が、慢性移植片対宿主病(CGVHD)などの移植後合併症の発症率・重症度が高まることによると報告されている。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、ドナーの安全に配慮した至適なUPBSCT件数の増加を達成することを目指す。

B . 研究方法

1. UPBSC T の有用性評価と UPBSC T における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備:

1) 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。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検討を行った。ECP は、長期にわたって apheresis を必要とする治療である。従って、末梢血幹細胞採取 capacity と競合する可能性があり、その至適な配置を行うことが不可欠である。そこで、北海道地域において、ECP 施行が可能と判断される施設を、造血幹細胞移植の施行状況や「UPBSC T を施行する診療科の認定基準(移植施設認定基準)」の認定状況、pheresis 施行可能な施設分布、移植の activity、施設への交通のアクセスから総合的に評価した。

2) 慢性 GVHD の有効な予防法の確立も UPBSC T の普及促進には不可欠である。そこで、同種末梢血幹細胞移植の移植成績を後方視的に解析することで、ATG(抗胸腺グロブリン製剤)による、慢性 GVHD 予防の有用性を、国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に施行された非血縁者間移植の成績を後方視的に解析した。また、UPBSC T 後の良好な予後を予測できるスコアリングに関しては、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成績を、後方視的に解析し、GVHD free Relapse free Survival を endpoint として解析し、予後予測スコアを構築する検討を開始した。

3) 我が国の UPBSC T の成績の解析により、現状における非血縁者間末梢血幹細胞移植の成績を実臨床の場に feedback して、客観的にそのリスクと有用性を共有することも、その普及啓発には重要である。そこで、TRUMP データを用いて、これまでに施行された我が国の UPBSC T の成績を非血縁者間骨髄移植のそれと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 UPBSC T 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.ドナーコーディネートと非血縁者末梢血採取体制の効率化:

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、骨髄バンク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」を実施するとともに、骨髄採取と末梢血幹細胞採取の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。採取体制の効率化に関しては、「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 UPBSC T に関与する、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。

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、末梢血幹細胞ドナーの安全性に関しては、末梢血ドナー登録センターを介して血縁ドナー登録が行われ、ドナー傷害保険加入適格性をもってドナー情報をチェックし、その適格性の判定が行われてきた。しかし、ドナー情報は個人情報であり、それを削除した形で継続性のある管理を行う必要が生じたことに対応して、今後のフォローアップを日本造血細胞移植データセンターに移管し、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。パイオシラーG-CSF を用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取についても、ドナーフォローアップ事業の短期フォローアップ調査を利用してドナー情報、臨床データの収集を図り、有効性と安全性を評価した。次に、これまで独立して行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した。

4. UPBSCT 推進のための海外情報の収集

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 との比較を実施した。Anthony Nolan / Donor and Transplantation Services (英国の donor registry) から英国における URPBSCT のドナーリクルート状況についての情報を収集した。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. UPBSCT の有用性評価と UPBSCT における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備:

北海道をモデルとした ECP の至適な配置に関する検討では、少数例も含めると比較的広範囲に ECP 設置可能なポテンシャルを有する施設は比較的多いと考えられた。しかし、実際に同種移植を施行している地域や実施件数を考慮した場合、ECP を一定頻度で運用可能な地域は札幌市のみであり、旭川市、函館市がそれに続く。また一方で、道東地域で同種移植が可能な施設は皆無であり、同種移植を要する症例が道東で発生した場合、ほとんどの場合において札幌市に紹介されて同種移植が施行され、退院後は道東地域の病院と移植施設が連携して治療を受けていることが多い。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。

慢性 GVHD の予防法に関する検討では、国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に非血縁者間移植を施行された 232 例の UPBSCT の成績を解析した。幹細胞源は uBMT 199 例、uPBSCT 33

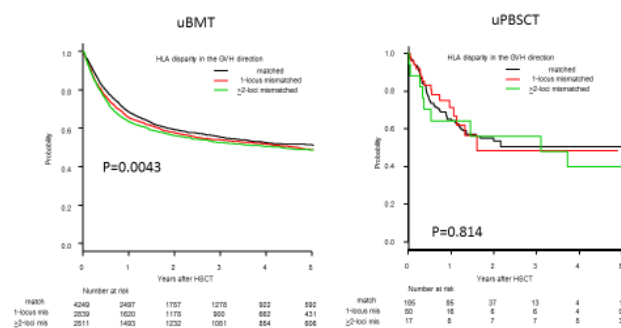
例であった。骨髄移植を施行された例(199例)においてATG投与例(46例)はATG非投与例(153例)と比して有意に慢性GVHDの発症頻度が低かった。また、末梢血幹細胞移植を施行された例(33例)においてATG投与例(13例)はATG非投与例(20例)と比して有意に moderate/severe 慢性GVHDの発症頻度が低い結果であった。これより、本邦においても、ATG投与によってUPBSCT後の重要な合併症の一つである慢性GVHDを減らすことができる可能性が示唆された。

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)のそれと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以上の症例でよりよ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。

UPBSCTを受ける予後予測スコアに関しては、解析に必要な症例数が研究期間内に蓄積できなかったため、今後の課題として残された。

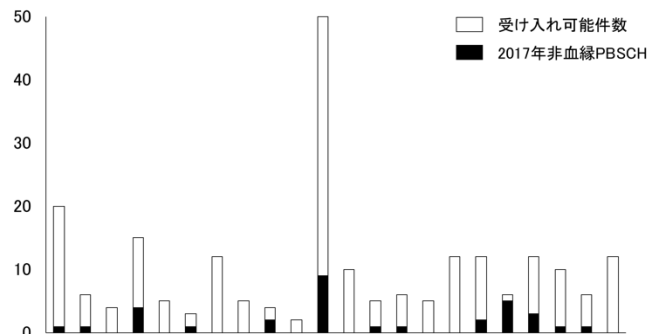
図1 UBMTとUPBSCTの生存率の比較



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.ドナーコーディネーターと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化:

UPBSCTの潜在的capacityに関しては、近畿地区をモデルとして検討を加えた。2015年12月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は2016年115例、2017年165例と順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると5年後には年間約500例に達する見込みである。現在のキャパシティーを近畿の22施設で調査したところ、下の図に示すように、年間222例で、現在(32例)の約7倍の受入が可能であることを確認した。

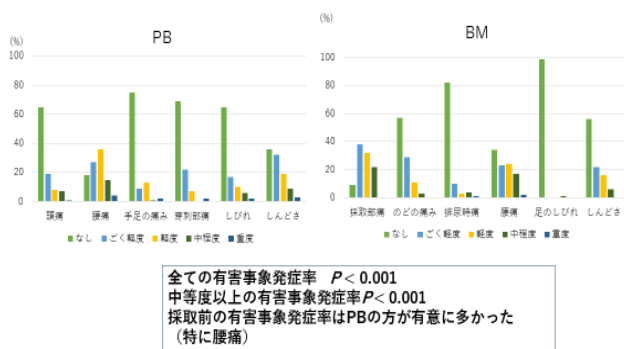


骨髄ドナーと末梢血幹細胞ドナーの負担の比較に関しては、「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」(目標症例数は両群100名ずつ)は骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーにアンケート調査を実施し、末梢血幹細胞提供ドナー107例、骨髄提供ドナー110例のアンケートを回収し、配布を終了した。(回答率61%)。その結果では、72%は退院3日以内に日常生活に復帰していた。白血球数が75,000を超えてG-CSF投与を中止した例は1例(77,170)であった。CD34陽性細胞数は96%で患者体重当たり 2.0×10^6 以上を得られ、 1.0×10^6 未満であった例は1%(3例)であった。98.5%は上肢からの採取が可能であったが、7例は大腿静脈アクセスから採取が行われた(6例は血管確保困難のためであったが、1例はドナーの希望であった)。重度の有害事象は疼痛以外に不眠があった。比較的重症の有害事象として、2015年に採取後発熱をきたした例が1例報告され、ステロイドの投与を有したが、その後は改善している。2017年に採取後心房細動が出現した例が報告され、後日、以前より不整脈があった事がわかり、治療している。また、G-CSF投与80分後にアレルギーが出現し、ステロイドの投与を有した例が1例報告された。この結果より、骨髄と末梢血ドナーの負担に関してはほぼ同様であった。

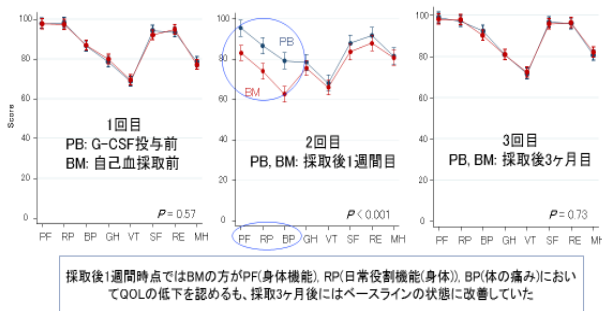
末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関して、SF-36を用いたQOLおよび自覚症状についてアンケート方式による観察研究を実施し、非血縁末梢血幹細胞提供ドナー107例、骨髄提供ドナー110例から回答を得た。身体的な負荷がない時点ではQOLに差を認めなかった。骨髄提供ドナーでは幹細胞採取1週間目の身体機能PF、日常役割機能(身体)RP、体の痛みBPのQOLが末梢血幹細胞ドナーに比して有意に低かった(図2)。採取前の自覚症状はG-CSF投与による腰痛のため末梢血幹細胞提供ドナーに有

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

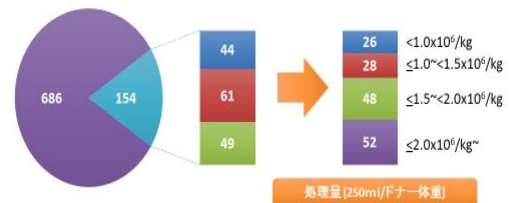


2019年11月時点での末梢血幹細胞採取で、1日で採取終了は699件、2日間採取例は142件、総採取CD34陽性細胞数の中央値はそれぞれ $4.58 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)、 $2.96 \times 10^6/\text{kg}$ であり、2日採取でも $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかったのは3例のみであった。血液処理量の中央値は、1回の採取あたりおおむね $200\text{ml}/\text{kg}$ (ドナー体重)で、採取に要した時間の中央値は、1回採取244分、2回採取447分で、4日目採取開始の1日目のCD34陽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 $2 \times 10^6/\text{kg}$ /患者体重(kg)未満の154例について血液処理量を $250\text{ml}/\text{ドナー体重}$ まで増した場合の想定

CD34陽性細胞数($\times 10^6/\text{患者体重kg}$)	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回採取割合)	症例数(G投与4日目採取割合)
$2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の症例	1.25(0.97-1.62)	169(131-208)	154(142, 92%)	154(133, 86%)



日本骨髄バンクより(2019年11月28日採取分まで)

日本赤十字社がUPBSCCを支援する可能性にしての検討では、日本輸血細胞治療学会の認定アフェレーシスナースを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。従って、末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフェ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5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と教えられた。

3. ドナー安全情報管理の一元化:

日本造血細胞移植データセンターの機能を拡大し、2017年度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、フォローアップ調査を含めた事業を移管する準備を整え、2018年3月1日をもって、すべての移管を完了した。そして、新体制でのドナー登録、フォローアップ事業が順調に進んでいることを確認した。ドナーフォローアップ事業を用いたバイオシミュラーG-CSFを用いた血縁末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査が2014年4月より開始されていたが、2017年12月をもって終了した。また、2017年3月の日本造血細胞移植学会総会で69例における幹細胞の動員効率と副作用のデータを報告し、従来品G-CSFと有効性および安全性の点で遜色が無いことが示し、日本造血細胞移植学会として非血縁ドナーへのバイオシミュラーG-CSFの投与を容認するに至った。

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が

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。

4. 非血縁者間末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集

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の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。2016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250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、非血縁者間造血幹細胞移植の中での幹細胞は、日本を除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、アジア諸国の中でも特徴的であることがわかった。

2013年に開始してから2016年までに血縁者を中心に1300人のドナーの情報が登録された。血縁ドナーが3割、非血縁ドナーが7割であった。末梢血幹細胞動員にG-CSF、バイオシミラーやモゾピルの使用も増加していた。長期フォローアップで4件のSAEが報告された(0.3%)。内容はリンパ腫1例、骨髄増殖性疾患1例、心血管系イベント2例であった。

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. 考案

1. UPBSCTの有用性評価とUPBSCTにおける慢GVHDの対策と治療体制の整備:

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。

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、日本赤十字社との連携は検討すべき課題である。は、のための細胞採取との両立を各地域におけるフェレーシスのcapacityとアクセスを、各施設で、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、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

赤十字社のアフエーシスナース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。

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、そのに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。その場合に大切なことは、行政の規定する地域にこだわることなく、現状で既に構築されている移植医療連携体制を視野に入れて、その配備を検討することが必要と考える。

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。

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:

2015 年 12 月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると 5 年後には年間 500 例に達する見込みで、各施設平均 5 例の実施が求められる。現在のキャパシティーを近畿の 22 施設で調査したところ受け入れが可能であるとの結果であった。しかし、骨髄バンク末梢血幹細胞採取認定施設は 41 都道府県で配置されたものの、山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未だ施設がないことも事実である。従って今後は、交通の整備やドナーの利便性や地域性を検討して施設を増やすことが必要と考えられる。採取の安全性が確認できたが、現在の採取マニュアルを今後も遵守するのではなく、今後はドナーの利便性という視点から、その見直しを計ることも必要と考える。欧米では、G-CSF の投与は外来で、場合によっては採取も外来で行われている。また、G-CSF の投与も、採取施設で施行するのではなく、地元のクリニックや自宅で self injection で施行される場合もある。我が国では、未だに多くの施設で、入

院で G-CSF の投与や連日の検査が施行されており、骨髄採取と比較して拘束時間が少ないというメリットが生かされていないのが現状である。この課題に関しては、これまで骨髄バンクおよびドナー登録事業に蓄積されたデータを解析し、そのデータに基づいて、ドナーの安全性評価に必要な G-CSF 投与中の検査項目の見直しを行うことが必要である。

今回の骨髄と末梢血採取前後における QOL の比較では、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。JMDP 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 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。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 日間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。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。

3. ドナー安全情報管理の一元化と情報収集：

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。

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。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。本邦では血縁ドナーにおいてはドナー保険のシステムを利用し、ほとんどのドナーの把握がなされ、有害事象もまた把握されている。

ドナー安全情報の収集については従来、日本造血細胞移植学会ドナー委員会の主導でドナー登録センターを介して行われてきたが、管理主体が委託企業であるために有機的、効率的なドナー安全性情報データベースの構築・利用に支障を生じていた。今後は日本造血細胞移植データセンターと日本造血細胞移植学会ドナー委員会が連携し、有害事象報告に対する追加調査や解析、対応策の検討、ガイドラインへの反映などが円滑に施行できるものと考えられる。パイオシミラーG-CSF を用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員についてもその有効性と安全性が確認され、医療費の抑制への貢献が期待される。

末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフェ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。

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。

評価

1. 達成度について： 移植医の UPBSCT 後の合併症への懸念の払拭に関しては、これまでの UPBSCT のデータを解析し、現時点で HLA 一座不適合移植を含めた UPBSCT と UBT 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。

2. 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。

3. 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。

4. 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。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、UPBSCC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UPBSCC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、UPBSCC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UPBSCC症例の緩慢な増加によって、達せ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. 慢性GVHDに有効な治療法としてのECP承認後のECP施行施設について、その効率よい配置には、地域のPBSCC採取capacity、施設へのアクセスの視点が不可欠であることを確認した。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. UPBSCCの安全性と成績向上について、その合併症(特に慢性GVHD)対策として、移植前少量ATG投与重症慢性GVHDの頻度は有意に低下しGRFSが改善することを示した。
3. 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。
4. 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を確認した。
5. 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。

7. 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。
8. UPBSCCの体制の安全性は確認できたが、現在の採取マニュアルを今後も遵守するのではなく、今後はドナーの利便性という視点から、これまで骨髄バンクおよびドナー登録事業に蓄積されたデータを解析し、そのデータに基づいて、ドナーの安全性評価に必要なG-CSF投与中の検査項目や採取の方法の見直しを計ることも必要と考える。
9. 血縁・非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞採取の安全性に関して、biosimilar G-CSFを用いた採取の短期的安全性を評価、その内容を学会声明文に反映し、JDCHCTと連携して血縁・非血縁同種末梢血ドナーの長期安全情報一元化管理体制を新たに構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.* 2018 May;53(5):609-616.
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, A tsuta 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.* 2018 Feb;107(2):211-221.
3. 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. *Int J Hematol.* 2018 Sep;108(3):298-305.
4. 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 glo

- bulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: focusing on difference between stem cell sources. Bone Marrow Transplant. 2018 May;53(5):634-639.
5. 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. 2019 Feb;54(2):300-303.
 6. Nishiwaki S, Miyamura K, Kanda Y, Tanashi M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Ohashi K, Eto T, Ozawa Y, Shiratori S, Iwato K, Matsuoka KI, Hidaka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Koderu Y, Okamoto S. A consideration for efficient unrelated hematopoietic stem cell source acquisition -from an experience of Japan. Bone Marrow Transplant. 2019 May 14. doi: 10.1038/s41409-019-0542-0. [Epub ahead of print] No abstract available.
 7. Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Resolved versus Active Chronic Graft-versus-Host Disease: Impact on Post-Transplantation Quality of Life. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Sep;25(9):1851-1858.
 8. 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]
 9. 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]
2. 学会発表
1. The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. ポスター Riko Tsumanuma, Eijiro Omoto, Hiroaki Kumagai, Yuta Katayama, Koji Iwato, Go Aoki, Yuji Sato, Yutaka Tsutsumi, Kanji Miyazaki, Nobuhiro Tsukada, Masaki Iino, Atsushi Shinagawa, Yoshiko Atsuta, Yoshihisa Koderu, Shinichiro Okamoto, Hiromasa Yabe. 44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018/3/18, 国外
 2. 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
 3. 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PTCy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
 4. 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
- G. 知的財産権の出願・登録状況(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
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)

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
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 北海道大学大学院医学研究院 血液内科学教室

氏名 豊嶋 崇徳

A. 研究目的

北海道地域におけるECP施行可能地域を評価する。

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

北海道地域において、ECP施行が可能と判断される施設を、造血幹細胞移植の施行状況や「非血縁者間造血幹細胞移植を施行する診療科の認定基準（移植施設認定基準）」の認定状況から総合的に評価した。同種移植の施行状況については平成28年度～30年度の全国調査報告書（日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会）にて把握した。また広大な免疫を有する北海道の特性からも、効率的なECPを設置する地域を検討した。

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した。

（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

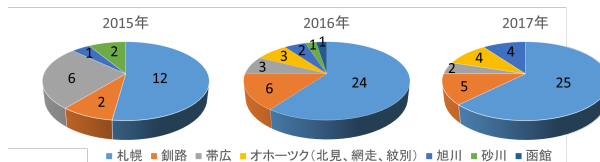
2015～2017年の3年間に北海道地域において、同種移植が施行された地域は札幌市（北海道大学病院、札幌北榆病院、札幌医科大学病院、市立札幌病院、北海道がんセンター）、旭川市（旭川医科大学病院、旭川赤十字病院、市立旭川病院）、函館市（市立函館病院）、室蘭市（製鉄記念室蘭病院）であった。

3年間の同種移植件数は、札幌市（371件）、旭川市（62件）、函館市（40件）、室蘭市（3件）であった。道東地域においては、釧路労災病院で自家移植が施行されているものの、同種移植は未施行であった。

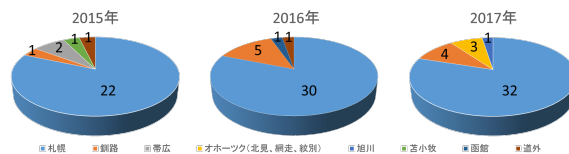
また移植施設認定基準においてカテゴリー1に区分された診療科を有する地域は、札幌市（北海道大学病院、札幌北榆病院、札幌医科大学附属病院）のみであった（2019年11月14日現在）。

1) 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。

2) 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。

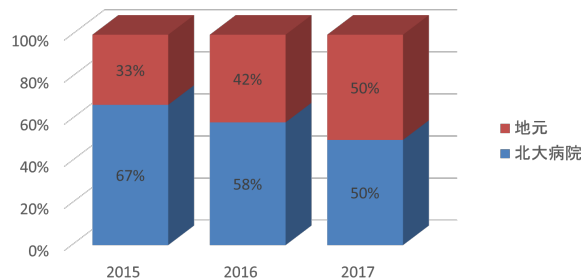


上記期間における退院後のフォローアップ地域を調査したところ、下記の通りだった。



3) 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アップ先において地元（札幌圏外）の病院が選択された割合は、いずれも50%であった。

4) 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

北海道の現状は、少数例も含めると比較的広範囲に造血幹細胞移植施設が分布しており、その多くで末梢血幹細胞採取も可能であることから、ECPにおいても設置可能と考えられる施設は比較的広範囲に分布する。しかしながら同種移植実施件数を考慮した場合、実際にECPを一定頻度で運用しうる地域は札幌市のみである（旭川市、函館市がそれに続く）。また一方で、同種移植施設の存在しない道東地域では、ほとんどの場合において札幌市に紹介されて同種移植が施行され、退院後は道東地域の病院と移植施設が連携して治療を受けている。そのような症例にECPを施行する場合、設置地域としては、現状では自家末梢血幹細胞採取および移植の経験を有する釧路市（釧路労災病院）が候補に挙げると考えられた。

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（当院を含めた）札幌への転院加療で対応可能と考えられたが、将来的な運用状況によっては、他の地域への設置の検討を要すると考えられた。

評価

1) 達成度について

北海道地域におけるECP施行可能地域の評価、および効率の良いECP設置を検討するための基盤となるデータを得るという当初の計画において、一定の達成度が得られた。本研究の課題としては、道内の他の主要同種移植施行施設に対し、同様に同種移植症例の紹介地域と、移植後のフォローアップ先の地域の調査が未施行であることが挙げられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

北海道地域において、ECP設置地域を決定する際の基盤データとなる。更に他の地域でECP設置を検討するための参考資料ともなりうる。

3) 今後の展望について

本邦でのECP設置が決定した際には、本研究結果を基に道内における設置地域を検討する。設置後は定期的に運用状況を評価し、使用頻度の高い地域には追加の設置への検討を進めていく。

4) 研究内容の効率性について

本研究は、日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会が毎年公表している全国調査報告書、および当院の同種移植の紹介状況を基に解析を施行しており、効率的な研究が行われたと考えられる。

E. 結論

同種移植件数を考慮すると、現時点で妥当な設置地域は札幌市と判断されるが、今後も移植件数や移植後症例におけるフォローアップ先の推移等を継続的に検証し、更にECP設置後は、その運用状況を評価した上で、他の地域への拡大等を模索していく必要がある。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 0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

論文発表

本研究に関連する論文はなし

学会発表

本研究に関連する演題はなし

2) 海外

口頭発表 0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

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.

学会発表

本研究に関連する演題はなし

G. 知的所有権の取得状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
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 大阪市立大学大学院 医学研究科 血液腫瘍制御学

氏名 日野 雅之

A. 研究目的

本研究班の目的「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、非血縁者間末梢血幹細胞移植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」を達成するため、非血縁末梢血幹細胞採取の安全性を検証するとともに、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、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。

B. 研究方法

1) 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1週間目
健康度アンケート3回目	採取3ヶ月後	採取3ヶ月目

主要評価項目はQOLスコアとした。

2) 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効率的かつ安全に行われているかを検証するため、有害事象報告を分析するとともに、G-CSF投与後の白血球数の推移、各認定施設におけるG-CSF投与および採取の実態をアンケート調査した。

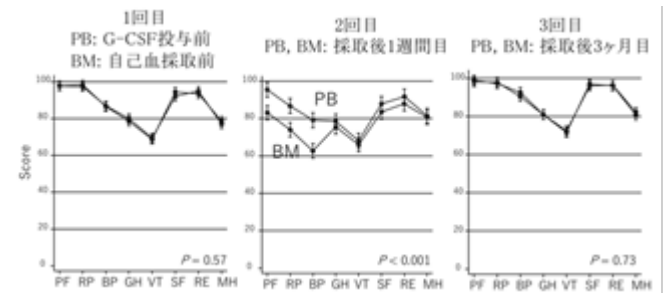
<倫理面への配慮>

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。

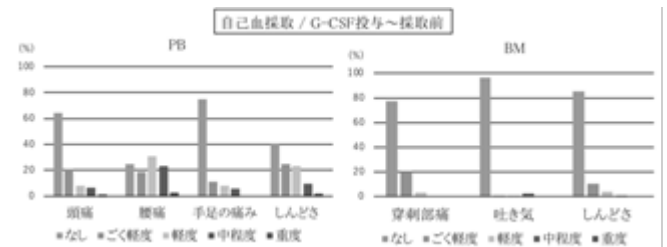
C. 研究結果

1) 2012年1月から2017年9月に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

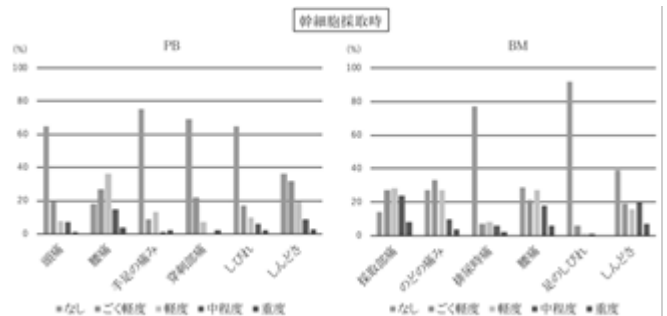
点ではドナー間にQOLの差を認めなかった。採取後1週間目においては、骨髄採取ドナーで主に身体的健康に關与する項目（身体機能PF、日常役割機能（身体）RP、体の痛みBP）において有意なQOL低下を認めた。採取後3ヶ月時点ではすべての項目で、身体的な負荷がない時点まで改善を認め、ドナー間で差を認めなかった。



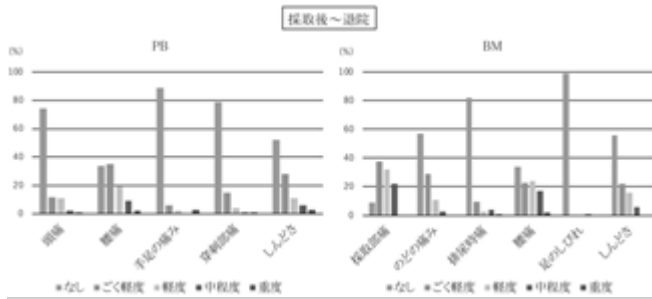
自覚症状アンケートでは、採取前のG-CSF投与後もしくは自己血採取後の自覚症状は末梢血幹細胞採取ドナーでG-CSF投与に伴う腰痛や倦怠感などが多く見られた。



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。



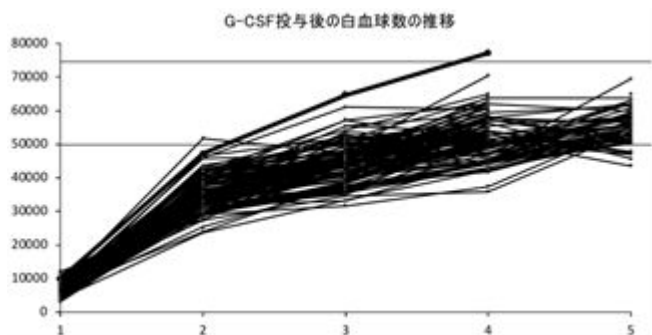
採取後は、骨髄採取ドナーで採取部の痛みや腰痛が遷延していた。



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。

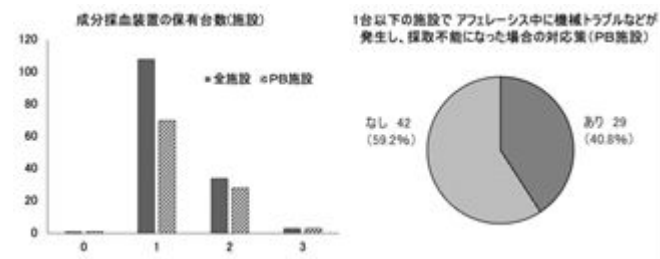
2) 2019年11月30日までに42都道府県(福井県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未)で非血縁者間末梢血幹細胞採取施設116施設が認定され、847例の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。性別では男性72%、女性28%、年齢別では20歳以上30歳未満17%、30歳以上40歳未満33%、40歳以上50歳未満39%、50歳以上11%であった。採取日数は1日83%、2日17%であった。3ヶ月アンケート(580例)の結果、83%は退院3日以内に日常生活に復帰していた。CD34陽性細胞数は95.6%で患者体重当たり $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を得られ、 1.0×10^6 未満であった例は0.6%(5例)であった。9例で大腿静脈アクセスから採取が行われた(8例は血管確保困難のためであったが、1例はドナーの希望であった)。重度の有害事象は疼痛以外に発熱、不眠が1例ずつあった。比較的重症の有害事象として採取後心房細動が出現した例が報告され、後日、以前より不整脈があった事がわかり、治療している。また、G-CSF投与80分後にアレルギー(呼吸器症状)が出現し、G-CSF投与を中止し、ステロイド加療を有した例が1例報告された。白血球数が $75,000/\mu\text{L}$ を超えてG-CSF投与を中止した例は1例($77,170/\mu\text{L}$)であったが、途中の白血球数の推移は報告項目ではなかったため、各施設にアンケート調査を行った(調査実施期間は2019年2月25日から2019年4月9日)。調査対象625例中、563例で回答を得た(90.08%)。G-CSF投与を中止した例は、前述の白血球数が $75,000/\mu\text{L}$ を超えた例とアレルギーの例のみであった。白血球数が $50,000/\mu\text{L}$ を超えた例は133例で、のべ111例でG-CSFは減量されていた。

投与	WBC	WBC>5万	WBC>7.5万	率(回答分)	PLT(万)	未測定	減量	中止
Day1	2,700-12,100				11.6-49.3			
Day2	13,400-51,800	1		0.19%(520)	11.9-40.1	40	3*	
Day3	15,100-64,670	21		3.82%(550)	10.9-37.9	10	27**	
Day4	15,500-77,170	86	1	14.45%(602)	10.4-40		81	2#
Day5	22,400-69,500	57		36.77%(155)	12.1-36.2			

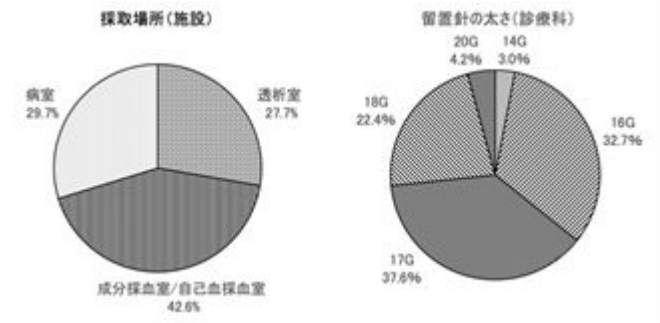


以上の結果、日本骨髄バンクのマニュアルに沿った末梢血幹細胞採取は、ドナーに重篤な有害事象はなく、適切に運用されていた。

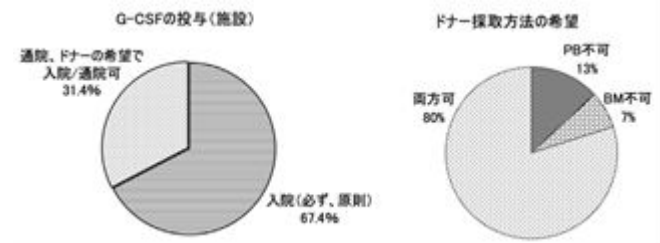
一方、末梢血幹細胞採取を実施する体制は十分把握されておらず、採取中に成分採血装置の不具合が発生した事例があったことから、認定施設の実態についてアンケート調査を行った(調査実施期間は2019年10月17日から2019年11月29日)。調査対象240診療科中、177診療科から回答を得た(73.75%)。成分採血装置の保有台数は末梢血幹細胞採取認定施設においても71施設(68.6%)が1台以下であり、その内59.2%はアフェレシス中に機械トラブルなどが発生し、採取不能になった場合の対応策が定められていなかった。



採取場所は、成分採血室/自己血採血室42.6%、透析室27.7%、病室29.7%であった。使用する留置針は17Gが最も多く、次いで16G、18Gであった。



ドナーの希望によりG-CSF投与を外来で行っている施設は31.4%で多くの施設がG-CSF投与から入院で対応している。確認検査時のドナー意向の確認においてPB不可が13%とBM不可の倍近くおり、入院期間が長いことを理由に挙げているケースも散見された。



D. 考察

末梢血幹細胞採取847例の解析結果から、策定したドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁者末梢血幹細胞採取は安全に実施可能であった。骨髄提供と末梢血幹細胞提供は、身体的な負荷がない時点でのQOLには差がなく、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。一方、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、全ての項目において身体的な負荷がない時点まで回復しており、現在の採取方法は共に許容されると考えられる。一方、末梢血幹細胞採取の体制は施設間で差があり、ドナー安全の向上を図りつつ、ドナー負担の軽減、地域性や利便性向上などを考慮した標準化が必要であると思われる。

評価

1) 達成度について

今までの研究班と日本骨髄バンクで策定したドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁者末梢血幹細胞採取は重篤な有害事象はなく、安全に実施可能であることを検証した。

骨髄提供と末梢血幹細胞提供は、身体的な負荷がない時点でのQOLは差がないものの、採取1週間目の身体的QOLは骨髄採取の方が低かった。採取後3ヶ月目にはQOLは全ての項目で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、身体的な負荷がない時点まで回復しており、現在の採取方法は共に許容されることを検証した。

各認定施設での末梢血幹細胞採取体制の調査を行った。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

非血縁ドナーにおける末梢血幹細胞採取と骨髄採取に関するドナーの負担を前方視的に検討した研究は海外から報告されているが、本邦では初めてであり、今後ドナーの意思決定において有用な情報となることが期待できる。

3) 今後の展望について

末梢血幹細胞採取の体制は施設間で差があり、ドナー安全の向上を図りつつ、ドナー負担の軽減、地域性を考慮した利便性向上などを考慮した標準化が必要である。

4) 研究内容の効率性について

「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」はリクルートに時間を要した結果、前研究班から継続実施して、完結した。

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。末梢血幹細胞採取は骨髄採取に比べてコーディネート期間は短く、ドナーの身体的負担も少ないが、ドナーの利便性については課題もあり、さらなるドナー安全の向上を図りつつ、ドナー負担の軽減、地域性や利便性向上などを考慮した採取の標準化が必要である。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 18件

原著論文による発表 2件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

論文発表

1. 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, 矢部普正, 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

2. 折原勝己, 吾郷浩厚, 奥山美樹, 落合亮一, 澤 正史, 田野崎隆二, 玉井佳子, 豊嶋崇徳, 中尾康夫, 日野雅之, 宮崎泰司, 神田善伸, 金森平和: 日本骨髄バンクドナーの2回骨髄提供に関する検討. 日本造血細胞移植学会雑誌6: 108-114, 2017 学会発表

1. 藤本亜弓, 鈴木律朗, 折原勝己, 飯田美奈子, 山下卓也, 長藤宏司, 金森平和, 小寺良尚, 宮村耕一, 岡本真一郎, 日野雅之: 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多施設前向き観察研究. 第42回日本造血細胞移植学会総会 東京 3月5日-7日, 2020年

2. 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

3. 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: 骨髄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

2) 海外

口頭発表 6件

原著論文による発表 16件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

論文発表

1. Kurosawa S, Mori A, Tsukagoshi M, Onishi Y, Ohwada C, Mori T, Goto H, Asano-Mori Y, Nawa Y, Hino M, Fukuchi T, Mori Y, Yamahana R, Inamoto Y, Fukuda T. Current status and needs of long-term follow-up clinics for hematopoietic cell transplant survivor s: results of a nationwide survey in Japan. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Jan 18. pii:S1083-8791(20)30019-7. doi:10.1016/j.bbmt.2020.01.008. [Epub ahead of print]

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

G. 知的財産権の出願・取得状況（予定も含む）	なし
1 特許取得	
なし	
2 実用新案登録	
なし	
3 その他	

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
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 公益財団法人

大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 血液内科

氏名 上田 恭典

A. 研究目的

我が国における末梢血幹細胞移植は2019年末までに858件で、非血縁ドナーからの同種移植の総数23,947件のわずか3.5%である。また、年間症例数は200件台で微増を続けているものの（図1）、年間約4,000件実施されている米国の現状に比して明らかに少ない。非血縁者に対する日本骨髄バンクを介した末梢血幹細胞採取の2019年11月28日に時点での現状を調査し、2017年、2018年に行った調査との比較を行いながら、より安全性が高く、負担の少ない採取の可能性について考察を加えた。

図1



B. 研究方法

骨髄バンクで、2019年11月28日までに末梢血幹細胞採取が計画された847例中、実際に採取が行われた841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、採取開始日による採取CD34陽性細胞数の分布の差異、血液処理量を増加させた場合にどの程度のCD34陽性細胞が採取可能か、G-CSF投与開始後4日目からの採取に統一することの可能性について調査した。

（倫理面への配慮）
データの収集にあたって、骨髄バンクに正式に申請し、倫理委員会での審査を経て提供を承認された資料を用いて解析した。解析にあたり、採取施設、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

2019年11月28日までに採取が終了した841例中、G-CSF投与開始後4日目から採取を開始した例は604例（71.8%）であった。採取が1日で終了した例は699例（83.1%）、2日に及んだ例は142例（16.9%）

であった（図2）。1日で終了した例の採取CD34陽性細胞数の中央値は $4.58 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）、2日を要した例の中央値は $2.96 \times 10^6/\text{kg}$ であった（表1,2）。

図2

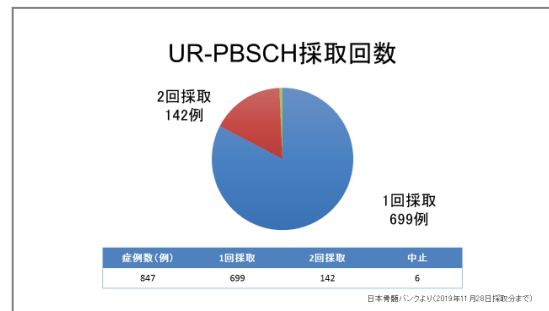


表1

骨髄バンクPBドナー
1回採取699例の採取状況

	中央値 (25%-75%)
総処理血液量(ml)	11802(9508-13600)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	196(147-202)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	192(152-234)
採取血液量(ml)	217(166-280)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	2.71(1.84-4.08)
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)	4.58(3.06-6.75)
CD34陽性細胞数4.0x10 ⁶ /kgに必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	162.3(106.1-234.5)
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推定値(x10 ⁹ /μl)	13.6(11.0-16.7)

表2

骨髄バンクPBドナー
2日間採取142例の採取状況

	2回採取の1回目 中央値(25%-75%)	2回採取の2回目 中央値(25%-75%)
総処理血液量(ml)	11020(9190-13149)	9573(7127-12000)
総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	199(158-206)	161(122-200)
総処理血液量/患者体重(ml/kg)	168(131-208)	145(102-190)
採取血液量(ml)	205(140-240)	171(116-210)
CD34陽性細胞絶対数(10 ⁶)	0.80(0.62-1.04)	1.09(0.72-1.45)
CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /患者体重kg)	1.22(0.96-1.56)	1.61(1.18-2.32)
CD34陽性細胞数2.0x10 ⁶ /kgに必要な推定総処理血液量/ドナー体重(ml/kg)	274.1(201.7-373.0)	162.3(116.3-259.2)
血小板(採取前)(x10 ⁹ /μl)	19.8(17.8-21.8)	13.9(11.5-16.1)
血小板(採取後)(x10 ⁹ /μl)	13.2(11.0-15.6)	9.9(8.0-12.1)
CD34陽性細胞数2.0x10 ⁶ /kg採取した場合の血小板推定値(x10 ⁹ /μl)	10.5(7.3-13.2)	9.3(6.4-12.2)

2日間採取しても総採取量が $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）に満たない例は3例（0.36%）のみであった。 $1.5 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）に満たない例は上記を合わせて11例（1.3%）であった（表3）。採取1日目の血液処理量の中央値は、1日採取終了例も2日間採取例も約200mlであった。骨髄バンクの標準的な処理量が遵守されていることが窺える。

表3

症例番号	CD34陽性細胞数(10^6 /患者体重kg)			G-CSFから何日目採取か
	2日採取 1日目	2日採取 2日目	合計	
1	0.41	0.79	1.19	4
2	0.32	0.29	0.61	4
3	0.23	1.06	1.29	4
4	0.11	0.50	0.61	4
5	0.28	0.50	0.78	4
6	0.30	0.86	1.16	4
7	0.54	0.95	1.49	4
8	0.65	0.78	1.43	4
9	0.93	0.49	1.42	5
10	0.77	0.69	1.45	4
11	0.44	0.82	1.26	4

CD34陽性細胞数(10^6 /患者体重kg)が<1.5の症例 11例
CD34陽性細胞数(10^6 /患者体重kg)が<1.0の症例 3例

日本骨髄バンクより(2019年11月8日採取分まで)

我々は以前より、この程度の血液処理量では、採取CD34陽性細胞数は血液処理量におおむね比例することを示してきたが、1日目の採取CD34陽性細胞数が 2.0×10^6 /kg (患者体重)に満たない154例の1日目の処理量を個々の症例ごとに、骨髄バンクドナーの上限とされる250 mlに増すと53例 (34.4%)、血縁ドナー採取の上限とされる300mlまで増すと、79例 (51.3%)が1日で 2.0×10^6 /kg採取可能となる (図3)。4日目採取開始例の1日目のCD34陽性細胞採取量中央値は 3.49×10^6 /kg、5日目採取開始例は 4.81×10^6 /kgで、5日目採取開始例の方がやや多いが、2日間採取例の1日目採取量は、4日目採取開始例が 1.21×10^6 /kg、5日目採取開始例が 1.24×10^6 /kgとほぼ同等であった (図4,5)。

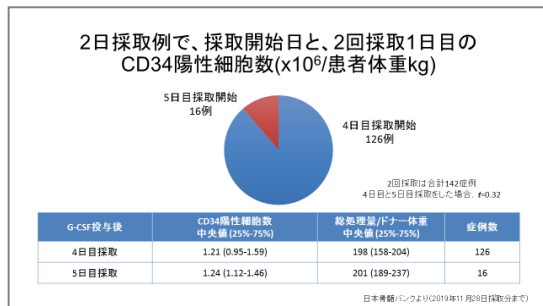
図3



図4



図5



1日で採取が終了した例の採取時間の中央値は244分であったが、2日採取を要した場合の採取時間の中央値は445分であった。

D. 考察

1日採取で終了した割合は2017年度、2018年度とほぼ同等で、現在のような手法での採取の標準的な結果と思われる。現在の採取施設の血液処理量は、骨髄バンクの目標血液処理量をどのドナーに対しても一律に踏襲していることがうかがえる。前回までの報告書に述べたように、採取途中で採取CD34陽性細胞数を測定するなどして、ドナーごとに適切な目標血液処理量を設定することが可能で、 2.0×10^6 /kg未満であったドナーのうち血液処理量をバンクドナーの上限である250ml/kgまで増やすことで約3分の1、血縁ドナーの上限である300ml/kgまで増やすことで約2分の1が1日でCD34陽性細胞を 2.0×10^6 /kg以上採取することが可能になる。この結果も過去2回の調査と同様であった。採取途中でのCD34陽性細胞数の測定は目標処理量設定に重要である。必要でかつ問題ない採取経過の場合、血縁ドナー採取の上限である300ml/kgまで許容することを検討する必要がある。

G-CSF投与開始5日目採取開始の方が、4日目採取開始に比して採取開始採取1日目の採取CD34陽性細胞数が多いが、2日採取が必要であったドナーに限るとほぼ同等である。2日採取が必要であったドナーの採取CD34陽性細胞数は、1日で採取可能であったドナーに比して明らかに低く、採取開始日の問題ではないことがわかる。採取開始をG-CSF開始4日目に統一することで、CD34陽性細胞数の下限 2.0×10^6 /kgの確保に影響することなく、ドナー、採取施設ともに採取の安全性を向上させ、負担を軽減することが可能になり、また休日を含まないスケジュール調整が可能となり、外来投与の推進にも役立つと思われる。今後検討すべき課題である。

評価

1) 達成度について

目標としていた、採取中にCD34陽性細胞を測定し、必要な場合に処理量を変化させることで、1日での目標量達成が可能になる集団が存在することを示すことができた。G-CSF投与4日目採取開始と5日目採取開始で、CD34陽性細胞の目標量採取達成に差がないことを示すことができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ドナーの末梢血幹細胞採取を現在よりも負担の少ないものにするための具体的方策を提示できた。また米国骨髄バンクでは、一律5日目採取開始となっており、我が国のドナーで、一律4日間採取開始で問題がないことを示せたことは、ドナーの負担の軽減とともに、国際的にも意義深いと思われる。

3) 今後の展望について

末梢血幹細胞採取中のCD34陽性細胞数の確認とその結果による処理血液量の決定、骨髄バンクドナーの採取をG-CSF投与4日目開始に統一することを、関係者に提起し、コンセンサスが得られれば骨髄バンクに働きかける。

4) 研究内容の効率性について

日本骨髄バンクから正式の手順を踏んで提供されたデータを用いた解析であり、効率的に行えた。

E. 結論

日本骨髄バンクより提供を受けた末梢血幹細胞提供ドナーの採取関連データの解析で、血液処理を骨髄バンクドナーの上限、もしくは血縁ドナーの上限まで行うことで、2日採取を要したドナーの、それぞれ3分の1、もしくは2分の1の採取が1日で終了可能なことが推測された。また採取開始を、G-CSF開始4日目に統一しても採取上の問題は生じないことが推測された。ドナー、採取施設の安全性の向上、負担の軽減に向けて検討すべき課題である。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	9件
原著論文による発表	6件
それ以外（レビュー等）の発表	1件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) 福田隆浩、上田恭典 7. 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-移植チーム・造血細胞移植コーディネーター必携- 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 2018年
- 2) 高橋典子、田野崎隆二、酒井紫緒、岸本光司、梶原道子、伊藤経夫、池田和彦、原口京子、渡邊直英、上田恭典、松本真弓、高梨美乃子 骨髄移植片に含まれる有核細胞数測定法の施設間差の検討 日本輸血細胞治療学会誌63(2) 120-125 2017年

学会発表

- 1) 上田恭典 骨髄・末梢血幹細胞の凍結～輸注・看護 第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会教育セミナー 熊本 2019年
- 2) 上田恭典 移植現場での造血幹細胞にまつわる諸問題 第20回日本検査血液学会学術集会ワークショップ 奈良 2019年
- 3) 上田恭典 末梢血幹細胞採取 第39回日本アフェレシス学会学術大会 教育講演 岡山 2018年
- 4) 上田恭典 自験例から見たわが国における非血縁者間同種末梢血幹細胞移植について 第39回日本造血細胞移植学会総会 島根 ワークショップ 2017年
- 5) 上田恭典 Spectra Optiaによる末梢血幹細胞採取 MNCモードとCMNCモード 第38回日本アフェレシス学会学術大会 シンポジウム 千葉 2017年

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	7件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) 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 Jun;98(6):1367-1381.

2) 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.

3) 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.

4) 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 Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Br J Haematol.* 2018 Jul;182(2):245-250.

5) 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.* 2018 Feb;107(2):211-221.

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

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
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 国際医療福祉大学三田病院

氏名 中世古 知昭

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

2019 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 116 施設となり、未設置県は 4 県のみとなった。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 205 件、2019 年は 11 月まで既に 222 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、2018 年 98 日であり、短縮傾向にあり、ようやく 100 日を切ったが、依然として諸外国と比較して長い。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 18 例で

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た。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。本システムは 2020 年度より開始され、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 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。

評価

1) 達成度について

研究期間内に、1. JMDP における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の総括・再検討は達成した。さらに、2. 新たな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できた。しかし、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は、現在 4 団体の一元化情報管理システムを構築中であり、研究機関内に未達成であり、今後の運用を目指す。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我が国における非血縁者間同種造血幹細胞移植は国際的に比較して件数も多く、移植成績も良いが、献身的な善意のボランティアであるドナーの安全性を高め、よりコーディネート期間を短縮することが社会的にも求められる。本研究成果はコーディネート期間短縮に寄与し、また、非血縁ドナーと血縁ドナーを統合した安全情報管理システムは国際的にも画期的なものである。

3) 今後の展望について
非血縁ドナーと血縁ドナーの情報を統合し管理するため、関係 4 団体の一元化ドナー安全管理システムの構築を引き続き継続する。

4) 研究内容の効率性について
本研究成果はコーディネート業務の効率化によるコーディネート期間短縮に寄与し、また、非血縁ドナーと血縁ドナーの情報を統合することにより効率的に安全管理を行うことが出来る。

E. 結論

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することが出来、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) 国内
口頭発表 0 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
論文発表
学会発表

2) 海外
口頭発表 0 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
論文発表
学会発表

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

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

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

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 日本造血細胞移植データセンター センター長

氏名 熱田 由子

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、関連する海外の情報を収集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、また、北米および欧州の造血細胞移植登録機関における状況に関しての情報収集を行う。

<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

2018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600件を超えた。初回移植に限った場合における559件を対象とした移植後1年時点における全生存率は68.5%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。米国では、骨髄の選択を優先するような無作為比較臨床試験結果も報告されているが、その前後にて末梢血の割合はほぼ変化していない。欧米では、医療機関における骨髄採取に比べ末梢血採取のほうが、造血細胞移植のレシピエントに移植治療を実施するチームへの採取に伴う負担が少ないこと

も高い活動性の理由に挙げられる。

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。非血縁者間末梢血幹細胞移植件数は年々増加してきている。採取に伴うドナーの生活への負担およびレシピエントに移植治療を実施するチームへの負担の軽減は、非血縁者間末梢血幹細胞移植推進につながると考えられる。

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。欧米では、医療機関における骨髄採取に比べ末梢血採取のほうが、造血細胞移植のレシピエントに移植治療を実施するチームへの採取に伴う負担が少ないことも高い活動性の理由に挙げられる。

F. 研究発表

【1】論文発表

Aljurf M, Weisdorf D, Hashmi S, Nassar A, Gluckman E, Mohty M, Rizzo D, Pasquini M, Hamadani M, Saber W, Hari P, Kharfan-Dabaja M, Majhail N, Gerges U, Hamidieh AA, Hussain F, Elhaddad A, Mahmoud HK, Tbakhi A, Othman TB, Hamladji RM, Bekadja MA, Ahmed P, Bazarbachi A, Adil S, Alkindi S, Ladeb S, Dennison D, Patel M, Lu P, Quessar AE, Okamoto S, Atsuta Y, Alhejazi A, Ayas MF, Ahmed SO, Novitzky N, Srivastava A, Seber A, Solh HE, Ghavamzadeh A, Confer D, Kodera Y, Hildegard G, Szer J, Horowitz MM, Niederwieser D. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Recommendations for Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Program in Countries

with Limited Resources, Part II: Clinical, Technical, and Socioeconomic Considerations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(12); 2330-7.

Pasquini MC, Srivastava A, Ahmed SO, Aljurf M, Atsuta Y, Doleys C, Galeano S, Gluckman E, Greinix H, Hale GA, Hari P, Hashmi SK, Kamani N, Laughlin MJ, Niederwieser D, Seber A, Szer J, Snowden JA, Van Biesen K, Watry P, Weisdorf DJ, Apperley J. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Recommendations for Establishing a Hematopoietic Cell Transplantation Program, Part I: Minimum Requirements and Beyond. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(12); 2322-9.

Nishiwaki S, Miyamura K, Kanda Y, Takanashi M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Ohashi K, Eto T, Ozawa Y, Shiratori S, Iwato K, Matsuoka KI, Hidaka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kodera Y, Okamoto S. A consideration for efficient unrelated hematopoietic stem cell source acquisition-from an experience of Japan. *Bone Marrow Transplant.* (in press)

Iida M, Kodera Y, Dodds A, Ho AYL, Nivison-Smith I, Akter MR, Wu T, Lie AKW, Ghavamzadeh A, Kang HJ, Ong TC, Gyi AA, Farzana T, Baylon H, Gooneratne L, Tang JL, Bunworasate U, Huynh VM, Srivastava A, Okamoto S, Atsuta Y; Registry Committee of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). Advances in hematopoietic stem cell transplantation in the Asia-Pacific region: the second report from APBMT 2005-2015. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(12); 1973-86.

Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Resolved versus Active Chronic Graft-versus-Host Disease: Impact on Post-Transplantation

Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(9); 1851-58.

Nakasone H, Kawamura K, Yakushijin K, Shinohara A, Tanaka M, Ohashi K, Ota S, Uchida N, Fukuda T, Nakamae H, Matsuoka KI, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Inamoto Y, Seo S, Kimura F, Ogata M. BM is preferred over PBSCs in transplantation from an HLA-matched related female donor to a male recipient. *Blood Adv.* 2019; 3(11); 1750-60.

Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Uchida N, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Ikegame K, Eto T, Mori T, Miyamoto T, Hidaka M, Shiratori S, Takanashi M, Atsuta Y, Ichinohe T, Kanda Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of high frequency HLA haplotypes on clinical cytomegalovirus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(12); 2482-9.

Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Labopin M, Kako S, Tozatto-Maio K, Yano S, Sanz G, Uchida N, Van Lint MT, Kato S, Mohty M, Forcade E, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. *Leukemia.* 2020; 34(1); 128-37.

Muhsen IN, Hashmi SK, Niederwieser D, Kroeger N, Agrawal S, Pasquini MC, Atsuta Y, Ballen KK, Seber A, Saber W, Kharfan-Dabaja MA, Rasheed W, Okamoto S, Khera N, Wood WA, Koh MBC, Greinix H, Kodera Y, Szer J, Horowitz MM, Weisdorf D, Aljurf M. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) perspective: the role of biosimilars in hematopoietic cell transplant: current opportunities and challenges in low- and

lower-middle income countries. Bone Marrow Transplant. (in press)

Arima N, Kanda J, Yabe T, Morishima Y, Tanaka J, Kako S, Sakaguchi H, Kato M, Ohashi K, Ozawa Y, Fukuda T, Ota S, Tachibana T, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Increased Relapse Risk of Acute Lymphoid Leukemia in Homozygous HLA-C1 Patients after HLA-matched Allogeneic Transplantation: A Japanese National Registry Study. Biol Blood Marrow Transplant. (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)

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

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 日本赤十字社血液事業本部

氏名 高梨 美乃子

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。2019年の非血縁者間末梢血幹細胞移植は233件であり、本邦の全非血縁者間造血細胞移植の9%となった。

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とそれに伴うコーディネート期間の短縮の可能性を考察することを目的とした。

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事業者であり、日々アフゼーシス機器による血小板採血、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）

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ゼ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、患者ケアを行う担当者は常駐していない状況がみられた。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ゼ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る。

国立がんセンター中央病院と協力して自己末梢血幹細胞採取の患者および非血縁末梢血造血幹細胞提供者のケアに参画することができた。

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ゼ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

関内に整備する必要があるであろう。

体制整備については費用を含め別途計画する必要がある。

評価

1) 達成度について

最終目標は非血縁末梢血幹細胞ドナーからの造血幹細胞採取を集約化することであるが、大きな社会的整備が必要である。本研究班においては可能性の検討であり、当初の目的を達成することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

血液事業における採血事業者のスタッフがその資格と経験を移植領域に生かす可能性を検討することができ有意義であった。

3) 今後の展望について

日本赤十字社のアフゼーシスナースの派遣が可能である血液センターと、非血縁末梢血幹細胞採取を行う医療機関が近隣の地区にある場合には、協力関係を構築することができる。

4) 研究内容の効率性について

血液事業者の人材育成と末梢血幹細胞採取の集約化について検討した研究はこれまでなく、医療機関との関係を構築することに時間を要した。

E. 結論

日本赤十字社のアフゼーシスナースが非血縁者間末梢血幹細胞採取において機器の設定及びドナーケアに貢献できる余地が有る。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 0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

論文発表

なし

学会発表

なし

2) 海外

口頭発表 件

原著論文による発表 件

それ以外（レビュー等）の発表 件

そのうち主なもの

論文発表
なし
学会発表
なし

1 特許取得
なし
2 実用新案登録
なし
3 その他
なし

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

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

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必須となっている治療であり、ドナーリクルートは重要な課題である。ボランティアドナーからの末梢血幹細胞採取は安全性が保証されていることが前提で、また実際に有害事象が生じた場合にも速やかに適切な対応が講じられる必要がある。以上の目的で、採取に伴う有害事象などドナー安全情報の確実な収集を行うシステムを確立し、安全性対策の確立につなげる。また、医療経済の点で有利なバイオシミラーG-CSFを用いた場合の、健康人ドナーにおける末梢血幹細胞採取の有効性と安全性の評価を行う。

B. 研究方法

ドナー登録を従来のドナー登録センターから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認を行う。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、ドナー委員会が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を整理する。一方でドナー安全情報の詳細な検討のためのデータベースを作成する。

バイオシミラーG-CSFを用いた健康人ドナーからの末梢血幹細胞採取については、ドナーフォローアップ事業の短期フォローアップ調査を利用してドナー情報、臨床データの収集を図り、有効性と安全性を評価する。

（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

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いる。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調整し、ドナー委員会委員長が確認している。

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。ドナーフォローアップ事業によるバイオシミラーG-CSFを用いた血縁末梢血幹細胞採取に関する調査は2017年12月をもって終了した。この間、2017年3月の日本造血細胞移植学会総会で69例における幹細胞の動員効率と副作用のデータが報告され、従来品G-CSFと有効性および安全性の点で遜色が無いことが示され、日本造血細胞移植学会として非血縁ドナーへのバイオシミラーG-CSFの投与を容認するに至った。その後、2018年3月には106例における有効性、安全性のデータが解析された。

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。ドナー安全情報の収集については従来、日本造血細胞移植学会ドナー委員会の主導でドナー登録センターを介して行われてきたが、管理主体が委託企業であるために有機的、効率的なドナー安全性情報データベースの構築・利用に支障を生じていた。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、必要に応じて追加調査を検討し、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。

バイオシミラーG-CSFを用いた健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員については、比較点短期間に、かつ低コストでその有効性と安全性が確認され、今後の医療費の抑制への貢献が期待される。

評価

1) 達成度について

ドナー登録施設の移管、ドナー安全情報の収集システム、データの管理方法が確立され、パイオシミラーG-CSFの安全性も確認され、当初の目的は達成された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的にはまだ論文化が完了していないものもあるが、ドナー情報の収集と管理システムの確立という点では世界をリードする到達点であると考えられる。ドナー安全情報の公開はボランティアドナーリクルートにおいて重要な社会への情報提供となる。

3) 今後の展望について

今後は非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取が増加し、一定の比率で有害事象が蓄積されることが予想される。定期的に解析し、速やかに安全対策を講じてより安全な末梢血幹細胞採取を提供する。

4) 研究内容の効率性について

個人情報の保護に関する法律など途中で対応を迫られる変更もあったことを考慮すれば、当該期間内に上記を達成できたことは効率性としても妥当と考える。

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) 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

論文発表

なし

学会発表

1. 妻沼りこ, 奥山修平, 寺田太一, 片山雄太, 岩戸康治, 青木剛, 佐藤祐二, 宮崎寛至, 塚田信弘, 池成基, 山本健夫, 小寺良尚, 矢部普正 バイオシミラーG-CSFを用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取の検討 第39回日本造血細胞移植学会総会 2017年3月 松江

2. 矢部普正 バイオシミラーを用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取 第40回日本造血細胞移植学会総会 2018年3月 札幌

2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	27 件
それ以外(レビュー等)の発表	0 件

論文発表

1. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegami 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* (in press)

2. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Oku-

yama 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 and development* 2019 (in press)

3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takao ri-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 Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat*. 2019 Sep 12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]

4. 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.

5. 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

6. 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

7. 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 Fan-

coni anemia patients. *Haematologica*. 2019; 104(10): 1962-1973.

8. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DG, 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.

9. 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.

10. 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 I H: 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]

11. 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:

12. 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]

13. 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]

14. 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, Mori 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]

15. 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]

16. 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]

17. 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.

18. 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 hematopoietic 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]

19. 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, Fukushim

- a 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.
20. 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.
21. 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]
22. 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.
23. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997
24. Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]
25. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TG, Leistner-Segal S, Giugliani R, D'Ung VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montañó AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
26. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FcγR3 Mutations. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
27. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soleiro-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen E, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood*. 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638. doi: 10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]

学会発表

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

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

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 久留米大学医学部 内科学講座 血液・腫瘍内科部門

氏名 長藤 宏司

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。

非血縁末梢血幹細胞移植(URPBSCT)の多施設前向き観察研究で、2011年から2014年の間に、51人の患者が、HLA8/8一致ドナーからのURPBSCTを施行した。患者の年齢の中央値は50歳、21人が高リスク、骨髄破壊的前処置は31人の患者に使用され、タクロリムスに基づくGVHD) 予防が使用された。累積生着率96%、生存者の追跡期間の中央値は610日で、100日および1年の全生存率はそれぞれ86%と59%であった。gradeIIからIVの急性GVHDおよび1年でのextensive慢性GVHDの発生率は、それぞれ25および32%であった。

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. Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, Shimomura T, Nagafuji K, Kondo T, Shibayama H, Mori T, Usuki K, Azuma T, Tsutsumi Y, Tanaka J, Dairaku H, Matsuo K, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, Akashi K. Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year

nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. *Int J Hematol.* 2017;105:59-69.

2. Tsukune Y, Sasaki M, Odajima T, Sunami K, Takei T, Moriuchi Y, Iino M, Isoda A, Nakaya A, Muta T, Miyake T, Miyazaki K, Shimizu T, Nakajima K, Igarashi A, Nagafuji K, Kurihara T, Aoyama T, Sugimori H, Komatsu N. Incidence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma in an era with novel agents: a nationwide retrospective study in Japan. *Blood Cancer J.* 2017;7:631.

3. 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.* 2018;107:211-221.

4. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, Uchida N, Matsue K, Henzan H, Ogawa R, Takase K, Aoki T, Hidaka M, Teshima T, Taniguchi S, Akashi K, Harada M, Japan Study Group for Cell T, Transplantation. 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.* 2018;107:468-477.

5. Ogata M, Takano K, Moriuchi Y, Kondo T, Ueki T, Nakano N, Mori T, Uoshima N, Nagafuji K, Yamasaki S, Shibasaki Y, Sakai R, Kato K, Choi I, Jo Y, Eto T, Kako S, Oshima K, Fukuda T. 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.* 2018;24:1264-1273.

6. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Takatsuka Y, Fukuda T, Eto T, Hidaka M, Uchida N, Miyamoto T, Nakashima Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Miyazaki Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Utsunomiya A, Transplantation ATLWG/JSHFHC.

Risk Assessment in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:832-839.

7. Kanda J, Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Morishima Y, Uchida N, Nagafuji K, Matsuhashi Y, Ohta T, Onizuka M, Sakura T, Takahashi S, Miyakoshi S, Kobayashi H, Eto T, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S, Transplantation HLAWG/JSfHC. Effects of Haplotype Matching on Outcomes after Adult Single-Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019.

8. Morishige S, Nishi M, Saruta H, Arakawa F, Yamasaki Y, Oya S, Nakamura T, Seki R, Yamaguchi M, Aoyama K, Mouri F, Osaki K, Ohshima K, Nagafuji K. Complete response following toxic epidermal necrolysis in relapsed adult T cell leukemia/lymphoma after haploidentical stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2019;110:506-511.

9. Nagafuji K, Matsumura I, Shimose T, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Kadowaki N, Ishikawa J, Imamura Y, Yamazaki H, Akashi K, Kanakura Y. Cessation of nilotinib in patients with chronic myelogenous leukemia who have maintained deep molecular responses for 2 years: a multicenter phase 2 trial, stop nilotinib (NILSt). *Int J Hematol.* 2019;110:675-682.

10. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Ogawa R, Okumura H, Takase K, Kawano N, Miyazaki Y, Fujisaki T, Wake A, Ohno Y, Kurokawa T, Kamimura T, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K. Prospective evaluation of minimal residual disease monitoring to predict prognosis of adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol.* 2019;103:164-171.

11. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, Shibasaki Y, Nagafuji K, Ota S, Furukawa T, Nara M, Akashi K, Taniguchi S, Harada M, Matsuo K, Teshima T, Japan Study Group for Cell T, Transplantation. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:432-441.

【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

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

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 大阪国際がんセンター血液内科・副部長
氏名 藤 重夫

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植（uPBSCT）が増加傾向にあり、さらにHLA不適合uPBSCTも施行可能となっている。しかし、本邦におけるHLA不適合uPBSCTの治療成績に関する報告はこれまではなく、uPBSCT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。また、uPBSCT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。

D. 考察

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uPBSCT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uPBSCTドナーを選択することは妥当であると考えられた。今後長期フォローアップに関する検討を進めていく予定である。

また、GVHD発症後の予後の改善ならびにGVHD予防の最適化の為に、GVHD発症後の予後がuPBSCTを含む移植源およびHLA適合度により違いがあるのかどうかの検討を日本造血細胞移植学会データベースを用いて行っている。

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 uPBSCT are similar to that after HLA-matched uPBSCT and uBMT. *Int J Hematol.* 2019 Jun;109(6):684-693.

2. Fuji S, Tada Y, Nakata R, Nakata K, Koike M, Kida S, Tsutsumi K, Masaie H, Yoshida H, Ishikawa J. GVHD prophylaxis by tacrolimus and mini-MTX in single-unit CBT: a single institute experience. *Int J Hematol.* 2019 Oct 28. pii: 10.1007/s12185-019-02762-3. doi: 10.1007/s12185-019-02762-3.

3. Fuji S, Oshima K, Ohashi K, Sawa M, Saito T, Eto T, Tanaka M, Onizuka M, Nakamae H, Shiratori S, Ozawa Y, Hidaka M, Nagamura-Inoue T, Tanaka H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Ogata M. Impact of pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies on cord blood transplantation on behalf of the Transplant Complications Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Bone Marrow Transplant. 2019 Oct 7. pii: 10.1038/s41409-019-0712-0. doi: 10.1038/s41409-019-0712-0.

【2】学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

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 名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター
氏名 宮村 耕一

A. 研究目的

自家末梢血幹細胞採取時の2例目の死亡を受け、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、非血縁者間末梢血幹細胞採取ドナーに加え自家末梢血幹細胞採取を含めた、インシデント・アクシデントの報告状況、症例登録状況を調査する。

合わせて末梢血幹細胞採取ドナーの登録推進に向けた情報を収集する。

海外における同種並びに自家末梢血幹細胞採取ドナーの安全性情報のアップデートを行う（令和2年3月予定）

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への登録を記録したannual report又は出版物により情報を収集した。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教授、インドChristian Medical College Hospital Alok Srivastava教授、自家移植を中心に行っているToulous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。

EBMTに参加し、EBMT donor outcome committeeの代表であるBasel大学のJorg Halter教授からドナー安全性に関することを中心に情報を集めた。英国のアンソニーノーランDonor and Transplantation ServicesのO'Leary氏に英国におけるURPBSCのドナーリクルート状況について聞き取り調査を行った。

URPBSC採取数の多いドイツドレスデン大学のEhninger教授と打合を予定している。（令和2年3月予定）

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。

2013年に開始してから2016年までに血縁者を中心に1300人のドナーの情報が登録された。血縁ドナーが3割、非血縁ドナーが7割であった。末梢血幹細胞動員にG-CSFバイオシミラーやモゾビルの使用も増えてきていた。長期フォローアップで4件のSAEが報告された(0.3%)。内容はリンパ腫1例、骨髄増殖性疾患1例、心血管系イベント2例であった。背景となるEBMTグループにおける同種移植数と比較して少数のドナー情報が登録されている。スイスだけが義務化されている。77センターは登録をすることに同意しており、今後増加すると予想される。ハプロ移植の増加に伴い、血縁のドナー情報を確実に集めることが重要である。英国では末梢血、骨髄のどちらでもよいというドナーがほとんどで、移植側の要望で末梢血が多いの現状である。移植側の若いドナーへの要求を受け、5年前にドナー登録の上限を30歳とした。これは多くの苦難を伴う変革であった。大学におけるリクルート推進のMarrow Program、中学、高校を含む学生対象のHero Projectを開始している。WEBサイトから登録すると簡易採取キットが送られてくる仕組みを確立し、現在半数の登録がなされている。これらの取り組みにより、ドナーの平均年齢は下がりつつある。

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こと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。

スイスでは法律によりドナー安全のフォローアップが義務づけられているが、他のEU諸国ではドナーフォローアップは進んでいない現状が確認できた。本邦では血縁ドナーにおいてはドナー保険のシステムを利用し、ほとんどのドナーの把握がなされ、有害事象もまた把握されている。ドナーブールの高齢化は本邦における喫緊の課題であるが、英国は5年前に30歳以上の登録を中止するという英断をください。かつて日本でも同様の議論があったが、登録希望のドナーへの配慮、高齢者の中から唯一のドナーが見つかる可能性から見送られた。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

評価

1) 達成度について

非血縁者間末梢血幹細胞採取ドナーの安全情報の収集は2000年代初頭よりの、最も重要な厚労科研のテーマであったが、この3年間は新たに、自家末梢血幹細胞採取の安全性にも注意を払い、稀に起こる重篤なアクシデントの発生防止のための、基本情報を集めることができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

アジア、ヨーロッパの研究者と自家末梢血幹細胞採取の安全性情報を収集することの重要性を共有できた。

3) 今後の展望について

自家末梢血幹細胞採取時の安全情報の収集の土台として、前方登録が必要であり、どのシステムをどのように作るのかは、日欧共通の課題であるとともに、稀に起こる重篤なアクシデント防止のために、引き続き情報交換をしていく予定である。今後DPC情報を利用することにより、リアルなデータとの照らし合わせを行うことが期待される。

4) 研究内容の効率性について

本研究については令和元年の造血幹細胞移植関連合同班会議で発表し、移植の登録遵守を呼びかけ、登録数が増えている。

E. 結論

今後末梢血幹細胞による血縁ハプロ移植が増える中で、血縁ドナーと非血縁ドナーの安全情報に関する共通のプラットフォームを構築することが必要である。また非血縁者間末梢血幹細胞移植を含む同種移植の移植成績の向上のため、若いドナーを増やす取り組みの強化が必要なが確認された。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) 国内

口頭発表	1件
原著論文による発表	2件
それ以外(レビュー等)の発表	0件
そのうち主なもの 論文発表	

論文発表

2. [Introduction and the current status of unrelated peripheral blood stem cells transplantation in Japan].

Miyamura K

Rinsho Ketsueki. 2018;59(10):2323-2333

学会発表

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

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	2件
それ以外(レビュー等)の発表	0件

そのうち主なもの

論文発表

1. Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan.

Goto T, Okamoto S, Miyamura K, et al.

International journal of hematology. 2018 Feb;107(2):211-21

2. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Miyamura K1, Yamashita T2, Okamoto S et al.

1. Blood advances. 2019 Feb 12;3(3):397-405

学会発表

なし

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

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, Ichinobe 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, Hayakawa F, Takeuchi J, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T.	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, 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]			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, Takata 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, Wynne 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, Hirano 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