

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
令和5年度 分担研究報告書
効率的でドナーの負担軽減に資する末梢血幹細胞採取法の確立と
非血縁者間末梢血幹細胞移植の治療成績向上のための研究

分担課題名：非血縁者間末梢血幹細胞移植における適正なGVHD予防と難治性GVHDに対する新規治療の提言

研究分担者 村田 誠 滋賀医科大学 内科学講座 血液内科 教授

研究要旨：同種末梢血幹細胞移植（PBSCT）では急性および慢性GVHDの発症率が高い。そこで本研究では、GVHDの予防・治療に関する新しい科学的知見を示すことを目的として、全国移植臨床データを用いた後方視的探索的な統計解析を行うこととした。今年度はまず間葉系幹細胞（テムセル[®]）と抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与症例に着目した。最初に日本造血細胞移植データセンターのホームページで公開されているテムセル投与症例の2022年度集計結果を確認したところ、1,180例が登録されていることが分かった。しかし過去に同データを用いて解析した経験から、調査項目の入力が不十分な症例が相当割合で含まれていることが強く予想された。そこでR6年度（R6年6月頃配布予定）の全国移植臨床データを用いて解析を実施することとした。

A. 研究目的

同種末梢血幹細胞移植（PBSCT）は同種骨髄移植（BMT）と比較して移植片対宿主病（GVHD）の発症率が高い。例えば、Nagafujiらは日本の血縁ドナーからのPBSCTとBMTを後方視的に比較し、重症急性GVHD、全身型慢性GVHDともにPBSCTで有意に発症率が高いことを報告している（Int J Hematol 2010;91:855-64）。また、Gotoらは日本の非血縁ドナーからのPBSCTの結果を前方視的に収集し、既報のBMTの成績と比較したところ、重症急性GVHDの発症率は同等、全身型慢性GVHDの発症率は高い傾向を示したことを報告している（Int J Hematol 2018;107:211-221）。このようにPBSCTで強く懸念される移植後GVHDに対して、予防・治療に関する新しい科学的知見を示すことを目的として本研究を計画した。本研究成果をもとにガイドライン改定に向けた提言を行い、PBSCT患者のQOL向上、予後向上につなげる。

B. 研究方法

日本造血・免疫細胞療法学会と日本造血細胞移植データセンターは、毎年共同で日本全国の移植臨床データを収集している。これにより集められた全国移植臨床データは、2022年末時点で約13万件分に達している。本研究では、このデータベースを用いてGVHDの予防・治療に関する後方視的探索的な統計解析を行う。具体的には特定のGVHDの予防法・治療法について、背景因子などを集計してまとめ、 χ^2 乗検定、Fisher検定、Mann-Whitney検定などで群間比較を、cumulative incidence法、Kaplan-Meier法などで全体およびサブグループによる治療関連死亡率、生存率などを求める。

またlog-rank法などでサブグループ毎にそれらと比較し、competing risk regression analysis、Cox比例ハザードモデルなどを用いて多変量解析を行う。

<倫理面への配慮>

全国移植臨床データの解析は、事前に当施設の倫理審査委員会の承認を得た上で実施する。

C. 研究結果

今年度はGVHD治療のうち間葉系幹細胞（テムセル[®]）と抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与症例に着目した。まず、日本造血細胞移植データセンターのホームページで公開されているテムセル投与症例の2022年度集計結果（2021年12月31日までの移植例が対象）を確認した（<http://www.jdchct.or.jp/data/report/2022/temcell-4.pdf>）。その結果、1,180例のテムセル投与症例が登録されていることが分かった。しかし過去に全国移植臨床データセットを用いて解析を行った経験から（Murata M, et al. Bone Marrow Transplant 2021;56:2355-2366）、調査項目の入力が不十分な症例が相当割合で含まれていることが強く予想された。そこで、次年度には調査項目の入力を終えた登録症例数が十分な数に達しているであろうと考え、改めてR6年度の全国移植臨床データ（R6年6月頃配布予定）を用いて解析を行うこととした。

D. 考察

本研究により我が国におけるGVHDに対する間葉系幹細胞治療と抗胸腺細胞免疫グロブリン治療の有効性や

安全性に関する比較結果が得られるものと期待される。

E. 結論

R6年度にGVHDに対する間葉系幹細胞治療と抗胸腺細胞免疫グロブリン治療の有効性や安全性に関する比較を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimomura Y, Kitamura T, Murata M, Matsuo K, Ito Y, Ichinohe T, Hashii Y, Goto H, Kato K, Ishimaru F, Sato A, Onizuka M, Yanagisawa A, Ohbiki M, Tabuchi K, Atsuta Y, Fukuda T, Kanda J, Terakura S. Impact of center volume on chronic graft versus host disease in patients with allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(3):326.e1-326.e14.
2. Takagi E, Terakura S, Fujigaki H, Okamoto A, Miyao K, Sawa M, Morishita T, Goto T, Ozawa Y, Nishida T, Fukushima N, Ozeki K, Hanajiri R, Saito K, Murata M, Tomita A, Kiyoi H. Antibody response after third dose of COVID-19 mRNA vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients is comparable to that in healthy counterparts. *Int J Hematol.* 2023;118(4):462-471.
3. Asai-Nishishita A, Kawahara M, Tatsumi G, Iwasa M, Fujishiro A, Nishimura R, Minamiguchi H, Kito K, Murata M, Andoh A. FUS-ERG induces late-onset azacitidine resistance in acute myeloid leukaemia cells. *Sci Rep.* 2023;13(1):14454.
4. Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori A, Matsuura T, Masuko M, Murata M, Tashiro H, Kako S, Satake A, Hagihara M, Ota S, Saito T, Kagawa K, Matsuo Y, Itonaga H, Uoshima N, Yamaguchi H, Naito K, Takahashi M, Fukuda T. Incidence and predictors of recurrent sick leave in survivors who returned to work after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Cancer Survivorship.* 2023;17(3):781-94.

5. Wakamatsu M, Murata M, Kanda J, Fukushima K, Fukuda T, Najima Y, Katayama Y, Ozawa Y, Tanaka M, Kanda Y, Eto T, Takada S, Kako S, Uchida N, Kawakita T, Yoshiko H, Ichinohe T, Atsuta Y, Terakura S; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of thymoglobulin on acute leukemia with pre-transplant residual blasts in HLA mismatch transplantation. *Int J Hematol.* 2023;117(6):889-99.

2. 学会発表

1. 阿部和樹, 藤城 綾, 岩佐磨佐紀, 永井詩穂, 浅井愛, 西村理恵, 南口仁志, 村田 誠. MSC 投与が有効だった再燃型の腸管急性 GVHD. 第 46 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 2024 年 3 月 (プログラム・抄録集, p.292, 発行 2024 年) .
2. 下村良充, 北村哲久, 村田 誠, 松尾恵太郎, 伊藤ゆり, 一戸辰夫, 橋井佳子, 後藤秀樹, 加藤光次, 石丸文彦, 佐藤 篤, 鬼塚真仁, 柳澤昌実, 大引真理恵, 田淵 健, 熱田由子, 福田隆浩, 諫田淳也, 寺倉精太郎. 慢性移植片対宿主病に対する施設容量の影響. 第 46 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 2024 年 3 月 (プログラム・抄録集, p.245, 発行 2024 年) .
3. Kanaya M, Hashimoto D, Morishima Y, Arima N, Hirayama M, Murata M, Uchida N, Tanaka M, Uehara Y, Miyakoshi S, Ishiwata K, Onizuka M, Takahashi S, Kobayashi H, Sawa M, Kato K, Ishimaru F, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S. The HLA-B Leader MM Genotype Has a Negative Impact on Outcomes in HLA-B One Antigen Mismatched and HLA-B Matched Cord Blood Transplantation without Anti-Thymocyte Globulin: Analysis of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. The 65th Annual Meeting of American Society of Hematology 2023 年 12 月 (On line abstract) .
4. Miyao K, Murata M, Nishida T, Ozawa Y, Uchida N, Fukuda T, Doki N, Eto T, Kawakita T, Ishimaru F, Atsuta Y, Kanda J, Terakura S. Association between early

anti-cytomegalovirus early therapy and the incidence of chronic GVHD. 第 85 回日本血液学会学術総会 2023 年 10 月 (On line abstract) .

5. 森島聡子, 椎名 隆, 森島泰雄, 東 史啓, 村田 誠. 非血縁者間造血細胞移植における HLA 発現量と移植成績との関連. 第 31 回日本組織適合性学会大会 2023 年 9 月 (抄録集, p.96, 発行 2023 年) .
6. 村田 誠. 造血幹細胞移植の現状と課題. 第 68 回日本内科学会近畿支部生涯教育講演会. 2023 年 7 月 (演題要旨, p.10, 発行 2023 年) .

H. 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