

『適切な末梢血幹細胞採取法の確立及びその効率的な普及による非血縁者間末梢血幹細胞移植の適切な提供体制構築と、それに伴う移植成績向上に資する研究』

分担課題名： ドナー安全情報管理の一元化

研究分担者 矢部普正 東海大学・医学部再生医療科学・教授

**研究要旨** ペグフィルグラスチムの適応に「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」が追加されたことを受け、ペグフィルグラスチムを用いた末梢血幹細胞採取を円滑に行うために、ドナー手帳の改訂を行った。今後はまず血縁健常人ドナーでの投与が行われ、安全性を確認した後に非血縁ドナーへの拡大が図られることとなった。また、2022年4月より成人年齢が18歳に引き下げられ、従来は登録のみ可能であった18～19歳のボランティアドナーからの骨髄採取が安全に遂行可能かを検討するため、まずは採取実績のある血縁の同年齢ドナーでの採取データの基礎解析を行った。今後、日本造血・免疫細胞療法学会とのドナー安全ワーキンググループとも連携し、詳細な解析を行って造血幹細胞採取年齢の引き下げを検討し、末梢血幹細胞を含む造血幹細胞提供体制の改善を図る。

#### A. 研究目的

ペグフィルグラスチムの適応に「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」が加わったことで、今後血縁健常人ドナーでの投与が行われ、安全性を確認した後に非血縁ドナーへの拡大が図られることとなった。まずは血縁ドナーにおける、ペグフィルグラスチムを用いた末梢血幹細胞採取を円滑に行うために、ドナー手帳の改訂を行った。また、2022年4月より成人年齢が18歳に引き下げられ、現在は登録のみ可能であった18～19歳ボランティアドナーからの非血縁骨髄採取が検討されるため、まずは採取実績のある血縁の同年齢ドナーでの採取実績を検討した。

#### B. 研究方法

ドナー手帳の改訂作業はインターネットを介して骨髄バンク医療委員会、日本造血・免疫細胞療法学会ドナー委員会、経験豊富な造血細胞移植コーディネーターと連携して行った。18～19歳ボランティアドナーからの造血幹細胞採取の遂行性、安全性については、すでに採取実績の豊富な血縁ドナーのデータを、日本造血・免疫細胞療法学会ドナー安全性ワーキングとして申請し、予備解析を行った。

#### <倫理面への配慮>

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。また、研究倫理教育を受講し、利益相反状況については当該研究施設の利益相反審査委員会による管理を受けた。

#### C. 研究結果

ドナー手帳の改訂では、単にペグフィルグラスチムの記載を追加するのみでなく、説明内容の見直しや、より理解しやすいように平易な表現への変更を行い、記載しやすいような字間のバランスにも配慮して改訂した。改訂後のドナー手帳は骨髄バンクドナー委員会、日本造血・免疫細胞療法学会ドナー委員会に回覧して得た意見を反映し、最終版を作成した。成人年齢引き下げに伴い、18～19歳血縁ドナー（骨髄ドナー102例、末梢血幹細胞ドナー259例）の採取データと20～24歳の血縁ドナー（骨髄316例、末梢血幹細胞960例）の361例（男性197例、女性164例）の採取データを比較し、採取手技の遂行性とドナーの安全性に問題がないことを確認した。

#### D. 考察

ドナー手帳の改訂は完了し、今後は非血縁ドナーへの

拡大時に部分的な改訂を行う予定である。ペグフィラグラスチムを用いた末梢血幹細胞の採取は、ドナーの通院頻度を減らすことでドナー負担を軽減するため、今後のドナーリクルートにも大きく貢献するものと期待される。骨髄バンクのボランティアドナーの採取年齢の引き下げについては、18歳～19歳の血縁ドナーの予備解析で、遂行性、安全性ともほぼ問題ないことが確認されており、今後は日本造血・免疫細胞療法学会のドナー安全性ワーキンググループとの共同研究として詳細な解析を行う。若年ドナーは移植成績が良いことも示されており、本研究は造血細胞移植領域に大きく貢献するものと考えられる。

## E. 結論

ペグフィラグラスチムを用いた末梢血幹細胞採取に向けて、ドナー手帳の改訂を終了、成人年齢の引き下げを受けて骨髄バンクドナーの採取年齢の引き下げに向けた安全性の基礎解析を施行した。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 【1】論文発表

1. Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M. RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. *Cell Rep.* 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879. PMID: 34706224 .
2. Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S, Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Pediatr Transplant.* 2021 Oct 18:e14125. doi: 10.1111/petr.14125. Online ahead of print. PMID: 34661325.
3. Hayakawa A, Sato I, Kamibepu K, Ishida Y, Inoue M, Sato A, Shiohara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Atsuta Y, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S. Impact of chronic GVHD on QOL assessed by visual analogue scale in pediatric HSCT survivors and differences between raters: a cross-sectional observational study in Japan. *Int J Hematol.* 2021 Oct 3. doi: 10.1007/s12185-021-03227-2. Online ahead of print. PMID: 34601694.
4. Mikami K, Akama F, Kimoto K, Okazawa H, Orihashi Y, Onishi Y, Takahashi Y, Yabe H, Yamamoto K, Matsumoto H. Iron supplementation for hypoferritinemia-related psychological symptoms in children and adolescents. *J Nippon Med Sch.* 2021 Sep 14. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022\_89-216. Online ahead of print. PMID: 34526463.
5. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. *J Clin Immunol.* 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34448087.
6. Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. *Kurume Med J.* 2021 Oct 6;66(3):161-168. doi: 10.2739/kurumemedj.MS663004. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34421094.
7. Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on

optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021 Nov;62(11):2737-2746. doi:

10.1080/10428194.2021.1929958. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34128753.

8. Okanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther*. 2021 Aug;27(8):664.e1-664.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.022. Epub 2021 May 5. PMID: 33964514.

## 【2】学会発表

1. 秋山康介、森本 克、小池隆志、今井枝里、外山大輔、金子綾太、藤田祥央、小金澤征也、山本将平、望月博之、矢部普正. Full-dose Bu による BMT 後に精子を保存し、TBI を含む再移植後に凍結精子で妊娠した 1 例. 第 43 回日本造血・免疫細胞療法学会 東京
2. 小池隆志、今井枝里、大坪慶輔、秋山康介、外山大輔、金子綾太、藤田祥央、小金澤征也、山本将平、望月博之、矢部普正. 骨髄採取シミュレーターの開発. 第 43 回日本造血・免疫細胞療法学会 東京
3. 矢部普正、川端奈央子、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、山本将平、小池隆志、内山 温. ムコ多糖症 IVA に対する同種造血幹細胞移植. 第 62 回日本戦点代謝異常学会 名古屋
4. 矢部普正 造血幹細胞採取ドナーの安全性. 第 69 回日本輸血細胞治療学会 新宿
5. 藤田祥央、金子綾太、秋山康介、外山大輔、小金澤征也、大坪慶輔、小池隆志、望月博之、山本将平、矢部みはる、矢部普正、高田 穰. ALDH2 変異の異なるファンconi貧血の兄弟例. 第 83 回日本血液学会学術総会 仙台
6. 山本将平、矢部みはる、矢部普正、藤田祥央、金子綾太、秋山康介、外山大輔、小金澤征也、大坪慶輔、小池隆志、望月博之. 片親が日本人以外の患児に対する代替ドナー骨髄移植の 4 例. 第 83

## 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