

[2] HLA不適合血縁者移植

2 HLA 不適合血縁者移植 (池亀 和博) 42

- I . HLA 不適合の種類 43
- II . HLA1 抗原不適合移植 44
- III . HVG 方向 HLA2-3 抗原不適合移植 45
- IV . GVH 方向 HLA2-3 抗原不適合移植 (HLA 半合致移植) 45
 - 1. 概要 46
 - 2. 対象患者 47
 - 3. 移植の適応 47
 - 4. 予後因子 48
- V . 臨床成績 49
 - 1. 初期の Seattle およびヨーロッパでの経験 49
 - 2. IBMTR による大規模な後方視的解析 49
 - 3. 海外における代表的な臨床試験 49
 - 4. わが国における臨床成績 52

HLA 不適合血縁者移植

(2009年8月)

はじめに

同種移植の実施が望ましいと考えられる病態であるにも関わらず、適切なドナー・幹細胞ソースを見出せない難治性造血器腫瘍の症例に対して、どのような治療選択肢によって予後を改善し得るかは、現在においても重大な課題である。ヒト白血球抗原(human Leukocyte Antigen : HLA) 不適合血縁者をドナーとして選択することが可能となれば、ドナー選択の可能性は飛躍的に向上し、ひいてはこれらの症例の予後を改善し得る可能性があると考えられる。

非血縁幹細胞ソースが利用可能となる以前、すでに1970年代後半から、HLA 適合同胞が存在しない症例を対象として、HLA ハプロタイプの一組を共有する親子、あるいは同胞(HLA 半合致血縁者)を造血幹細胞移植のドナーとする試みが開始された。その結果、1980年代前半までに、非共有HLA ハプロタイプ上のHLA-A、-B、-DRに血清学的レベルでの不適合が、2抗原以上存在するドナーからの移植においては、生着不全および移植片対宿主病(graft versus host disease : GVHD)が大きな問題となることが明らかとなった¹⁻⁴⁾。以後、種々の手段によるGVHD予防の強化などプロトコルの改良が行われ、現在では一定の治療成績が得られるようになってきている。

HLA 不適合血縁者間移植の報告は、単施設からのものがほとんどである。また、ほかの幹細胞ソースからの移植と前方視的に比較した研究はない。さらに、HLA 不適合移植には、下記に詳述するようにいくつかの異なった手法が存在し、そのそれぞれが全く異なった移植であると考えられる。これらの理由により、ドナー選択のアルゴリズムにおけるHLA 不適合血縁者ドナーの位置づけは、いまだ定まったものではない。今後、特に臍帯血移植との比較検討が必要になるものと考えられる。

本ガイドラインは、HLA 不適合血縁者間移植に関し、現在までに得られている知見を紹介し、今後の臨床試験の推進に寄与することを目的とするものである。そのため、重要度が高いと考えられる文献については、エビデンスレベルが低くても引用している。

表1 非共有 HLA ハプロタイプ上の不適合数に応じた分類

		HVG 方向不適合抗原数			
GVH 方向不適合抗原数		0	1	2	3
	0	A	B #	C	C
	1	B	B	C	C
	2	D	D	D	D #
	3	D	D	D	D

GVH 方向の不適合数は GVHD (および GVL) の強さを規定し、HVG 方向の不適合数は拒絶の強さを規定する。いったん生着してしまえば、HVG 方向の不適合の影響は (少なくとも理論上は) ないはずで、移植のマネージメントの難しさは専ら GVH 方向の不適合数による。そのため、GVH 方向の不適合数によって分類されるのが一般的である。

(筆者作成)

I . HLA 不適合の種類

HLA 不適合血縁者間移植は、通常、HLA ハプロタイプの一組を共有する親子あるいは同胞から行われ、HLA 半合致移植 (HLA haploidentical transplantation) とも称される。表 1 は、非共有 HLA ハプロタイプ上の HLA-A、-B、-DR における不適合数に応じて分類したものである。

GVH (graft vs host) 方向の不適合は、GVHD のリスクを上昇させ、HVG (host vs graft) 方向の不適合は、生着不全のリスクを上昇させる²⁾。特に、HVG 方向の不適合抗原数が GVH 方向の不適合抗原数よりも多い場合 (すなわちレシピエントが同型 [homozygous] の HLA 座を有する場合：表の B #, C, D #) は、そうでない場合に比べて有意に生着不全が多い⁵⁾。

ここでは、HLA 不適合移植を

(a) HLA1 抗原不適合移植 (表の B, B # にあたるドナーからの移植)

(b) HVG 方向 HLA2-3 抗原不適合移植 (表の C にあたるドナーからの移植)

(c) GVH 方向 HLA2-3 抗原不適合移植 (表の D, D # にあたるドナーからの移植)

にわけて述べる。一般に HLA 不適合移植、あるいは HLA 半合致移植という場合には、(c) を指していることが多い。

II . HLA1 抗原不適合移植

HLA1 抗原不適合ドナー（表の B, B #）が存在する場合には、標準リスク症例、高リスク症例とも、（HLA 適合非血縁ドナーを検索せずに）ドナーとして選択してよい。ただし、標準リスク症例では、HLA1 抗原不適合移植と HLA 適合移植の生存率の差が大きいため、移植適応については慎重に検討すべきである（HLA 適合非血縁者間移植の適応に準じる）。： AII（注）

根拠：日本造血細胞移植学会のデータを解析した報告では、HLA1 抗原不適合血縁ドナーからの移植は、HLA 適合血縁ドナーからの移植に比べて重症（Ⅲ度以上）の GVHD の頻度が高く（31% vs 9%, $P < 0.0001$ ）、生存率において劣っていた⁶⁾。しかしながら、高リスク症例では、HLA1 抗原不適合移植の方が再発が少ないため、生存率の差は小さかった。標準リスク症例、高リスク症例とも、HLA 適合非血縁者間移植との比較では、同等の生存が得られていた。また、わが国の多施設において施行されたミニ移植を解析した報告では、HLA 適合血縁者間ミニ移植と HLA1 抗原不適合ミニ移植の成績には有意差が認められなかった⁷⁾。ただし、この報告においても、標準リスク群では HLA 適合移植と比べて生存率が劣っていた。

注

米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America : IDSA）および米国公衆衛生局（United States Public Health Service）の診療ガイドライン推奨事項のグレード分類基準

カテゴリーグレード	定義
推奨の強さ	
A	推奨を支持する良好なエビデンスがある
B	推奨を支持する中等度のエビデンスがある
C	推奨を支持するエビデンスが乏しい
D	否定的な中等度のエビデンスがある
E	否定的な強いエビデンスがある
エビデンスの質	
I	適正な無作為化比較試験が 2 件以上
II	非無作為化試験が複数、コホート、複数の時間シリーズの case-control 研究、あるいは劇的な結果
III	権威ある専門家の意見、臨床経験に基づく記述的研究、あるいは専門委員会報告

初期の Seattle からの報告では、HLA1 抗原不適合移植は HLA 適合移植に比べて、GVHD のリスクは増加するが、再発のリスクが減少するため生存率は同等であるという結果であった^{1, 2)}。一方、IBMTR の解析によると、非進行期では、HLA1 抗原不適合移植は HLA 適合移植よりも有意に劣るが、HLA 適合非血縁者間移植とは有意差を認めなかった⁸⁾。進行期では、HLA1 抗原不適合移植と HLA 適合移植の成績には有意差を認めなかった。

以上より、ドナー選択のアルゴリズムにおいて、HLA1 抗原不適合ドナーは、非血縁 HLA 適合ドナーと同レベルに位置づけされる。なお、わが国においては、HLA1 抗原不適合移植は HLA 適合移植と同様の GVHD 予防が行われることが多いが、重症 GVHD の頻度が高いことを考えると、GVHD 予防をより強化することで生存率の改善が得られる可能性がある。

Ⅲ . HVG 方向 HLA2-3 抗原不適合移植

HLA が GVH 方向には適合ないし 1 抗原不適合であるが、HVG 方向に 2 ないし 3 抗原不適合であるドナー（表の C）からの移植は、十分な前処置を行えば HLA 適合ないし HLA1 抗原不適合移植に準じて行うことが可能であると考えられるが、多数例を解析した報告がないため、臨床試験として行うなど慎重に施行されるべきである。：CⅢ（注）

根拠：HLA が GVH 方向には適合ないし 1 抗原不適合であるが、HVG 方向に 2 ないし 3 抗原不適合であるケースが存在する（表 1 の C）。この場合、生着不全のリスクは上昇するが、理論的には GVHD のリスクは HLA 適合ないし 1 抗原不適合移植と同等である。そのため、これらに対する移植と同様の GVHD 予防により移植が可能であると考えられ、一部の施設では施行されている。しかしながら、これらを多数例解析した報告はなく、その位置づけについては、今後の検討の結果を見て判断されるべきと考えられる。また、毒性を軽減した前処置（reduced-intensity conditioning：RIC）を用いる移植、いわゆるミニ移植では、生着不全のリスクが高くなるため、施行には特に慎重であるべきである⁷⁾。

Ⅳ . GVH 方向 HLA2-3 抗原不適合移植（HLA 半合致移植）

HLA が GVH 方向に 2 ないし 3 抗原不適合であるドナー（表の D、D#）からの移植は、原則的にすべて臨床試験として実施されるべきである。現時点においては、骨髄バンクを介した HLA-A、-B、-DR 血清学的 1 抗原不適合非血縁者間骨髄移植、臍帯血移植との優劣は不明であるため、これらの幹細胞ソースが選択可能である場合においても、HLA 不適合移植の臨床試験に参加することは妥当である。：CⅢ（注）

1 . 概要

HLA が GVH 方向に 2 ないし 3 抗原不適合であるドナー（表の D, D #）から行われる移植については、原則的には、通常の GVHD 予防では不可能である。これらのドナーを一般的に利用可能とすることを目指して、移植前後の免疫抑制方法の強化や効率の高い T 細胞除去術の開発による新たな移植プロトコルの確立が試みられてきている。

これまでに開発されてきた HLA 不適合血縁者間移植のプロトコルは、主として移植片中ドナー T 細胞によるレシピエント組織適合性抗原に対する同種免疫応答を量的質的に抑制することを目指したものであり、

- (a) 体外で T 細胞を除去した移植片を用いる *ex vivo* T 細胞除去移植法（免疫磁気ビーズ法を用いた CD34 陽性細胞純化移植を含む^{9~13)}
- (b) alemtuzumab などのモノクローナル抗体や抗胸腺細胞グロブリン (ATG) を移植前処置に組みこみ、移植片からの直接的な T 細胞除去は行わない *in vivo* T 細胞除去移植法^{7~11)}
- (c) NIMA 理論に基づいた移植^{14, 15)}
- (d) 移植後の GVHD 予防を強化した移植^{16~18)}
- (e) 上記以外の開発早期段階の方法 (*ex vivo* anergy induction¹⁹⁾, *ex vivo* alloreactive cell depletion など)

に大別される。これらのうち、T 細胞除去移植（〔a〕および〔b〕）と非除去移植（〔c〕および〔d〕）では、移植後の合併症の内容、抗腫瘍効果 (GVL 効果) のエフェクター細胞など様々な面で異なった移植となることに注意が必要である。これまで世界的に最も多くの経験がもたれている方法は (a) の *ex vivo* T 細胞除去を用いたものであるが、移植片のプロセッシング設備の必要性や高い感染症頻度などの課題からわが国においては普及を見なかった。対照的に、日本人は欧米人と比べ GVHD の強度が弱い²⁰⁾ ことも背景として、未処理移植片を用いたプロトコルが精力的に開発されてきた。ただし、それらの報告は、一部を除いてほとんどが単一施設における比較的少数の症例を対象としたものであり、その有用性が多施設で十分に検討されたものは存在していない。

HLA 不適合ドナーをドナー選択アルゴリズムのどこに位置づけるかについては、HLA 不適合移植がまだ開発段階にあること、移植プロトコルにより異なった性質を持つ移植であること、(GVHD の強度が異なるため)欧米人の結果を日本人に外挿できないことなどにより、現時点では定まっていない。わが国では、成人に対する臍帯血移植が急速に普及しており、今後は特に臍帯血移植との比較検討が重要になるものと考えられる。

2 . 対象患者

一般に、以下の条件を満たす場合に臨床試験としての選択を考慮する。

- (a) 同種造血幹細胞移植以外の治療法では長期生存が見込めない。
- (b) 同種移植の実施が可能な身体的条件を満たしている。
- (c) 血清学的タイピングあるいは低解像度遺伝子タイピングによる HLA 検査により、健康な血縁者で HLA-A, -B, -DR が一致、あるいは GVH 方向の不適合が 1 抗原以内のドナー候補者が見出せない。
- (d) 骨髄バンクにおいても血清学的レベル（低解像度遺伝子タイピング）で HLA-A, -B, DR が一致しており、アليلレベル（高解像度遺伝子タイピング）での HLA-A, -B, -DRB1 の不適合が 1 抗原以内のドナー候補者が見出せない。あるいは骨髄バンクでのコーディネートを待機する時間的余裕がない。

現時点においては、骨髄バンクを介した HLA-A, -B, -DR 血清学的 1 抗原不適合非血縁者間骨髄移植、臍帯血移植との優劣は不明であるため、これらの幹細胞ソースが選択可能である場合においても、HLA 不適合移植の臨床試験に参加することは妥当である。

3 . 移植の適応

対象疾患は、同種造血幹細胞移植以外の治療法では長期生存を見込めない疾患に限られ

表 2 移植の適応

CML	CP1	GNR	AML, ALL	CR1	GNR
	CP2	Dev		CR2	Dev
	AP	Dev		nonCR	Dev
	BC	Dev			
MDS	low	GNR	lymphoma	CR	GNR
	INT1	GNR		Sensitive relapse	GNR
	INT2	Dev		Resistant relapse	Dev
	high	Dev		Post-autologous SCT relapse	Dev

S : standard of care 移植が標準治療である（合併症、QOL などの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである）

CO : clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev : developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR : generally not recommended 一般的には勧められない

（日本造血細胞移植学会 2009 年 8 月造血細胞移植ガイドライン
HLA 不適合血縁者間移植より）

2. HLA 不適合血縁者移植

る。そのため、原則として、急性白血病の第1寛解期、骨髄異形成症候群のIPSS LowないしINT-1、慢性骨髄性白血病において分子標的治療薬が有効である症例などは含まないことが妥当であり、悪性リンパ腫においては、化学療法に抵抗性であるものに限られる(表2)。

4. 予後因子

HLA 不適合血縁者間移植の予後因子は、使用されるプロトコルなどにより大きく異なる可能性があり、現時点では十分に明らかにされていない。

- (a) HLA 適合血縁者間・非血縁者間移植と同様に、多くのパイロット研究において、移植時に原疾患が化学療法抵抗性である場合には、化学療法感受性である場合よりも長期生存率が劣ることが報告されている^{10~12, 21, 22)}。
- (b) SeattleにおいてT細胞非除去移植片を用いて実施された269例の後方視的検討では、HVG方向にHLA-BとHLA-DRの不適合が存在すること、ドナーに対するリンパ球クロスマッチ試験が陽性であることが、移植片の拒絶および後期生着不全に関連するリスク因子であった。ただし、この研究では、解析対象となった移植例の64%にメトトレキサート単独による移植後免疫抑制方法が用いられていることから、カルシニューリン阻害剤を使用した場合に同様の結果が得られるかに関しては不明である¹⁾。
- (c) OKT3を用いたpartial T-cell depletionを用いて実施された小児例での解析では、ドナーの年齢が30歳未満である場合が、30歳以上であった場合と比較して有意に生存率が優れていたとされている²³⁾。
- (d) Perugiaのグループにより、大量CD34陽性細胞純化移植法においては、移植後のG-CSFの使用が免疫再構築を妨げることが報告されているが、比較されたG-CSF使用群と非使用群の間では移植片のプロセッシング方法に相違が存在しており、前向きな検証は行われていない²⁴⁾。
- (e) Columbiaのグループは、予後不良因子として、患者年齢>15歳、移植時非寛解、ドナー年齢>25歳、HVG方向HLA3抗原不適合をあげており、これらのリスク因子により4グループに分類したときの5年全生存率は、39%、20%、13%、0%であったとしている²⁵⁾。

V . 臨床成績

1 . 初期の Seattle およびヨーロッパでの経験^{1-4 26)}

GVHD 予防としてメトトレキサート (MTX) 単独が用いられていた Seattle の初期の報告では, HLA 適合移植後のⅡ度以上の急性 GVHD が 34%であったのに対し, HLA3 抗原不適合移植では 84%に達していた。GVHD 予防が, シクロスポリン (CSP) + MTX となっても HLA 不適合移植における GVHD 頻度には大きな変化はなく, HLA 不適合抗原数が 1 抗原増えるごとにⅡ度以上の急性 GVHD は約 10%ずつ増加するというものであった。移植後生存率は, HLA 適合移植と 1 抗原不適合移植に有意差を認めなかったのに対し, 2-3 抗原不適合移植は有意に劣る成績であった。

Powles らは, GVHD 予防を CSP により行った HLA1-3 抗原不適合移植 35 例を報告している。生着不全, GVHD はそれぞれ 29%, 80%に認められた。また, アロ免疫反応に関連していると思われる致死的な急性肺水腫, 痙攣, 血管内溶血, 腎不全を 35 例中 12 例に認めた。

これらの報告により, 通常の GVHD 予防により HLA2-3 抗原不適合移植を行うと, GVHD やその他の合併症により, 予後が不良であることが明らかとなった。

2 . IBMTR による大規模な後方視的解析⁸⁾

Szydlo らは, 1985 年から 1991 年の間に移植を施行された 2,055 例について IBMTR の登録データを解析し, HLA 適合同胞間移植 (1,224 例), HLA 不適合血縁者間移植 (1 抗原不適合 238 例, 2 抗原不適合 102 例), HLA 適合非血縁者間移植 (383 例), HLA1 抗原不適合非血縁者間移植 (108 例) の成績を比較している。HLA 不適合血縁者間移植の 49%, 非血縁者間移植の 39%において T 細胞除去が行われていた。HLA2 抗原不適合移植では, 生着不全, Ⅱ度以上の急性 GVHD, Ⅲ度以上の急性 GVHD がそれぞれ 16%, 56%, 36% の症例に認められた。HLA2 抗原不適合移植における 3 年無病生存率は, 非進行期, 進行期ともに 20 ~ 25%であり, HLA1 抗原不適合非血縁者間移植とほぼ同等の成績であった。HLA1 抗原不適合血縁者間移植は, 非進行期では HLA 適合同胞より劣るが, 進行期では同等という結果であった。

3 . 海外における代表的な臨床試験

1)Columbia グループ^{21 25 27 28)}

Henslee-Downey らは, 1990 年代初頭から T 細胞除去を用いた HLA 不適合移植を行っ

2 . HLA 不適合血縁者移植

ていた。前処置は全身放射線照射(TBI)に加え、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン(ATG)を用い、移植後のGVHD予防もT細胞除去を施行した上に、CSP、ステロイド、ATGを用いるという強力なものである。1993年から1999年に急性白血病に対して移植を施行した201例(92%がHLA2-3抗原不適合移植)では、98%で生着を得られ、Ⅱ度以上の急性GVHDは13%のみであったと報告している。移植後5年の時点での全生存率および無病生存率は、それぞれ19%、18%であった。

2)Perugia グループ⁹⁻¹³⁾

Aversaらは、大量CD34陽性細胞純化移植法を主体としたHLA不適合移植の成績について報告している。前処置にはフルダラビン、チオテパ、TBI、ATGを用いている。この移植においては、NK細胞が抗腫瘍効果の中核を担うエフェクター細胞であると考えられている。1999年から2004年に移植を施行した104例(急性骨髄性白血病〔AML〕67例、急性リンパ性白血病〔ALL〕37例)をまとめた報告では、移植後に免疫抑制剤を投与しないにも関わらずⅡ度以上の急性GVHDを認めたのは評価可能な100例中8例のみであった。寛解期に移植を受けた症例の2年無イベント生存率は、AML症例で48%、ALL症例で46%と良好であったが、非寛解期で移植を受けた症例では4%と不良であった。

また、Ruggeriらは、AMLに対してHLA不適合移植を施行した112例について、NK alloreactivityの影響を解析している。KIR ligand不適合群では、KIR ligand適合群と比較して寛解期移植例での再発率が3% vs 47%、無イベント生存率が34% vs 6%と有意に良好であり、KIR ligand不適合によるNK alloreactivityが重要であることが示された。

3)Tuebingen グループ(小児²⁹⁻³¹⁾ , 成人^{32,33)})

Handgretingerを中心としたグループは、小児に対して*ex vivo* T細胞除去移植(末梢血幹細胞移植)を行っている。移植片の処理法は、以前はCD34陽性細胞純化、CD133陽性細胞純化を行っていたが、CD3陽性細胞+リツキシマブ投与を経て、現在はCD3/19陽性細胞除去を行っている。本方法を用いると、CD34陽性細胞純化移植よりも生着、免疫回復などの面で優れているとしている。前処置は、骨髄破壊の前処置とミニ移植の両方を行っている。ALL/非ホジキンリンパ腫に対して骨髄破壊の前処置によりCD34(or 133)陽性細胞純化移植を行うと、寛解で施行した28例では、3年無病生存が48%と良好であったのに対し、非寛解では全例が死亡したと報告している。また、近年、Tuebingenを中心としたドイツの複数の施設において、成人に対するHLA不適合ミニ移植を行っている。前処置は、フルダラビン、チオテパ、メルファラン、OKT-3を用いており、移植片に含まれるT細胞がCD3陽性細胞で $5 \times 10^4/\text{kg}$ 以上であった場合は、GVHD予防としてMMF(ミコフェノール酸モフェチル)を投与している。難治性の29例(15例が再移植症例)に対して施行したパイロット研究の結果、観察期間は短いですが、9例で生存を得ている。

4)Duke 大学グループ³⁴⁾

Rizzieri らは、alemtuzumab を用いた *in vivo* T細胞除去移植(末梢血幹細胞移植)を施行している。前処置は、フルダラビン、シクロホスファミド、alemtuzumab を用い、GVHD 予防として CSP と MMF を投与した(初期の症例は MMF のみ)。49 例中、3 例に 1 次性生着不全、4 例に 2 次性生着不全を認めた。Ⅲ度以上の急性 GVHD は 8% (4 例)のみであった。移植後 1 年での全生存率は、全症例では 31%、標準リスク群では 63%であった。

5)Johns Hopkins 大学グループ^{35,36)}

Luznik らは、マウスでの研究を背景として、移植後にシクロホスファミドを投与すること (post-transplant cyclophosphamide [PTCY]) で、T細胞非除去移植が可能であることを報告している。前処置は、フルダラビン、低用量シクロホスファミド、TBI (2 Gy) であり、未処理骨髄を移植する。移植後には、day 3 または day 3, 4 にシクロホスファミド 50 mg/kg を投与する。また、TAC (タクロリムス) および MMF を GVHD 予防として投与している。進行期の造血器腫瘍 67 例および PNH 1 例に施行し、評価可能な 66 例中、生着不全を認めたのは 9 例であった。Ⅲ度以上の急性 GVHD は 6% と少なかった。移植後 2 年での全生存率と無イベント生存率はそれぞれ 36%、26%であった。

本レジメンは、「CY が活性化した T細胞に優先的に殺細胞効果をもつ」というコンセプトを基盤としている。移植後早期に、不適合 HLA のようなアロ抗原と出会って活性化したドナー T細胞を標的とするため、移植後早期に比較的大量の CY を投与して将来 GVHD を引き起こしうる highly reactive な T細胞を特異的に殺してしまおうという方法である。ユニットの臍帯血移植 (dUCB) 50 例と PTCY のハプロ移植 (PTCY-haplo) 50 例 (ほとんど寛解例、少なくとも急性白血病は全例寛解期の移植で、リンパ腫は dUCB 群、PTCY-haplo 群とも 10 例程度の PR/resistant を含む) での比較では、1 年生存率が dUCB、PTCY-haplo でそれぞれ 54%と 62%で同等であったが、その内訳として、1 年無再発死亡率では dUCB 24%、PTCY-haplo 7%であったのに対し、1 年再発率では dUCB 31%、PTCY-haplo 45%であり、PTCY-haplo は治療関連死亡が少ないけど再発が多い、low risk low return の移植といえそうである^{37~39)}。一方、最近イタリアの Bacigalupo らもこのタイプの移植成績を発表しており、非寛解期に対しても 22 カ月の無病生存率 37%と比較的良好な成績であった⁴⁰⁾。オリジナルである Johns Hopkins との違いは、前処置がフルカミニカの違いであり、Johns Hopkins が FLU/(少量 CY)/BU2/TBI 2Gy であるのに対し、Bacigalupo らの前処置はチオテパ/FLU/BU3 または FLU/TBI 9.9Gy である。前処置強度を上げれば、確かにある一定割合の患者層に対して有効なことは期待しうるが、特にわが国では強い GVL 効果をハプロに期待しており、通常の意味でのハイリスク(同種移植適応)を超えた症例に対してハプロの需要があると思われる。このような本来ハプロ移植に

2 . HLA 不適合血縁者移植

期待される患者群に対して、PTCY regimen がどの程度通用するかどうか、今後明らかになってくると思われる。

6) 北京大学グループ(成人^{22,41)} , 小児⁴²⁾)

Lu らは、自施設での連続移植症例である HLA 適合同胞移植 158 例と HLA 不適合血縁者間移植 135 例(1 抗原不適合 21 例, 2 抗原不適合 62 例, 3 抗原不適合 52 例) を比較している。前処置として、高用量シタラビンとブスルファン、シクロホスファミド, Me-CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea, semustine : わが国では未承認) を用い、血縁 HLA 不適合移植例では、これに ATG を加えている。幹細胞は G-CSF で動員した骨髓と末梢血を用いており、GVH 予防は CSP, MTX, MMF で行っている。全例にドナー由来の生着が得られ、その後 2 例が 2 次性の生着不全をきたした。Grade II ~ IV 度の急性 GVHD は HLA 適合移植群で 32%, HLA 不適合移植群で 40% と有意差を認めなかった。さらに、移植後 2 年時点での治療関連死、再発率、無再発生存、全生存に関しても、HLA 適合移植群と HLA 不適合移植群でそれぞれ、14% vs 22%, 13% vs 18%, 71% vs 64%, 72% vs 71% と有意差を認めなかった。また、原疾患が advanced stage に限っても 2 年全生存率 47% であり、従来の治療成績で頭打ちであった症例群にも期待が持たれる成績である。

7) その他のグループ

Harvard 大学の Sykes らは、マウスにおける実験を背景として、シクロホスファミド、フルダラビン、抗 CD2 抗体、胸腺に対する放射線照射等の前処置により、一旦混合キメラの状態を作り、その後ドナーリンパ球輸注によりドナー型にすることで GVHD が軽減されるという理論に基づく移植を行っている^{43~46)}。現在レジメンの最適化を行っている途中であり、多数例をまとめた報告はなされていない。

また、Harvard 大学の Guinan らは、ドナー T 細胞に anergy を誘導することで HLA 不適合移植が可能であることを報告した¹⁹⁾。ドナー T 細胞は、放射線照射したレシピエントの単核球と可溶性 CTLA-4-Ig の存在下で培養することにより anergy を誘導された。評価可能であった 11 例中、急性 GVHD を認めたのは 3 例のみであった。

4 . わが国における臨床成績

1) CD34 陽性細胞純化 HLA 半合致移植の後方視的解析⁴⁷⁾

加藤らは、わが国で行われた CD34 陽性細胞純化移植 135 症例について報告を行っている。HLA 不適合数は、0-1 抗原不適合が 28 例, 2 抗原不適合が 64 例, 3 抗原不適合が 43 例であった。評価可能な 128 例中、1 次生着不全を 20 例, 2 次生着不全を 7 例に認めた。II 度以上の急性 GVHD の発症率は 21% であり、再発率は標準リスク群で 22%, 高リスク群

で78%であった。無病生存率は標準リスク群で39%、高リスク群で5.7%であった。

2) HLA 不適合血縁者間移植に関する学会登録データ解析⁶⁾

神田らは、日本造血細胞移植学会のデータベースから、白血病と骨髄異形成症候群に対する HLA 不適合血縁者間移植について解析を行った。2,947 例中 1 抗原不適合は 112 例、2-3 抗原不適合は 30 例含まれていた。従来 of 報告と同様に、HLA 不適合は独立した予後不良因子であった。HLA1 抗原不適合血縁者間移植は、標準リスク群、高リスク群ともに、HLA 適合血縁者間移植よりは劣るが非血縁者間移植と同等の成績であり、ドナー選択の上で同等に位置づけられるという結果であった。

3) HLA2-3 抗原不適合末梢血幹細胞移植の後方視的解析⁴⁸⁾

山崎らは、高リスク症例に対し GVH 方向 HLA2-3 抗原不適合血縁末梢血幹細胞移植を行った 50 例を後方視的に解析した。そのうち 18 例は、未処理末梢血幹細胞の移植であり、32 例は、CD34 陽性細胞純化した幹細胞を移植されていた。移植後 1 年における全生存率は、初回移植群 (n = 33) で 26%、自家移植後群 (n = 10) で 20%、同種移植後の再移植群 (n = 7) では 196 日以上 of 生存例はなかった。移植後 1 年以内に 56% が治療関連死しており、感染症死が 30% を占めると of 結果であった。

4) ミニ移植における HLA 適合度の影響に関する後方視的解析⁷⁾

豊嶋らは、ミニ移植を行われた症例における HLA 適合度の影響を後方視的に解析した。解析した 341 例中、1 抗原不適合は 57 例、2-3 抗原不適合は 34 例であった。2 度以上 of 急性 GVHD 発症頻度は、HLA 適合で 39%、1 抗原不適合で 44%、2-3 抗原不適合で 50% であった。移植後 2 年における全生存率は、HLA 適合で 48%、1 抗原不適合で 51%、2-3 抗原不適合では 18% であった。HLA1 抗原不適合移植は、高リスク症例においては HLA 適合移植と同等 of 成績が得られていた。

5) NIMA 相補的血縁者間 HLA 不適合移植^{14, 15)}

一部 of 母子間においては妊娠を介して、相互 of 不適合 HLA に対する免疫寛容が獲得される、という仮説に基づき、HLA2-3 抗原不適合 of 母子間あるいは母由来 HLA ハプロタイプが不適合 of 同胞間において *ex vivo* T 細胞除去を用いない移植 of 実施が試みられている (非遺伝母 HLA 抗原 [non-inherited maternal HLA antigens : NIMA] 相補的血縁者間移植)。

島崎らは、ドナー末梢血に検出される母子間マイクロキメリズムを上記 of ような免疫寛容 of 指標として、化学療法抵抗性 of 造血器腫瘍に対して、HLA2-3 抗原不適合 of 母親や同胞などをドナーとする末梢血幹細胞移植 of 実施可能性を検討した。骨髄破壊的な前処置と TAC, MTX による GVHD 予防下に、T 細胞除去を用いずに移植を行ったが、全例に速やかな生着が確認され、II 度以上 of 急性 GVHD を 3 例に認めたものの、いずれも治療への

2 . HLA 不適合血縁者移植

反応性は良好であった。

一戸らは、同様のドナー選択法を用いて 16 施設で実施された難治性造血器腫瘍 35 例に対する NIMA 相補的血縁者間移植の登録追跡調査を行った。評価可能 34 例中 19 例にⅡ度以上急性 GVHD の出現が観察され(Ⅲ度以上は 8 例)、また、母親ドナーからの移植では、同胞間および子供から母親からの移植と比較して、Ⅲ度以上急性 GVHD 出現のリスクが有意に高かった。全例を対象とする移植後 3 年全生存率は 38%であった。

6)alemtuzumab を用いた HLA 不適合移植⁴⁹⁾

神田らは、HLA 適合、1 抗原不適合の血縁ドナーが見つからず、骨髓バンクでも HLA 適合ドナーが見つからない、あるいは病状を考慮すると骨髓バンクからの移植が間に合わないと判断される患者を対象として、alemtuzumab を用いた HLA 不適合移植の臨床試験を行った。シクロホスファミドと TBI に加えて alemtuzumab を患者体重あたり 0.2 mg/kg/day を 6 日間併用した前処置が用いられたが、55 歳以上の高齢者や臓器障害を有する患者においては、フルダラビンとブスルファンを中心とした前処置に同用量の alemtuzumab を加えた。18 症例(年齢中央値 54 歳、範囲 27 ~ 60 歳、2 抗原不適合が 7 名、3 抗原不適合が 11 名)の全例にドナー細胞の生着が得られ、好中球回復までの期間の中央値 18 日であった。Ⅲ度以上の GVHD を認めたのは 1 名だけと alemtuzumab による強力な GVHD 抑制効果が確認された。しかし、移植後 2 カ月間にわたって高度のリンパ球減少が遷延し、移植後 3 カ月でようやく HLA 適合非血縁者間移植と同等のリンパ球数に回復した。また、ドナー T 細胞の抑制によると考えられるサイトメガロウィルス感染が高頻度に認められた。Ganciclovir によってコントロールは可能であったものの、GVHD の減少によって HLA 不適合移植特有の強力な GVT(graft vs tumor)効果が減弱している可能性もある。HLA 不適合移植の対象患者の多くは進行期造血器腫瘍患者であり、ある程度の GVHD の発症は許容されることから、alemtuzumab は、より低用量で投与することが適切なかもしれない。現在、日本国内で移植前処置薬としての適応承認を得るために医師主導治験が行われている。2004 年の 12 月に症例登録を開始し、alemtuzumab 0.2 mg/kg/day の 6 日間の投与を行った 3 症例が成功基準を満たし、alemtuzumab の投与量は 0.16 mg/kg/day の 6 日間の投与に減量された。この投与量においても 3 例が成功基準に合致したため、現在は CRM (continual reassessment method : 連続再評価法)によって alemtuzumab の至適投与量の検討を行っている。

7)大阪大学 / 兵庫医科大学グループによる HLA2-3 抗原不適合移植¹⁶⁻¹⁸⁾

小川らは、進行期の症例を対象として HLA 不適合ドナーより骨髓破壊の前処置を用いた骨髓移植を施行した 30 例、ミニ移植(末梢血幹細胞移植)を施行した 26 例を報告している。骨髓破壊の前処置は、フルダラビン、シクロホスファミド、TBI(8 ~ 10 Gy)で、腫

瘍量が多い症例には高用量シタラビンを追加した。GVHD 予防は、TAC, MTX, MMF, ステロイド (mPSL 2 mg/kg) という強力なレジメンを用いた。全例に生着を認め、Ⅱ度以上の急性 GVHD は 36.7%, Ⅲ度以上の急性 GVHD は 10%に認めたのみであった。移植後 3 年時点での全生存率は 49.9%であった。ミニ移植の前処置は、フルダラビン, ブスルファン, 低用量 ATG を用いている。GVHD 予防は、TAC とステロイド (mPSL 1 mg/kg) を用いた。1 例を除く全例において生着を認め、Ⅱ度以上の急性 GVHD は 20%と少なく、Ⅲ度以上の急性 GVHD を認めた症例は無かった。移植後 3 年時点での無イベント生存率は 55.0%であった。

(池亀 和博)

文 献

- 1) Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al : Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* **313** : 765-771, 1985.
- 2) Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al : Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* **320** : 197-204, 1989.
- 3) Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al : Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* **29** : 79-91, 1990.
- 4) Anasetti C : The role of the immunogenetics laboratory in marrow transplantation. *Arch Pathol Lab Med* **115** : 288-292, 1991.
- 5) Anasetti C, Hansen JA : Bone marrow transplantation from HLA-partially matched related donors and unrelated volunteer donors. Boston : Blackwell Science, 1994.
- 6) Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* **102** : 1541-1547, 2003.
- 7) Teshima T, Matsuo K, Matsue K, et al : Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. *Br J Haematol* **130** : 575-587, 2005.
- 8) Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al : Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* **15** : 1767-1777, 1997.
- 9) Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al : Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* **84** : 3948-3955, 1994.
- 10) Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al : Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* **339** : 1186-1193, 1998.
- 11) Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al : Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* **295** : 2097-2100, 2002.
- 12) Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al : Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation : a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*

2 . HLA 不適合血縁者移植

- 23 : 3447-3454, 2005.
- 13) Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, et al : Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia : challenging its predictive value. *Blood* **110** : 433-440, 2007.
 - 14) Shimazaki C, Ochiai N, Uchida R, et al : Non-T-cell depleted HLA haploidentical stem cell transplantation in advanced hematological malignancies based on the fetomaternal microchimerism. *Blood* **101** : 3334-3336, 2003.
 - 15) Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al : Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood* **104** : 3821-3828, 2004.
 - 16) Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, et al : Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Exp Hematol* **36** : 1-8, 2008.
 - 17) Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, et al : Powerful graft-versus-leukemia effects exerted by HLA-haploidentical grafts engrafted with a reduced-intensity regimen for relapse following myeloablative HLA-matched transplantation. *Transplantation* **78** : 488-489, 2004.
 - 18) Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, et al : Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* **12** : 1073-1084, 2006.
 - 19) Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberg D, et al : Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. *N Engl J Med* **340** : 1704-1714, 1999.
 - 20) Oh H, Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, et al : Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood* **105** : 1408-1416, 2005.
 - 21) Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS, et al : Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood* **89** : 3864-3872, 1997.
 - 22) Lu DP, Dong L, Wu T, et al : Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* **107** : 3065-3073, 2006.
 - 23) Godder KT, Hazlett LJ, Abhyankar SH, et al : Partially mismatched related-donor bone marrow transplantation for pediatric patients with acute leukemia : younger donors and absence of peripheral blasts improve outcome. *J Clin Oncol* **18** : 1856-1866, 2000.
 - 24) Volpi I, Perruccio K, Tosti A, et al : Postgrafting administration of granulocyte colony-stimulating factor impairs functional immune recovery in recipients of human leukocyte antigen haplo-typermismatched hematopoietic transplants. *Blood* **97** : 2514-2521, 2001.
 - 25) Mehta J, Singhal S, Gee AP, et al : Bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched family donors for acute leukemia : single-center experience of 201 patients. *Bone Marrow Transplant* **33** : 389-396, 2004.
 - 26) Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, et al : Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet* **1** : 612-615, 1983
 - 27) Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, et al : Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* **29** : 291-295, 2002.
 - 28) Singhal S, Henslee-Downey PJ, Powles R, et al : Haploidentical vs autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia beyond first remission. *Bone Marrow Transplant* **31** : 889-895, 2003.

- 29) Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, et al : Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* **27** : 777-783, 2001.
- 30) Chen X, Hale GA, Barfield R, et al : Rapid immune reconstitution after a reduced-intensity conditioning regimen and a CD3-depleted haploidentical stem cell graft for paediatric refractory haematological malignancies. *Br J Haematol* **135** : 524-532, 2006.
- 31) Lang P, Greil J, Bader P, et al : Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children. *Blood Cells Mol Dis* **33** : 281-287, 2004.
- 32) Bethge WA, Haegele M, Faul C, et al : Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion : fast engraftment and low toxicity. *Exp Hematol* **34** : 1746-1752, 2006.
- 33) Bethge WA, Faul C, Bornhauser M, et al : Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning : an update. *Blood Cells Mol Dis* **40** : 13-19, 2008.
- 34) Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al : Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation : clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol* **25** : 690-697, 2007.
- 35) O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al : Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* **8** : 377-386, 2002.
- 36) Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al : HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 641-650, 2008.
- 37) Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al : Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* **16** : 482-489, 2010.
- 38) Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al : Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* **18**: 1859-1866, 2012
- 39) Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al : Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* **118** : 282-288, 2011
- 40) Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, et al : Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* **19** : 117-122, 2013.
- 41) Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al : Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* **38** : 291-297, 2006.
- 42) Liu D, Huang X, Liu K, et al : Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for treatment of hematological malignancies in children. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 469-477, 2008.
- 43) Sykes M, Preffer F, McAfee S, et al : Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versuslymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. *Lancet* **353** : 1755-1759, 1999.
- 44) Spitzer TR, McAfee SL, Dey BR, et al : Nonmyeloablative haploidentical stem-cell transplantation using anti-CD2 monoclonal antibody (MEDI-507)-based conditioning for refractory hematologic

2 . HLA 不適合血縁者移植

- malignancies. *Transplantation* **75** : 1748-1751, 2003.
- 45) Koenecke C, Shaffer J, Alexander SI, et al: NK cell recovery, chimerism, function, and recognition in recipients of haploidentical hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning using a humanized anti-CD2 mAb, Medi-507. *Exp Hematol* **31** : 911-923, 2003.
 - 46) Shaffer J, Villard J, Means TK, et al : Regulatory T-cell recovery in recipients of haploidentical nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation with a humanized anti-CD2 mAb, MEDI-507, with or without fludarabine. *Exp Hematol* **35** : 1140-1152, 2007.
 - 47) Kato S, Yabe H, Yasui M, et al: Allogeneic hematopoietic transplantation of CD34 + selected cells from an HLA haplo-identical related donor. A long-term follow-up of 135 patients and a comparison of stem cell source between the bone marrow and the peripheral blood. *Bone Marrow Transplant* **26** : 1281-1290, 2000.
 - 48) Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, et al : Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two- or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* **33** : 279-289, 2004.
 - 49) Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al: *In vivo* alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without *ex vivo* graft manipulation. *Transplantation* **79** : 1351-1357, 2005.

各部会メンバー

移植前処置部会

山下 卓也* 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

移植前処置ガイドラインワーキンググループ

河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科小児医学分野

森 慎一郎 聖路加国際病院血液腫瘍内科

矢野 真吾 東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

内田 直之 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

西川 拓朗 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児診療センター

HLA 不適合移植部会

池亀 和博* 兵庫医科大学血液内科

吉原 哲 兵庫医科大学血液内科

一戸 辰夫 京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取第5版部会

矢部 普正* 東海大学再生医療科学

田野崎隆二 国立がんセンター中央病院輸血療法科

金森 平和 神奈川がんセンター血液内科

塚田 信弘 日本赤十字社医療センター血液内科

小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

健常小児ドナーからの骨髄・末梢血幹細胞採取部会

矢部 普正* 東海大学再生医療科学

今泉 益栄 宮城県立こども病院血液腫瘍科

長澤 正之 東京ベイ・浦安市川医療センター血液腫瘍免疫科

田内 久道 愛媛大学小児科

橋井 佳子 大阪大学小児科

井上 雅美 大阪母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
小寺 良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興講座

再生不良性貧血(成人)部会

中尾 眞二* 金沢大学附属病院血液内科

再生不良性貧血(小児)第2版部会

小島 勢二* 名古屋大学小児科

自己免疫疾患部会

長藤 宏司* 久留米大学血液・腫瘍内科

渥美 達也 北海道大学第二内科

先天代謝異常症部会

加藤 俊一* 東海大学再生医療科学

矢部 普正 東海大学再生医療科学

加藤 剛二 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科

足立 壯一 京都大学人間健康科学系

遠藤 文夫 熊本大学小児科

奥山 虎之 成育医療センターライソゾーム病センター

酒井 規夫 大阪大学小児科

田中あけみ 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

田淵 健 都立駒込病院地域がん登録室

辻 省次 東京大学神経内科

麦島 秀雄 日本大学小児科

渡邊 順子 久留米大学小児科

加茂 牧子 国立精神神経医療研究センター

下澤 伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター

鈴木 康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

芳野 信 久留米大学高次脳疾患研究所

各部会メンバー

先天性免疫不全症部会

金兼 弘和*	東京医科歯科大学小児科
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
久間木 悟	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小児科
森尾 友宏	東京医科歯科大学医学部小児科
高田 英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
蒲池 吉朗	上六名こどもクリニック
上松 一永	信州大学医学部病理学
有賀 正	北海道大学医学部小児科
今井 耕輔	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座
野々山恵章	防衛医科大学校小児科
土屋 滋	東北文化学園大学
笹原 洋二	東北大学医学部小児科
小林 良二	札幌北楡病院小児思春期科
布井 博幸	宮崎大学医学部小児科
小林 正夫	広島大学医学部小児科
中畑 龍俊	京都大学 ips 細胞研究所臨床応用部門
大賀 正一	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
澤田 明久	大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科

先天性骨髄不全症候群部会

矢部 普正*	東海大学再生医療科学
小島 勢二	名古屋大学小児科
伊藤 悦朗	弘前大学小児科
渡邊健一郎	静岡県立こども病院血液腫瘍科
金兼 弘和	東京医科歯科大学小児科
矢部みはる	東海大学病院細胞移植再生医療科

*部会長