

## 第25回 シスメックス血液学セミナー / 質疑応答

### 4. 臍帯血移植とバンキング

高橋 恒夫

【司会（池田）】臍帯血はお母様から提供していただくわけですが、実際に採取する量には一定の基準があります。それについて、40ccというのが1つの基準になっているわけです。平均採取量が70ccですか、やはり希望されるのは90～100ccぐらいの方が多いいわかれており、実際に40ccぐらいだと足りないということになります。実際にバンキングをやっていて、どれぐらいのパーセンテージが希望を満たさずに保存されているか、そういう数字はありますか。

【高橋】我々の例ですと約2～3割はボリュームのところで落ちてまいります。それから、新しい基準が運営委員会で考えておられますが、50ccにボリュームを上げていく方針です。フランス等ですと、80ccになっています。どうしてもネット上では、細胞数が多いところから希望がまいります。ただ、最初の発想は、できるだけたくさん、量が少なくても集めて、HLAが合う患者さんにはそれを提供しようということからスタートしてききましたので、その辺もよく考えていかなければいけないと思います。

【司会】同じHLAのマッチングの状況だと、やはり移植施設として希望するものは、多量のものに移植することになるわけですね。

【高橋】そうです。

【司会】それは、移植施設の希望で出されると理解してよしいわけですね。

【高橋】はい、そうです。

【司会】現在、そのように採取量が低くて残っているユニットを、どう利用するかということで議論があるように伺っているのですが、マルチプルのユニットの移植というのはどういう状況になっているのか、ご説明願えますでしょうか。

【高橋】国内でも、臍帯血移植を受けたいけれども、ユニットに含まれている細胞数が今のガイドラインでの $2 \times 10^7$ 個/kg体重を満たすものはない。したがって臍帯血移植を受けることができないとい

う患者さんが、多くおられると伺っております。そういうときに、臨床サイドでは、やはり何人かの臍帯血と一緒に混ぜて移植したいというご希望が出てきているわけです。それはネットワークの方でも、ディスカッションが行われています。国際的には、過去にはHLAがばらばらのまま20例入れるとか、そういうことが実験的にやられてきていたわけです。最近、HLAをかなり合わせた、完全に合わせたものを、2つ、あるいは3つ入れてやれば成績をきちんと得られることが、先程申し上げましたミネアポリスのWagnerのグループが初めて明らかにしてきました。たしか二十数例移植して、後半の十何例は、 $2 \times 10^7$ 個/kg体重より低い臍帯血を2つ移植しておりましたが、つい1か月前に生着が非常に早いことが報告されてみなさんびっくりしていました。これからその報告も見ながら、その可能性を探っていく必要はあると思います。

【司会】名古屋会場で質問があるようです。

【名古屋会場】こちら名古屋会場です。よろしく願いします。

（質問）臍帯血中にあるMIXは、具体的にはどのような細胞があるのでしょうか。例えば、多機能造血前駆細胞のように分化する細胞がまだ決定されていないような細胞なのでしょうか。

【高橋】スライドで示しましたMIX細胞というのは、コロニー形成能をもつ細胞のコロニーを見ておきますと、その中に顆粒球を作るもの、赤血球を作るもの、血小板を作るもの、そういう分化能を持ったコロニーが非常に多く含まれるということです。これは一般的には、もう分化が方向付けられた、顆粒球の方に進む造血細胞、あるいは赤血球の方に行く前駆細胞より、もとのstem cellに近い方の細胞からできてきていることはいわれております。より未熟な、分化がさらに多方向に行く造血前駆細胞が、臍帯血にはより多く含まれているという具合に、考えられています。

【司会】よろしいでしょうか。

【名古屋会場】どうもありがとうございました。

【司会】東京会場で質問があるようです。

(質問) 臍帯血移植はほかの細胞ソースからの移植と同様に、ミニ移植にも応用されているのでしょうか。

【高橋】いくつか、海外でミニ移植の例が報告されております。特に、先程言いましたミネアポリス大のWagnerがミニ移植を、それから確かノースカロライナのデューク大学のKurtzberg等の先生方も、ミニ・トランスプランテーションを今計画されています。国内にもそれを進めておられる、準備中の先生が何人かおられることを伺っております。

【司会】よろしいでしょうか、東京会場。

【東京会場・加藤】もう1つ質問があります。

(質問) 臍帯血移植の方が、骨髄移植に比較してGVHDが少ない理由として、リンパ球のCD45RAが多く、ROが少ないこと、リンパ球のサイトカイン産生能が低いこと、MLC反応が低いことで説明されました。もっと具体的な検討として、例えば細胞障害性T細胞や、NKやNKT細胞に違いはないでしょうか。パーフォリン(perforin)やグランザイム(granzyme)系での違いはどうでしょうか、というのが1つです。

もう1つが、バンクのシステムが確立されている状況では、例えば前述のような研究のために臍帯血を使うことは、倫理的に問題ないのでしょうか。この2つのご質問です。

【高橋】最初の免疫学的な特徴ですが、ご指摘がありましたように、NKの数はたしかアダルトと変わらなかったと思います。NKTも、特に臍帯血の中に多いわけではないと理解しております。また、いろいろなパーフォリンとか、その辺はたくさんの情報があって、頭の中できちんと整理できませんが、たしかパーフォリンの産生能は、そこにある状態では低かったのではないかと記憶しておりますが、culture(培養)していくと普通にすぐ戻るという結果ではなかったかと思っております。

これらがGVHDの低い原因だという、はっきりとした回答はまだ得られていないのではないかと

思いますが、よろしいでしょうか。

研究に使うのは40cc以下のボリュームで、つまり移植に適さない、移植には使うことができない臍帯血、それからいろいろな理由で24時間経ってしまったもの等については、研究に使用してもよろしいという、ドナーの方の同意を得たうえで進めております。それは全国すべてそうだと思います。

当然のことながら、それを研究に使用するときには、それぞれの施設の倫理委員会を通して進めております。ですから、研究用に、勝手に研究者が使うことについて、心配はなさなくて結構だと思います。

【司会】よろしいでしょうか。

【東京会場・加藤】はい。

【司会】先生は、国際的な協調ということを最後の方で強調されましたが、ISOの9002ですか、保存しているユニットのクオリティについての標準は、日本臍帯血バンクネットワークとほぼ同じと考えてよろしいですか。

【高橋】はい、完全に同じだと思います。ただ、文書の書き方や書類の作り方をそういった基準に則ってやっているということで、例えばこういうことはしょっちゅうあってはいけませんが、プロセスのときにいろいろなまちがいが出てきたといったとき、ミスや問題点が表面に浮き上がってまいります。

実際にそういうシステムを導入してみると、いろいろな会社や工場でやっているわけですが、いろいろなことが、我々の目に見えてまいります。つまり、安全性を確保するためには、品質を確保していくためには、非常にいいシステムです。

余談ですが、このシステムを今度、東大医科研の遺伝子治療、ゲノム、ベクター製造のグループが、ベクターの製造とその細胞調製において、GMPでは不十分であるという判断から、ISOの申請の準備をしております。それがもしできるようになれば、世界的にも初めての遺伝子治療の分野でのISO獲得になるのではないかと思います。

【司会】どうもありがとうございました。時間になりましたので、これをもちまして高橋先生の講演、

ならびに質疑応答を終わらせていただきます。高橋先生，どうもありがとうございました。（拍手）

### 【後日ご回答をいただいた質問】

**【質問】** 臍帯血の費用面は，骨髄バンク等と比較して違いがありますでしょうか（具体的数値）。

**【回答】** 臍帯血の保存にはHLA検査代を含め，バンクによっても異なりますが，約15万円から20万円かかります。骨髄バンクとの直接比較は私どもはしたことはありません。

**【質問】** 臍帯血を成人に移植する場合，量が足りないのではないのでしょうか。量が足りなければ移植の意味があまりないと思うのですが，成人にはどの

ように移植するのでしょうか。

**【回答】** 安全な移植には最低  $2 \times 10^7$  個 / kg 体重の有核細胞数が必要です。成人の中には，また体重の大きい小児ではそれだけの細胞数を持つ臍帯血ユニットが見つからないケースがあります。現在細胞を ex vivo で増やして移植する，あるいは複数の臍帯血を移植する，両親からの末梢血幹細胞の CD34 で単離して臍帯血と同時に移植する，などいろいろな方法が試みられています。