

厚生労働科学研究費補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

再生医療を利用した難病の治療
— 新しい骨髄移植方法を用いて —

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 池原 進 (関西医科大学病理学第一講座)

平成16(2004)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

再生医療を利用した難病の治療 -----	1
— 新しい骨髄移植方法を用いて —	

主任研究者 池原 進 関西医科大学病理学第一講座 教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	4
--------------------------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	5
------------------------	---

平成15年度厚生労働科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

総括研究報告書

再生医療を利用した難病の治療 — 新しい骨髄移植方法を用いて —

主任研究者 池原 進 関西医科大学病理学第一講座 教授

研究要旨

申請者らは、難病の根治療法を開発することにある。申請者らが開発した新しい骨髄移植方法は、造血幹細胞のみならず、間葉系幹細胞も効率良く移植が可能であるため、再生治療にも有効である。種々の難病の小動物を用い、いかなる疾患が治療可能かを明らかにし、ヒトへ応用する。

遺伝子改変難病モデル動物や自然発症の難病モデル動物を用いて、骨髄内骨髄移植(IBM-BMT)による難病の予防と治療を試みる。難病の新しいモデル動物の作出には、SCID/hu by IBM-BMT (ヒト難病患者の造血細胞をSCIDマウスにIBM-BMTをしてモデル動物を作出)を用いる。

ヒトへの応用の前段階としては実験用カニクイザルを用いて新しい方法の安全性と有効性を確認する。

研究結果の概要

- ①種々の年齢のカニクイザルを用いて、加齢に伴う骨髄の変化と最適な骨髄細胞の採取場所を決定(Stem Cells 20:155,2002)。
- ②網膜の傷害マウスを用いて骨髄の幹細胞から網膜神経細胞への分化誘導に成功(Stem Cells 20: 279.2002)。
- ③骨粗鬆症のモデルマウスを用いてIBM-BMTで、骨粗鬆症が予防できることを証明 (Stem Cells 20: 542,2002)。
- ④骨髄移植のconditioning regimenとして放射線が用いられているが、種々の系統のマウスの組合わせで検討した結果、BMTの前日に6Gy,2回(4時間間隔)の分割照射が最適(BMT30:843,2002)。
- ⑤ウサギを用いて、IBM-BMTにより、アロの皮膚の移植に成功(Plast.Reconstr.Surg.111:291,2003)。
- ⑥SCID/hu異種キメラマウスにおいて、ヒト臍帯血をIBM-BMTすることによって、homing receptorsを有しないCD34⁻細胞(最も未熟な造血幹細胞)でも、高率にヒトの造血系を再建できることを発見(Blood 101:2924,2003)。
- ⑦ラットを用いて、アロの組合せで下肢の移植(移植の中で最も難しい複合移植)に成功(Transplantation76:1543,2003)。
- ⑧脈絡膜の血管の新生は、骨髄細胞から生じる(Stem Cells 22:21,2004)。
- ⑨ドナーリンパ球輸注(DLI)の際、IBM-BMTを併用することにより、GvH反応を抑制し、放射線量を減量しても生着不全を防ぐことが可能(Stem Cells 22:125,2004)。

以上の公表結果以外に、IBM-BMTを用いることによって肺気腫や悪性腫瘍の治療法の開発にも成功している。さらに種々のモデル動物を用いてIBM-BMTの適用疾患の拡大を目指す。また、ヒトへの応用を視野に入れてサルの実験を精力的に行う。

IBM-BMTの安全性と有効性は、小動物(マウス, ラット, ウサギ)を用いて充分証明できた。ヒトへの応用を視野に入れて、カニクイザルを用いた実験を行っているが、安全性に関しては、100%の自身が得られた(Manuscript in preparation)。現在、最善のconditioning regimenを決定しつつある。

IBM-BMTの有効性はSCID/huマウスを用いた実験で、国際的にも10か所以上の研究室から再確認され、高い評価を受けている。このIBM-BMTがヒトへ応用され、難病の治療法として用いられるようになれば、社会的意義は極めて大きい。

日米中の3か国で、IBM-BMTのヒト応用に向けて共同プロジェクトチームを結成する計画がある。

IBM-BMTと灌流法（長管骨〔上腕骨等〕に2か所、骨髓針を挿入し、片方から生食で骨髓内を灌流する方法）の組み合わせは、GvH反応も生着不全も起らず、最善の移植方法と考えられる。

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Kushida T, Inaba M, Ikebukuro K, Yoshimura T, Nagahama T, Nakamura K, Ito T, Hisha H, Sugiura K, Yasumizu R, Iida H, and Ikehara S	Comparison of bone marrow cells harvested from by perfusion or aspiration methods: A preclinical study for human BMT.	Stem Cells	20	155-162	2002
Tomita M, Adachi Y, Yamada H, Takahashi K, Kiuchi K, Oyaizu H, Ikebukuro K, Kaneda H, Matsumura M, and Ikehara S	Bone marrow-derived stem cells can differentiate into retinal cells in injured rat retina.	Stem Cells	20	279-283	2002
Ichioka N, Inaba M, Kushida T, Esumi T, Takahara K, Inaba K, Ogawa R, Iida H, and Ikehara S	Prevention of senile osteoporosis in SAMP6 mice by intra-bone marrow injection of allogeneic bone marrow cells.	Stem Cells	20	542-551	2002
Cui YZ, Hisha H, Yang GX, Fan TX, Jin T, Li Q, Lian Z, and Ikehara S	Optimal protocol for total body irradiation allogeneic bone marrow transplantation in mice.	Bone Marrow Transplantation	30	843-849	200
Wang YB, Ogawa Y, Doi H, Kusumoto K, Jin TN, Ikehara S	Long-term immunologic induction of donor-specific tolerance to skin allografts by bone marrow transplantation in rabbits.	Plast. Reconstr. Surg.	111	291-297	2003
Wang J, Kimura T, Asada R, Harada S, Yokota S, Kawamoto Y, Fujimura Y, Tsuji T, Ikehara S, Sonoda Y	SCID-repopulating cell activity of human cord blood-derived CD34 ⁺ negative cells assured by intra-bone marrow injection.	Blood	101	2924-2931	2003
Esumi T, Inaba M, Ichioka N, Kushida T, Iida H, and Ikehara S	Successful allogeneic leg transplantation in rats in conjunction with intra-bone marrow injection of donor bone marrow cells.	Transplantation	76	1543-1548	2003
Ikehara S	A novel strategy for allogeneic stem cell transplantation: perfusion method plus intra-bone marrow injection of stem cells.	Exp. Hematol.	31	1142-1146	2003
Ikehara S	A new concept of stem cell disorders and their new therapy.	J. Hematol & Stem Cell Res. State-of-the-Art review	12	643-653	2003
Ikehara S	New strategy for BMT, organ transplantation, and regeneration.	Hematology Review Review	8	77-81	2003
Tomita M, Yamada H, Adachi Y, Cui Y, Yamada E, Matsumura M, and Ikehara S	Choroidal neovascularization is provided by bone marrow cells	Stem Cells	22	21-26	2004
Nakamura K, Inaba M, Sugiura K, Yoshimura T, Kwon A-Hon, Kamiyama Y, and Ikehara S	Enhancement of allogeneic hematopoietic stem cell engraftment and prevention of GvHD by intra-bone marrow bone marrow transplantation donor lymphocyte infusion.	Stem Cells	22	125-134	2004

20030381

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。