

厚生労働科学研究費補助金
子ども家庭総合研究事業

難治性先天異常症の克服に向けた
包括的遺伝子医療体制の確立に関する研究

(H18 - 子ども - プロ - 009)

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 倉辻 忠俊
平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

難治性先天異常症の克服に向けた 包括的遺伝子医療体制の確立に関する研究 主任研究者 倉辻 忠俊	3
---	---

II. 分担研究報告書

1. 遺伝子治療が考慮される小児遺伝性疾患と 造血幹細胞移植の成績から見た可能性 加藤 俊一	11
(資料) CGDの造血幹細胞移植のまとめ：布井博幸・水上智之	17
2. 遺伝子治療の動向と臨床研究審査体制 衛藤 義勝	27
(資料) 世界の遺伝子治療の動向	31
3. 遺伝子治療用ベクターの安全性評価 島田 隆	37
4. ADA欠損症 2 症例の遺伝子治療の有効性評価 有賀 正	39
5. 遺伝子治療対象患者に対する倫理的配慮に関する検討 掛江 直子	45
6. 慢性肉芽腫症患者・家族の情報共有 布井 博幸	49
7. 小児先天性疾患の迅速遺伝子診断体制の確立 奥山 虎之	55
8. 難治性先天異常症の克服に向けた包括的遺伝子医療体制の確立に関する研究 倉辻 忠俊	57

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	67
-----------------------	----

厚生労働科学研究費補助金

総括研究報告書

難治性先天異常症の克服に向けた包括的遺伝子医療体制の確立に関する研究

主任研究者 倉辻忠俊 国立成育医療センター研究所長

研究要旨

先天代謝異常症の中の先天性免疫不全症候群は、重篤な感染症を反復する致死性の疾患であったが、抗菌薬や対症療法の進歩や造血幹細胞移植の開発により、ある程度コントロール可能となった。しかし骨髄ドナーの問題や、前処置の負担により、造血幹細胞移植は限定的である。遺伝子治療は自己骨髄細胞を標的とするため、こうしたドナーや拒絶反応の問題の多くを除外できるため、先天性免疫不全症候群は遺伝子治療の最も適した対象疾患である。近年、欧州を中心に先天性免疫不全症候群の中で、最も患者数の多い「慢性肉芽腫症」における遺伝子治療の良好な治療成績が報告されている。本研究では、欧州の遺伝子治療の実情調査に基づき、従来の造血幹細胞移植と比較しつつ、遺伝子治療適用基準を作成した。また、わが国での慢性肉芽腫症遺伝子治療臨床研究の実施可能性を検証するとともに、産学官連携と多施設共同の包括的遺伝子治療体制を構築し、その臨床研究体制を確立した。

分担研究者

倉辻忠俊 国立成育医療センター研究所・所長
有賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野・教授
衛藤義勝 東京慈恵会医科大学小児科・教授
加藤俊一 東海大学医学部基盤診療学系・教授
島田 隆 日本医科大学第2生化学教室・教授
布井博幸 宮崎大学医学部小児科・教授
奥山虎之 国立成育医療センター遺伝子診療科・医長
掛江直子 国立成育医療センター研究所成育保健政策科学研究室・室長

A. 研究目的

小児先天異常症は、医学・医療の進歩とともに、遺伝子レベルの正確な診断がなされ、病態もかなり解明されてきている。また、補充療法

や対症療法の開発・改善により、致命的な疾患であった先天異常症の多くは寿命の延長や、合併症の軽減、生活の質の向上も認められてきた。しかしそれにもかかわらず、根本的な治療がないために、先天異常症の多くの患者は原疾患および合併症のため苦痛を強いられ、難治性疾患となっている。これら先天異常症の中で、先天性免疫不全症候群とくに慢性肉芽腫症（CGD）は、対象患者数も多く、生命を脅かす難治性感染症を繰り返すことから、遺伝子治療の対象疾患としてその開発と臨床応用が期待されている。CGD に対しては、欧州では良好な治療成績が報告され始めている。本研究では、欧州の CGD 遺伝子治療の状況を視察・調査し、わが国の CGD 治療の現状と比較し、その実現可能性とそのための包括的遺伝子医療体制を構築すること、さらに遺伝子治療の適応基準について検討

することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 日本における小児の造血幹細胞移植の分析と、先天異常症への造血幹細胞移植の適用の検討 (加藤、布井)
- 2) 世界における遺伝子治療の実態を調査し、特に先天異常症に対する遺伝子治療を分析し、可能性・妥当性を検討する (衛藤)
- 3) ベクターの安全性・有効性を、動物における遺伝子治療から検討する (島田)
- 4) 過去に実施された先天異常症に対する遺伝子治療の分析を行い、ターゲット細胞の選択、前処置、治療モニタリング方法とフォローアップ体制等を検討 (有賀)
- 5) 欧州で CGD 遺伝子治療を積極的に推進している、Manuel Grez (ドイツ)、Reinhardt Seger (スイス)、Adirian Thrasher (イギリス) を訪問し、遺伝子治療臨床研究の現状、適応患者の選択方法、同意のとり方、今後の展望、などについて、調査し、CGD 遺伝子治療の適用基準を作成 (奥山、布井、倉辻)。
- 6) 英国における遺伝子治療臨床研究審査システムを調査し、その背景と倫理的議論を明らかにして、日本における研究審査のあり方とインフォームドコンセントによるリスク引き受けの妥当性の検討 (掛江)
- 7) 慢性肉芽腫症の患者・家族および受持ち医の意識調査をおこない、理解を共有する (布井)
- 8) 遺伝子治療の対象としての先天代謝異常症の迅速遺伝子解析法の検討 (奥山)
- 9) これら 8 つの観点からの調査研究の成果から、日本における難治性先天代謝異常症の遺伝子治療の妥当性の検討と臨床研究体制の構築 (倉辻)

C. 研究結果

1) 小児先天異常症に対する造血幹細胞移植の評価：

加藤は、1970 年～2005 年に日本で実施された造血幹細胞移植のうち、先天性免疫不全症候群の 242 例と、先天性代謝異常症の 149 例を比較検討し、分析した。再移植は 45 例、12%であり、その殆どが生着不全である。先天性免疫不全症候群の中では重症複合型免疫不全が 96 例で圧倒的に多いため、移植時の年齢は 1 歳未満が多い。慢性肉芽腫症は 21 例であり、移植時の年齢の中央値は 11 歳であるが各年齢にまたがっている。先天性代謝異常ではムコ多糖症が 72 例で最も多く、副腎白質ジストロフィーが次に多い。先天性代謝異常症の場合は、既に固定した症状が移植により改善するというよりは、進行をとめる効果のほうが多い。

遺伝性疾患では、患児が第 1 子で、同胞がいない場合が多いばかりでなく、同胞がいても同一疾患あるいはその保因者である場合が多く、白血病など悪性腫瘍の場合と比較して、同胞ドナーからの移植は少ない。

布井は、2006 年 12 月の時点で、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植 29 例を調査・検討した。死亡 6 例、拒絶及び非生着 4 例で、効果が見られたのは 65%であった。29 例 33 回のソースは骨髄 24 例、末梢血幹細胞 4 例、臍帯血 5 例で、非血縁が 13 例と他の移植に比して多い。

以上から、先天代謝異常症に対する造血幹細胞移植は、ドナーが得られにくいこと、効果が今一步であることがあげられる。

2) 世界における遺伝子治療の動向：

衛藤は、遺伝子治療の世界の動向を調査、また東京慈恵会医科大学での実施状況と動物実験から、遺伝性疾患の遺伝子治療の妥当性を検討した。実施数は、1999 年まで増加していたが、そ

の後頭打ち状態になっているのは、効果が期待されていたほどではないことが大きい。しかし、先天代謝異常に対しては実施数は増加傾向にあり、現在プロトコルはちょうど100に達した。

遺伝子治療の審査体制は、東京慈恵会医科大学の「肺がん遺伝子治療診療体制」を示す。病院長の下に遺伝子治療委員会と感染対策委員会の双方の審査を受け、病院内の6部署のチーム診療体制が組まれている。

日本においては、文部科学省と厚生労働省連名の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」は平成16年12月に全面改正になっているが、平成14年版に個人情報保護法が加味されたものである。また、遺伝子治療は実験室の閉鎖された環境で実施するのではないため、カルタヘナ議定書の第1種に分類される。機関内倫理審査を受けた後、国の審査で確認を得ることになっている。

3) ベクターの安全性：

島田は、異染性白質ジストロフィーの動物モデルでの遺伝子治療実験を踏まえ、レンチウイルスベクターの有効性を確認した。また、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの代謝異常症に対する効果も認めている。これらは、直接脳内に接種すれば、脳あるいは神経細胞への効果も認められる。

4) ADA 欠損症に対する遺伝子治療の分析：

有賀は、アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症2例の遺伝子治療を実施し、解析した。いずれもレンチウイルスベクターを使用し、標的細胞は骨髄幹/前駆細胞で、軽い前処置を行って、生着の状態が数年継続し、B細胞系以外の効果も奏効している。また、バッグ使用による閉鎖回路による細胞プロセスの開発にも成功した。現在酵素補充は必要としない健康状態が続いているが、免疫系の一部の立ち上がりが充分でな

い。細胞導入時に骨髄抑制前処置は必要であろう。

一方、レンチウイルスベクターの安全性について、伴性複合型免疫不全にたいする遺伝子治療において、フランスでのみ白血病の発症が3例報告され、懸念されている。つい最近4例目も発症したというニュースが入った。分担研究者の島田が東北大学の久間木先生を介して情報を収集し、検討している。遺伝子挿入変異が LOM2 近傍に入り、 $\gamma\delta T$ あるいは $\alpha\beta T$, cortical thymocytes のクローナル増殖が出現したことによる。4例目は不明である。慢性肉芽腫症の場合、骨髄系であるが、幹/前駆細胞にベクター導入するため、リンパ球系にも導入は起こるが、今までの5例とも、リンパ球系の立ち上がりは極めて遅い。しかし、4例目を確認する必要はある。

5) 欧州での CGD 遺伝子治療臨床研究の実情と分析：

奥山、布井は、欧州において CGD に対して遺伝子治療が実施された5症例 (ドイツ2、スイス1、イギリス2) を調査し、適用基準、効果、問題点を詳細に検討した。いずれの症例でも保存的治療に抵抗性の感染症 (肺アスペルギルス、肝膿瘍、脊椎炎) などに劇的な効果がみられた。遺伝子挿入変異に伴う白血病の発生など重篤な副作用はいまのところ、いずれの症例にも見られていないが、ドイツの2症例 (成人男子) で、MDS1/EV1 領域にウイルスゲノムが挿入された細胞の選択的な増殖を認めている。また、ドイツの2症例で遺伝子導入細胞の遺伝子発現効率が次第に低下する現象 (Gene Silencing) を認めており、効果の減少と不適切な感染症への対応が原因で、1症例が敗血症により死亡している。

これらを参考に、CGD の遺伝子治療適用基

準と除外基準を作成した。

適応基準

- 1) 難治性感染症・炎症や臓器障害があり、この1-2年以内に造血幹細胞移植が必要と考えられる
 - (a) アスペルギルス感染症
 - (b) ステロイド依存性感染（腸炎、肺炎）
 - (c) 進行性臓器障害（肺または腎障害）
- 2) HLA一致の骨髄ドナーが得られない（但し、臍帯血を除く）
- 3) 臓器障害が著しく、造血幹細胞移植の実施が危ぶまれる
- 4) 既に造血幹細胞移植を実施したが、持続した効果が得られなかった
- 5) CGDの型別診断が確定している
- 4) 遺伝子改変細胞の導入前の前処置へのリスクが低い
- 5) インフォームドコンセントが得られている

除外基準

- 1) インフォームドコンセントが得られていない
- 2) 前処置に耐えられない腎障害、心肺機能障害が存在している。
- 3) HIVに感染している。
- 4) 悪性腫瘍が発生している
- 6) 遺伝子治療における倫理問題：

掛江は、英国での遺伝子治療の現状を詳細に調査し、その背景と倫理的ディスカッションの経過を検討した。さらに、研究審査のあり方と、インフォームド・コンセントによるリスクの引き受けの妥当性の検討を行った。遺伝子治療倫理審査委員会と、保健医療規制局による遺伝子治療の安全性の審査があり、全体で2～3ヶ月で結論を出す。プロトコルが承認された後は、

個々の適用の検討を機関内で行う。16歳以上であれば、本人のみの承諾、16歳未満の場合は本人に説明の上アセントを得、また両親の了解が必要である。したがって、未成年でも16歳以上であれば本人がリスクを引き受けることになる。

7) CGD患者・家族および受持ち医の遺伝子治療に対する意識：

布井は、CGD患者及び家族、並びに受持ち医を対象にそれぞれアンケート調査を実施、CGDの治療選択および遺伝子治療に対する意識調査を分析した。36%が将来的に、根治療法として遺伝子治療に期待をかけていることが判明した。暫定的に決めた遺伝子治療適用基準に入る患者は、受持ち医対象のアンケート調査の中で7名存在した。

8) 先天代謝異常症の迅速遺伝子解析：

奥山は、CGDの次の遺伝子治療の対象疾患として、ムコ多糖症を上げ、それを含む先天異常の迅速遺伝子解析法を開発した。今後の展開で、患者選択に重要な手段となる。

9) 日本におけるCGDに対する遺伝子治療臨床研究の妥当性、および包括的遺伝子診療体制の構築：

以上の分担研究の調査研究から、主任研究者の倉辻は、日本における先天異常の包括的遺伝子診療体制の構築を検討した。

国立成育医療センターは、病院と研究所を併設しており、各分野の専門家が高度先進医療を実施、研究を行っている。

病院には、感染症科、血液科、腫瘍科、遺伝子診療科がそれぞれ診療を実施しており、感染症科では前身の国立小児病院時代から20年以上にわたり、慢性肉芽腫症の患者の診療を実施、IFN γ の全国スタディーも実施した実績がある。血液科及び腫瘍科では同じく130例を越す造血

幹細胞移植を実施した実績があり、看護部、臨床検査部、診療放射線部、薬剤部等との連携によるグループ診療は非常によく機能している。特に近年はその成績は72%の治癒率である。遺伝子診療科は、遺伝カウンセリング、遺伝子診断体制が整備され、研究所とも連携して、高度な遺伝子解析も行っている。又、同診療科では、特にムコ多糖症をはじめとする数多くの種類の先天異常疾患の診断と患者フォローアップを実施し、また、「患者・家族の会」を指導している。総合診療部では、各種の疾患のフォローアップ体制が整っている。

一方、研究所では、発生・分化研究部、小児思春期発育研究部、移植・外科研究部、生殖医療研究部（再生医療を含む）、母児感染研究部、等が最先端の研究を実施し、世界的にも評価の高い成果を上げている。慢性肉芽腫症においては、活性酸素生成酵素であるNADPHオキシダーゼの第5番目の因子p40phoxを発見し、その機能を解明している。

他方、日本で唯一の先天代謝異常・原発性免疫不全症候群にたいする遺伝子治療を実施、成功している北海道大学小児科チーム、慢性肉芽腫症の臨床研究の世界のトップを行く宮崎大学小児科チーム、本邦の小児における造血幹細胞移植の最も実績のある東海大学小児科、ベクター開発・遺伝子治療動物実験研究の自治医科大学、日本医科大学、筑波大学、東京大学医科学研究所、閉鎖式細胞プロセスシステムを開発したタカラバイオ等と、産学官の連携を組んで既に遺伝子治療臨床研究推進プロジェクトを、成育医療センターを中心に展開している。また、昨年、慢性肉芽腫症における遺伝子治療を成功させたドイツのManuel Grez博士が開発したgp91phoxを組み込んだレトロウイルスベクターをEufets社から購入し、前臨床試験を実施

している。ベクター導入効率30%を越え、臨床実施のレベルに達している。遺伝子導入変異の検査法としてのLAM-PCR法の条件確立、その他フォローアップに必要な、血液学的、生化学的、免疫学的、遺伝学的、病理組織学的、等の検査項目の選択と方法の確立も既に済んでいる。また、生命倫理の学習会も繰り返し実施し、遺伝子治療臨床研究に携わろうとするものは積極的に参加し、その精神を理解している。

既に、機関内に「遺伝子治療臨床研究審査委員会」の規程を作成、外部委員9名を含む11名（内、女性4名）からなる委員会も、2007年3月9日に第1回が開かれ、対象疾患、遺伝子治療の現状と問題点、国の審査体制などの知識を共有した。

D. 考察

CGD 遺伝子治療臨床研究の現状について、先行する欧州の研究者から直接情報を得た結果、良好な治療効果が期待できることが示された。レトロウイルスベクターによる造血幹細胞遺伝子治療で問題となる挿入変異の問題がある。CGDの遺伝子治療ではこの問題は認められていないが、十分な注意が必要である。遺伝子治療臨床研究の適応患者の選択には、上記のリスクとベネフィットを十分に考慮して、患者及び家族にリスクの情報も充分に開示説明し、治療選択する上で同意を得る必要がある。

また、遺伝子治療は単発で行うのではなく、少子化の社会において、先天異常の子どもの根治療法の機会を与え、QOLを向上する意味でも、組織として構築、維持してゆく必要がある。

E. 結論

日本における先天異常症の遺伝子治療のため、遺伝子治療前臨床試験の実施、臨床研究審査体

制の整備、生命倫理の学習、等を積み重ね、成育医療センターを中心に、産学官連携、多施設協同の体制を構築した。

CGD 遺伝子治療臨床研究の欧州での実施状況とわが国での造血幹細胞移植の結果から、わが国での遺伝子治療実施にあたっての対象患者の選択基準を検討した。その結果、「移植以外には治癒が期待できない重篤な状況にあるが、骨髄移植が実行不能である」症例については、積極的に遺伝子治療を考慮することが妥当であると結論した。

F. 健康危険情報

フランスにおいて、レトロウイルスベクターを使用した X-SCID にたいする遺伝子治療で、4 例目の白血病が発症した。詳細は調査中である。

G. 研究発表

学会発表

奥山虎之、倉辻忠俊他。慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究の準備状況について 第 14 回食細胞機能研究会 2006 年 12 月 8 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

研究課題 難治性先天異常症の克服に向けた包括的遺伝子医療体制の確立に関する研究

分担研究者 加藤 俊一 東海大学医学部基盤診療学系・教授

研究要旨

難治性先天異常症の中で造血幹細胞移植が適応となっている先天性免疫不全症と先天性代謝異常疾患について、わが国での造血幹細胞移植の実施状況を調査し、遺伝子治療の研究計画立案のための基礎資料とした。

わが国においては1970年代から2005年までの期間に242例の先天性免疫不全症と149例の先天性代謝異常疾患において造血幹細胞移植が実施されている。疾患毎にみると、重症複合免疫不全（SCID）96例、Wiskott-Aldrich症候群（WAS）58例、慢性肉芽腫症（CGD）21例、先天性無顆粒球症（Kostmann病）18例、ムコ多糖症（MPS）72例、副腎白質ジストロフィー（ALD）45例などにおける移植数が多かった。

移植実施数は徐々に増加する傾向があり、とくに骨髄バンクや臍帯血バンクを介しての非血縁者間移植が増加している。

今後はそれぞれの移植細胞源やドナーによる移植の特徴を考慮しつつ、個々の症例毎に至適と思われる移植方法を選択していくべきものとする。

A. 研究目的

難治性先天異常症に対する遺伝子治療法を開発するにあたり、造血幹細胞移植における経験や知見は大きな参考になる。

本研究においては先天性免疫不全症や先天性代謝異常疾患などの難治性先天異常症に対して行われている造血幹細胞移植の実施状況を調査し、遺伝子治療の研究計画立案のための基礎資料とすることを目的とする。

B. 研究方法

わが国で実施された先天性免疫不全症や先天性代謝異常疾患などの難治性先天異常症に対する造血幹細胞移植について日本小児血液学会の造血幹細胞移植登録を基に検討した。

移植実施時期は1974年～2005年で、2007年2月までに日本小児血液学会に移植登録が行われていた症例を対象とした。

C. 研究結果

1. 疾患毎の症例数と移植数

先天性免疫不全症ならびに先天性代謝異常疾患における症例数と移植数を疾患毎に表1に示した。

先天性免疫不全症では242例において276回の移植が行われ、26例で2回、1例で3回、2例で4回の移植が行われていた。再移植の理由は30回が生着不全、3回が計画的で、1回においては理由が不明であった。

先天性代謝異常疾患では149例において165回の移植が行われ、15例で2回、1例において3回の移植が行われていた。再移植の理由は12例において拒絶または生着不全で、3例においては計画的再移植であった。

2. 疾患毎の移植数

疾患毎の症例数と移植数を表1に示した。

先天性免疫不全症では重症複合免疫不全(SCID) 96例、Wiskott-Aldrich症候群(WAS) 58例、慢性肉芽腫症(CGD) 21例、先天性無顆粒球症(Kostmann病) 18例などにおける移植数が多かった。

先天性代謝異常疾患では、ムコ多糖症(MPS) 72例、副腎白質ジストロフィー(ALD) 45例などにおける移植数が多かった。MPSの中ではⅡ型のHunter病が44例と最も多く、次いでⅠ型がHurler病12例、Hurler-Scheie病4例で16例であった。欧米ではⅠ型における造血幹細胞移植が多いのと対照的であるが、日本などのアジア人ではⅡ型が多いことに起因していると考えられる。

3. 移植患者の年齢分布と性別

先天性免疫不全症および先天性代謝異常疾患全体、ならびに比較的多数の症例のある疾患における移植時の年齢分布と性別を表2に示した。

先天性免疫不全症全体では先天性代謝異常疾患全体よりも移植時の年齢が低く、SCIDではほとんどの症例が1歳未満で移植を受け、WASにおいては1歳、Kostmann病においては2歳が中央値であったのに対し、CGDにおける移植時年齢は広範囲に分布し、中央値が11歳であった。それぞれの疾患における感染症の重症度や対症療法の有効性などの差によるものと考えられる。

先天性代謝異常疾患では、MPSが比較的低年齢で移植を受けているのに対し、ALDでは年長児での移植が多くなっている。

男女別にみると、先天性免疫不全症、先天性

代謝異常疾患のいずれにおいても男児の占める率が圧倒的に高くなっているが、移植が適応となる疾患の多くがX連鎖劣性の遺伝形式をとることによるものである。

4. 移植数の年次別推移

わが国における造血幹細胞移植は1970年代頃から開始されたが、初期の移植としては70年代に数例行われたSCIDに対する胸腺移植などが含まれている。80年代になり骨髄移植、90年代になり末梢血幹細胞移植や臍帯血移植が加わり、さらに血縁ドナーのみならず骨髄バンクや臍帯血バンクを介して非血縁ドナーからの移植が可能になり、これらの先天性疾患においても移植実施の絶対数は少ないものの増加傾向をたどっている(図1、2)。

5. 移植細胞とドナー別にみた移植の割合

図2と図3に移植細胞別、ドナー別にみた移植の比率を示した。最近数年では同胞やその他の血縁者からの移植よりも非血縁者ドナーからの骨髄移植や臍帯血移植の数が上回っている。

D. 考察

わが国における先天性免疫不全症と先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植の実施状況について調査を行ったが、時代とともに多様化する造血幹細胞移植の様子が統計的な数値に反映されている。

これらの遺伝性疾患では、患児が第一子で幼少である場合には同胞がいないことが多く、同胞がいても同一の疾患であるか保因者である場合もあり、白血病などの他の疾患に較べ同胞ド

ナーからの移植の比率が少ない。

骨髄バンクや臍帯血バンクなどの社会的システムの確立により非血縁ドナーからの移植の機会が高くなり、最近では移植を実施すること自体は難しいことではなくなっている。SCID や WAS などの先天性免疫不全症においては、患児の体重が少ないことから迅速に移植が実施できる臍帯血移植は有利であり、また成績も良好である。

一方、CGD、Kostmann 病、MPS、ALD などリンパ球機能が正常であるような疾患群では、生着不全の多い臍帯血移植よりは骨髄移植の方が安定した移植結果を期待できるものと考えられている。

E. 結論

今後はそれぞれの移植細胞源やドナーによる移植の特徴を考慮しつつ、個々の症例毎に至適と思われる移植方法を選択していくべきものと考ええる。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kametani Y, Kato S, et al. Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide producing B cells in the immunized NOG mouse. *Exp Hematol*. 2006, 34: 1240-8
2. Yahata T, Kato S, et al. Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. *Blood*, 2006, 108: 2446-54

3. Muguruma Y, Kato S, et al. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*, 2006, 107: 1878-87
4. Kobayashi R, Kato S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *British Journal of Haematology*. 2006, 135: 362-6
5. Yabe H, Kato S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anemia. *Br J Haematol*. 2006, 134: 208-12
6. Ando K, Kato S, et al. Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2006, 107: 3371-7
7. Muguruma Y, Kato S, et al. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*. 2006, 107(5): 1878-87

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1. 疾患別移植数

疾患分類と疾患名	症例数	移植数
I. 先天性免疫不全症	242	276
1. 重症複合免疫不全 (SCID)	96	106
2. Omenn syndrome	5	7
3. ADA 欠損症	3	5
4. PNP 欠損症	1	2
5. 軟骨毛髪低形成+SCID	1	1
6. SCID 以外の混合免疫不全	2	2
7. Common variable immunodeficiency (CVID)	3	3
8. Agammaglobulinemia+NKdeficiency+T deficiency	1	1
9. Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)	58	65
10. 慢性肉芽腫症 (CGD)	21	27
11. Chediak-Higashi 症候群 (CHS)	2	2
12. Leukocyte adhesion defect	3	3
13. 慢性粘膜皮膚カンジダ症	1	1
14. 高 IgM 症候群	14	15
15. 高 IgE 症候群	2	2
16. IgG サブクラス欠損症	1	1
17. Hoyeraal-Hreidarsson 症候群	18	22
18. Kostmann 病	1	1
19. Shwachman-Diamond 症候群	3	3
20. その他の好中球減少症	1	1
21. Myelokachexis	5	5
22. その他の免疫不全症		
II. 先天性代謝異常疾患	149	165
1. ムコ多糖症(MPS) (合計)	(72)	(83)
1-1. MPS-I(Hurler)	12	14
1-2. MPS-IHS(Hurler-Scheie)	4	5
1-3. MPS-II(Hunter)	44	51
1-4. MPS-III(SanFilippo)	2	2
1-5. MPS-IV(Morquio)	4	5
1-6. MPS-VI(Maroteax-Lamy)	4	4
1-7. MPS-VII(Sly)	2	2
2. 異染性ロイコジストロフィ(MLD)	7	7
3. I-cell 病	6	6
4. Krabbe 病	4	4
5. GM1 gangliosidosis	4	4
6. Niemanpick 病	3	3
7. Gaucher 病	4	5
8. Multiple sulfatase 欠損症	1	1
9. Pompe 病	1	1
10. Galactosialidosis	1	2
11. Mannosidosis	1	1
12. 副腎白質ジストロフィー(ALD)	45	48
合計	391	441

表 2. 先天性免疫不全症における初回移植時の年齢分布と性別

年齢	免疫不全 全体	SCID	WAS	CGD	Kost mann	高 IgM	代謝異常 全体	MPS-II	ALD
0	91	69*	9		4		4	1	
1	40*	15	20*		1		13	3	1
2	14	1	6	1	4*		23	8	
3	12		3	2	1	3	12	7	
4	9	1	4	1	2		18	6*	2
5	5		1	3	1		11*	7	2
6	7	1		1	2		12	4	7
7	2		1			1	13	4	7
8	6	1	2	2		1	11		7*
9	3		1				8	3	4
10	3	1		1		1	9		8
11	9	1	3	2*		2*	3	1	2
12	4	1		2		1	4		2
13	4	1	2	1			3		1
14	8			2	2	2	1		1
15							4		1
16	1				1				
17	1					1			
18	4		1			1			
19	5		2			1			
20	3			2					
21	2		1						
22	1			1					
23	2								
不明	6	4	2						
合計	236	92	56	21	18	14	149	44	45
性別									
男性	196	77	58	20	7	14	121	44	45
女性	45	18	0	1	11	0	28	0	0
不明	1	1	0	0	0	0	0	0	0

*は各群の中央値

図 1. 先天性免疫不全症と先天性代謝異常疾患における移植の年次別推移

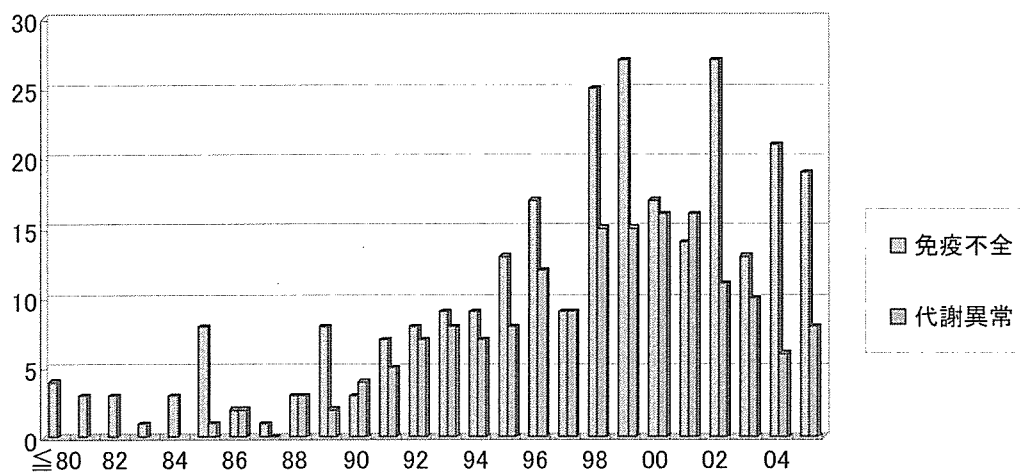


図 2. 移植細胞／ドナー別の年次別推移

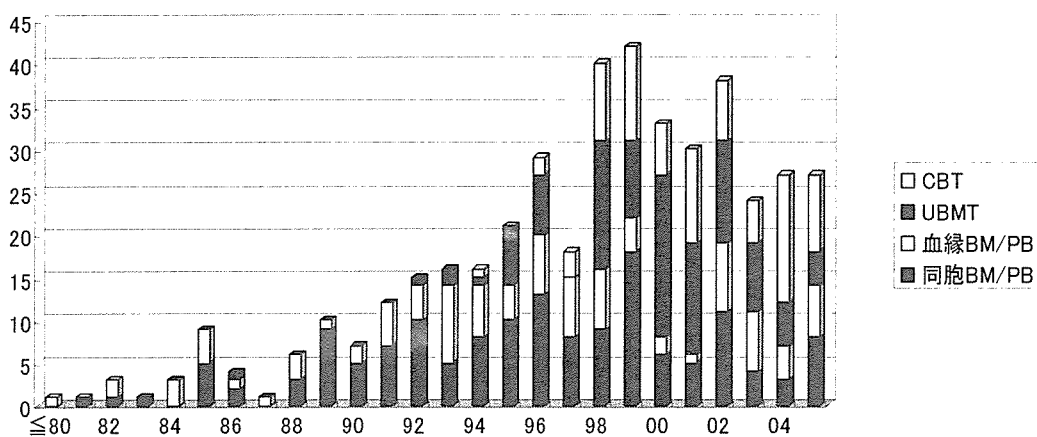
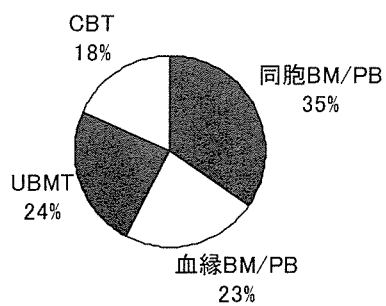


図 3. 移植細胞／ドナー別の割合



CGD造血幹細胞移植のまとめ

第14回食細胞機能異常症研究会

布井 博幸

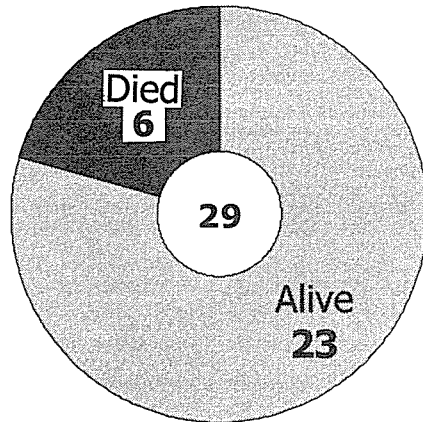
水上 智之

#	Year	Age	Donor	Source	Outcome	
01	1992	11	Matched sibling	BM	ALIVE	
02	1996	3	Matched sibling	BM	ALIVE	
03	1997	10	Matched sibling	BM	ALIVE	
04	1998	9	Haploidentical sibling	BM	ALIVE	
05	1998	8	Unrelated	CBSC	DIED	
06	1998	5	Unrelated	PBSC	DIED	
07	1998	20	Unrelated	BM	ALIVE	
08	2000	5	Matched sibling	CBSC	DIED	
09	2001	8	Matched sibling	BM	ALIVE	
10	2001	6	Matched sibling	BM	ALIVE	
11	2001	2	Unrelated	BM	DIED	
12	2002	18	Matched sibling	PBSC	ALIVE	
13	2002	12	Matched sibling	BM	ALIVE	
14	2002	21	Matched sibling	BM	ALIVE	
15A	2002	12	Mother	PBSC	REJECTED	
15B	2005	15	Mother	BM	NON ENGRAFTMENT	re-transplant
15C	2005	15	Unrelated	CBSC	NON ENGRAFTMENT	re-transplant
15D	2005	15	Father	PBSC	DIED	re-transplant
16	2003	13	Unrelated	BM	ALIVE	
17	2003	4	Unrelated	BM	ALIVE	
18	2003	4	Mother	BM	DIED	
19	2004	27	Matched sibling	BM	ALIVE	
20	2004	10	Unrelated	BM	ALIVE	
21A	2004	2	Mother	BM	REJECTED	
21B	2004	2	Unrelated	CBSC	ALIVE	re-transplant
22	2004	28	Haploidentical sibling	BM	ALIVE	
23	2005	20	Matched sibling	BM	ALIVE	
24	2005	16	Haploidentical sibling	BM	ALIVE	
25	2005	4	Unrelated	BM	ALIVE	
26	2005	15	Matched sibling	BM	ALIVE	
27	2005	20	Unrelated	CBSC	ALIVE	
28	2005	14	Unrelated	BM	ALIVE	
29	2006	3	Unrelated	BM	ALIVE	

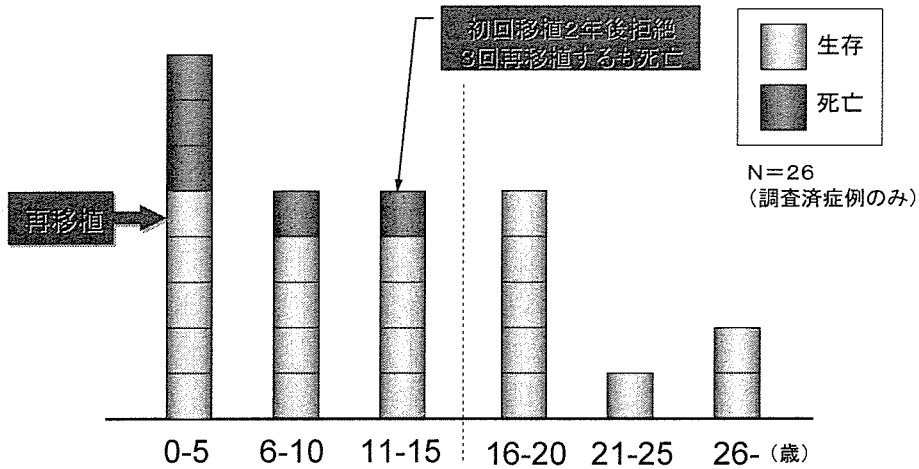
(平成18年12月7日現在)

国内移植症例の転帰

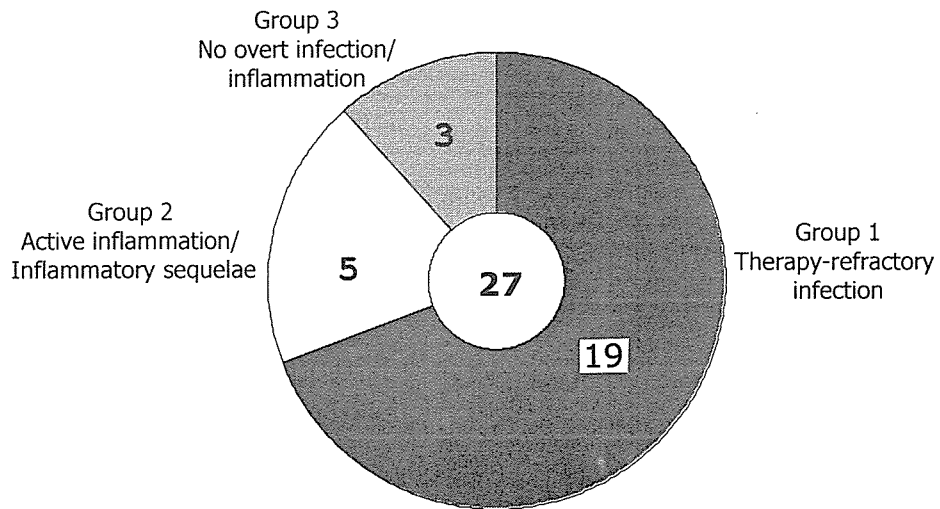
(登録全症例)



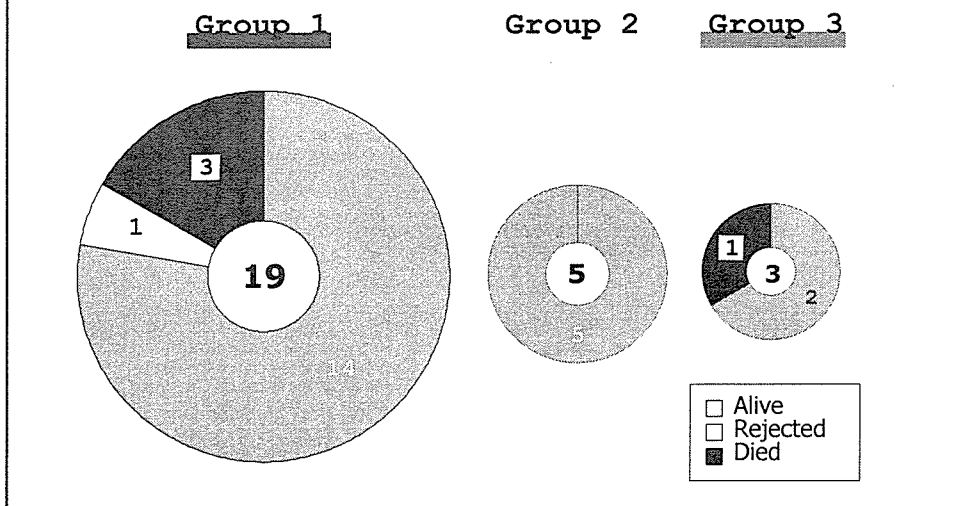
移植患者年齢分布



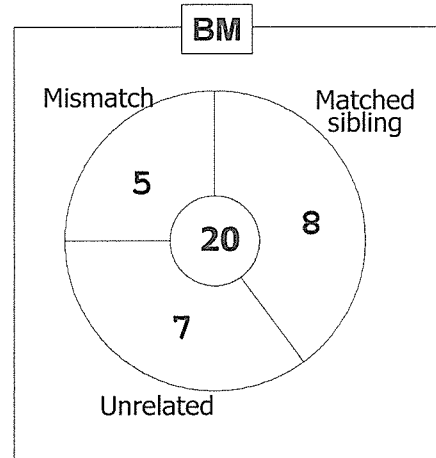
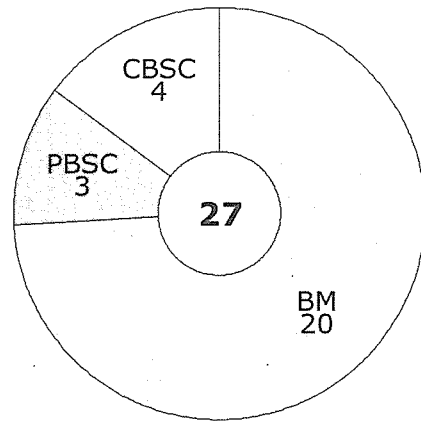
リスクによる分類



リスク因子別の転帰

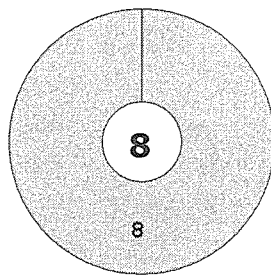


ドナー細胞

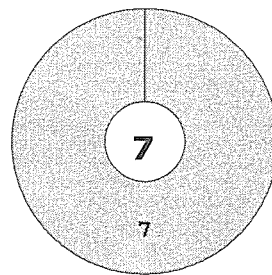


骨髄移植 ドナー別成績

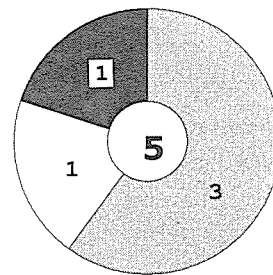
Matched Sibling



Unrelated



Mismatched



Alive
 Rejected
 Died