

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療 研究事業）  
分担研究年度終了報告書

**臍帯血を用いた骨髄内移植療法の開発**

分担研究者 村田 誠（名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師）

**研究要旨**

骨髄非破壊的前治療を用いた臍帯血移植の適応となる成人血液悪性疾患患者を対象として、解凍した臍帯血を洗浄・濃縮し、直接骨髄内へ輸注する移植法の臨床試験を行っている。厚生労働省より「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」には該当しないとの見解を得て、当該研究期間中に 6 例に対して試験を実施した。重篤な有害事象は認めず、速やかな生着を確認した。

**A. 研究目的**

本研究では、骨髄非破壊的前治療を用いた非血縁臍帯血移植における生着率の向上を目指し、同種造血幹細胞移植の適応でありながら、骨髄または末梢血幹細胞提供ドナーが得られない成人血液悪性疾患患者を対象として、骨髄内臍帯血移植の安全性と有効性を確認する臨床試験を実施する。

本試験を通じて得られる、例えば臍帯血の洗浄・濃縮技術や骨髄への注入技術などは、将来の「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法」の確立に寄与するものと考える。

**B. 研究方法**

本試験のデザインは臨床第 II 相試験。対象は骨髄非破壊的前治療を用いた非血縁臍帯血移植の適応となる成人血液悪性疾患患者。主として、フルダラビン+シクロフォスファミドによる前治療法と、短期メソトレキセート+タクロリムスによる GVHD 予防法を用いる。解凍した臍帯血を洗浄、濃縮したのち、後腸骨稜から通常の骨髄穿刺針を用いて注入する。主要評価項目は移植後 60 日時点での生着かつ生存。予定登録数は 22 例で、登録期間は 4 年を予定している。追跡期間は最終症例の移植後 1 年。尚、本臨床研究の実施に当たっては当大学倫理委員会での承認を得た（承認番号：550、550-2）。

**C. 研究結果**

本研究期間中に 6 例に対して試験を実施し、総実施数は 12 例となった。重篤な有害事象は認めず、1 例を除き速やかな生着を確認した。平成 23 年 3 月末で試験期間終了の予定であったが、予定登録症例数をまだ満たさないこと、しかしながら今後も新規登録症例が見込めることなどから、試験期間の延長手続きを行った。既に名古屋大学の生命倫理審査委員会で承認が得られている（平成 24 年 2 月 20 日承認、承認番号 550-3）。本試験の多施設共同研究への拡大を進めており、登録症例数を増やし完遂を目指す。

**D. 健康危険情報**

特記すべきことなし。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1). Murase M, Murata M, et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 haplotype correlates with relapse and survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2010; 46(11): 1444-1449.
- 2). Waki F, Murata M, et al. Feasibility of Reduced-intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of 80 Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011; 17(6): 841-851.
- 3). Terakura S, Murata M, et al. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol*, 2011; 22(8): 1865-1871.
- 4). Katsumi A, Murata M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome caused by pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in a patient after unrelated bone marrow transplantation. *J Clin Exp Hematop*. 2011; 51(1): 63-65.
- 5). Nishiwaki S, Murata M, et al. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol*. 2012; 95(4): 428-433.
- 6). Kato T, Murata M, et al. Escape of leukemia blasts from HLA-specific CTL pressure in a recipient of HLA one locus-mismatched bone marrow transplantation. *Cell Immunol*. 2012; 276: 75-82.
- 7). Kuwatsuka Y, Murata M, et al. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci*. 2012; 103(9): 1688-1694.

- 8). Nishiwaki S, Murata M, et al. Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis. *Int J Hematol*. 2012; 96(3): 295-300.

### 2. 学会発表

- 1). Nishida T, Murata M, et al. Generation of CMV antigen specific CTL using closed culture system. 第72回日本血液学会総会、横浜、2010年9月.
- 2). Kato T, Murata M, et al. Exhaustion of CMV specific T cells with enhanced PD-1 expression in persistent cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. The 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, in Orlando, Florida. December 2010.
- 3). 村田 誠. 教育講演：造血幹細胞移植. 第19回日本組織適合性学会大会、東京、2010年9月. 1. Kato T, Murata M, et al. Exhaustion of cytomegalovirus specific T cells after allogeneic stem cell transplantation. 第73回日本血液学会総会 2011年10月 名古屋.
- 4). Kato T, Murata M, et al. Leukemia Escape From HLA-Specific T Lymphocyte Pressure in a Recipient of HLA One Locus- Mismatched Bone Marrow Transplantation. The 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, in San Diego, California. December 2011.
- 5). Oshima K, Murata M, et al. The effect of sex mismatch on outcome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2012 BMT Tandem Meetings, in San Diego, California. February 2012.

- 6). 村田 誠、他 . Grade II 以上の急性 GVHD の対する治療成績 : TRUMP データを用いた解析 . 第 34 回日本造血細胞移植学会総会 2012 年 2 月 大阪 .
- 7). Murata M, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.
- 8). Nakane T, Murata M, et al. Older age increases non-relapse mortality in patients with grade II-IV acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A retrospective analysis from the Japanese TRUMP database. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.
- 9). Kato K, Murata M, et al. The impact of ATG/ALG in preconditioning on the allogeneic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.

#### **F. 知的財産権の出願・登録状況**

特記すべきことなし。