

WAS に対する造血幹細胞移植法の確立に関する研究

研究分担者 有賀 正 北海道大学医学部医学研究科小児科学分野 教授
研究分担者 山田 雅文 北海道大学病院 講師
井口 晶裕 北海道大学病院 助教

研究要旨

Wiskott-Aldrich 症候群および X 連鎖血小板減少症の日本での移植全例調査を行い今後のより適切な移植治療法を確立することを目的とし、両疾患に対する日本造血細胞移植学会の TRUMP データを取得するとともに TRUMP には存在しないデータの二次調査を行うこととした。二次調査項目は、キメリズム、血小板数、自己免疫疾患と慢性 GVHD の有無、現段階でのガンマグロブリン補充の有無、および移植前と移植後の IgE 値などであり二次調査案を策定し日本造血細胞移植学会の遺伝性疾患 WG による研究として学会に申請した。移植調査と併行し、治療関連毒性の軽減と完全キメラを誘導するために、Wiskott-Aldrich 症候群を含む原発性免疫不全症(PID)の移植に独自の取り組みを開始している。

A. 研究目的

日本造血細胞移植学会の遺伝性疾患 working group による研究と協力して、Wiskott-Aldrich 症候群および X 連鎖血小板減少症における日本で実施された移植状況の全例調査・把握を行い、今後のより適切な移植治療を確立することを目的とする。

このため、移植調査と併行して治療関連毒性の軽減を目指しながらも完全なドナー型のキメリズムを誘導するために、Wiskott-Aldrich 症候群を含む原発性免疫不全症(PID)の移植において独自の取り組みを行う。症例を蓄積し多数例で検討を行う。

B. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン

全例調査:後向き観察研究

独自研究:前向き介入研究

(2) 研究・調査項目

全例調査:対象患者について、以下の項目の調査を行う。

患者情報(年齢、性別、診断、治療内容、検査結果、画像診断結果、遺伝子解析結果、感染症、HLA)

前処置と移植片対宿主病(GVHD) 予防法

移植ソースとその HLA

移植合併症

晩期障害と予後(自己免疫疾患、慢性 GVHD の有無、ガンマグロブリン補充の有無、キメリズムなどの二次調査項目を含む)

対象患者:以下の WAS の移植約 100 症例
日本人患者
日本人ドナーから造血幹細胞移植を行った患者
日本の施設で造血幹細胞移植を行った患者

独自研究:対象患者について以下の取り組みを行う。

多分割の全身放射線照射(TBI)
性腺遮蔽を用いた TBI
アルキル化剤はメルファランの積極的投与
MTX や CY などによる移植直後の免疫抑制の強化
移植ソースは骨髄を第一選択とする

対象患者

日本人患者
北海道大学病院小児科で造血幹細胞移植を行う患者

(倫理面への配慮)

Wiskott-Aldrich 症候群および X 連鎖血小板減少症に対する造血細胞移植に関する研究」について、東京医科歯科大学の IRB および北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得ている。(承認は H26 年 1 月 15 日)。

C. 研究結果

(1)Wiskott-Aldrich 症候群および X 連鎖血小板減少症に対する日本の全造血細胞移植について、日本造血細胞移植学会の TRUMP データ取得申請しデータを取得した。今後不足のデータを二次調査

のうえ取得し移植データの解析を行う予定である。

(2)上記(1)の目的を達成するため、キメリズム、血小板数、自己免疫疾患と慢性 GVHD の有無、現段階でのガンマグロブリン補充の有無、および移植前と移植後の IgE 値などについて各移植施設に二次調査を行う予定で二次調査案を策定し学会に調査を申請した。

以下は北海道大学病院小児科での造血幹細胞植での取り組みの成果。

(3)は 1 回 1.5Gy と 1 回の放射線量を減じた多分割 TBI を用いた骨髄非破壊的前処置(RIC)での造血幹細胞移植を慢性肉芽腫症の 1 歳男児に行い、完全キメラを達成した。

(4)北海道大学病院小児科では移植直後の免疫抑制を 7 日目からのステロイドから 1,3 日目の MTX に変更した臍帯血移植を行っているが、MTX に変更後は全例生着を得ている。

(5)北海道大学病院小児科では PID 患者の造血幹細胞移植の移植前処置に積極的にメルファランを導入している。

(6)北海道大学病院小児科では PID 患者の造血幹細胞移植では全例骨髄を移植ソースとしている。

D. 考察

Wiskott-Aldrich 症候群および X 連鎖血小板減少症は、難治性湿疹、血小板減少、

および免疫不全を主症状とする難治性疾患である。

現在は造血幹細胞移植が唯一の根治的治療法であるが、移植後に混合キメラ状態となることが自己免疫疾患のハイリスクと考えられており、これまで多くの症例で、アルキル化剤による大量化学療法や全身放射線照射などの骨髄破壊的前処置による移植が行われてきた。しかし骨髄破壊的前処置は成長障害、性腺機能障害、および二次ガンなどの晩期障害が問題となっており、悪性疾患でない本疾患においては、治療関連毒性をより軽減した安全で有効な移植前処置および移植ソースを確立することが重要な課題と考えられる。海外と日本の移植を比較しても、HLA (Human Leukocyte Antigen; ヒト白血球抗原) の一致度や移植ソースなどと移植片対宿主病(GVHD)の発症頻度など合併症の発症については必ずしも同一の結果が得られていない。

このため日本でのこれまでの本疾患に対する移植の全例把握を行い、今後のより適切な移植治療の確立を目指すことは極めて意義深く、本疾患における造血幹細胞移植の成績向上に寄与するものと考えられる。

また我々は治療関連毒性の軽減を目指しながらも完全ドナー型のキメリズムを誘導するために、Wiskott-Aldrich 症候群を含む原発性免疫不全症の移植において独自の取り組みを行っている。

RIC ではあるが多分割照射や性腺遮蔽を用いた全身放射線照射の併用、より性腺障害の少ないアルキル化剤への変更、移

植直後の免疫抑制の強化、骨髄を移植ソースの第一選択とすることなどの取り組みであり、一定の成果を挙げているが、今後症例を蓄積し多数例で検討を行う予定である。

E. 結論

本研究による全例調査で、Wiskott-Aldrich 症候群および X 連鎖血小板減少症に対する造血細胞移植において、完全キメラが得られしかも晩期障害がより少ない移植方法の確立が期待される。

治療関連毒性を軽減し、しかも完全キメラを目指す取り組みを推進し、Wiskott-Aldrich 症候群を含む PID の移植のより安全で有効な移植方法を今後症例を蓄積し多数例で検討し確立することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanegane H, Taneichi T, Nomura K, Wada T, Yachie A, Imai K, Ariga T, Santisteban I, Hershfield MS, Miyawaki T. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Transplant.* 17, E29-E32, 2013.
- 2) Ichikawa M, Arai Y, Haruta M, Furukawa S, Ariga T, Kajii T, Kaneko Y. Meiosis error and subsequent genetic and epigenetic alterations invoke the malignant transformation of germ cell tumor. *Gene,*

Chromosome & Cancer 52:274-286,
2013.

- 3) Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant.* 18, E25-E30,2013.

2. 学会発表

(海外)

- 1) Iguchi A, Sugiyama A, Terashita Y, Ohshima J, Sato ZT, Cho Y, Ariga T. Neurological complications in stem cell transplantation of childhood. 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 8 April, 2013 (London, UK).

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