

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立研究

研究分担者 森尾友宏

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野 准教授

研究要旨

日本造血細胞移植学会遺伝性疾患 WG と連動して、根治的治療を必要とする原発性免疫不全症に対する移植成績を検討した。当該施設においては特に SCID を中心として Flu/BU (8mg/kg)による前処置に移行し、データを蓄積しつつある。

Wiskott-Aldrich 症候群については、同 WG の中において 110 症例近くの移植成績が蓄積した。今後の移植成績の向上と、長期的予後の改善に向けて、現時点での免疫学的再構築や GVHD、自己免疫疾患の有無についての二次調査を行う予定である。

A. 研究目的

我が国における原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植のデータを収集し解析することを目的とする。特に分担者の診療機関が位置する関東地区における造血細胞移植データを統括すると共に、実際の診療にあたり、診断、治療、移植前処置及び移植後有害事象等に対する相談に応じ、造血細胞移植の把握及び有害事象の対応にあたる。

B. 研究方法

1. 特に重症複合型免疫不全症(SCID)や Wiskott-Aldrich 症候群について診断および治療に当たった。具体的には PIDJ を通じて相談を受け、基本的免疫学的解析(12 parameter FAC, KRECs, TRECs)に加え、候補遺伝子解析(理化学研究所統合生命医科学研究所)を行った。自施設においても実際に造血細胞移植を含む診療にあたった。

2. 日本造血細胞移植学会遺伝性疾患 WG と連動して、また同 WG 原発性免疫不全症代表者として、根治的治療を必要とする原発性免疫不全症に対する移植成績を検討した。SCID に関しては今までの成績のとりまとめにつき、WAS に関しては移植後の免疫学的再構築や合併症に関するアンケート調査につき、JSHCT 一元化委員会に申請を提出した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者情報を扱うことに加えて、遺伝子診断においては遺伝子解析が必要になる。このため、各種指針やガイドラインに従い、十分な説明と同意の元に検討を行う。なお、遺伝子診断についてについて、患者登録(PIDJ)について、WAS の二次調査について東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会(及び遺伝子解析に関する倫理審査委員会)の承認を得ている。

C. 研究結果

SCIDやWASにおいては、前者では C 欠損症、Artemis 欠損症の診断と、移植に当たってのデータ把握を行った。実際には後者では BU (8mg/kg)/Flu のレジメンを選択した。WAS においてもドナー選択や治療方針の相談にあたった。骨髄バンクや臍帯血バンクに HLA 適合者がいないあるいはきわめて少ないものがある。WAS では2座以上の不一致で GVHD などの合併症が多くなることが知られており(Morio T, et al. Br. J. Haematol. 2011)、今後本条件で造血細胞移植を行う際の移植プロトコルの最適化が必要である。

WAS の移植後二次調査については、別添のアンケート案を作成し、委員会承認を得られ次第実施の予定である。

D. 考察

SCID や WAS において造血細胞移植のデータを蓄積した。前者では Flu/L-PAM, Flu/BU の選択肢となっているが、本施設においては近年は後者を用いており良好な成績の印象を得ている。稀少疾患に対する治療成績の解析においてはしかし、症例数の蓄積が必要であることは論をまたない。一方 SCID においても放射線高感受性 SCID がある。Artemis 欠損症や LIG4 欠損症がそれに当たるが、それぞれに対して EBMT 推奨の前処置案を参照しながら、しかしこの疾患に対する最適化が必要と思われる。これらの疾患に対して生命的に救済が可能になっている現在、長期予後への配慮が必須であり、これらは現在進行中のアンケート調査などからも、フィードバックが得られることが期待できる。

E. 結論

SCID や WAS など造血細胞移植を必要とする重症な免疫不全症に対して、診断及び診療(あるいはその相談)から治療方針の決定までに関与した。日本造血細胞移植学会データベースセンターと連動して、移植成績を蓄積し、また同学会遺伝性疾患 WG の中でデータ解析についての提言と実施を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T. B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID. *Int J Hematol.* 98:355-60, 2013.
- 2) Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, Kaneko S, Endo A, Ono T, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwara M, Araki S, Nagasawa M, Morio T, Takagi M, Mizutani S. Irreversible Leukoencephalopathy After Reduced-intensity Stem Cell Transplantation in a Dyskeratosis Congenita Patient With TINF2 Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 35:e178-82, 2013.
- 3) Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y, Jakob M, Morio T, Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking

juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 60:836-41, 2013.

- 4) Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsuiki N, Ohara O, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 290:164-8, 2013.
- 5) 渡辺恵理、阿部素子、工藤寿子、浜田聡、系洲倫江、中内啓光、森尾友宏、渡辺信和：重症複合免疫不全症に対する臍帯血ミニ移植後の混合キメリズムの遷延。CYTOMETRY RESEARCH 23:41-49, 2013.

2. 学会発表

(海外)

- 1) Morio T. Cord blood transplantation for primary immunodeficiency in Japan. AsiaCORD2013. Kobe, Japan. April 2013.

(国内)

- 1) 森尾友宏：免疫不全症候群から学ぶ human immunology、第41回日本臨床免疫学会総会、山口、2013年11月27日 29日
- 2) 森尾友宏：造血細胞移植後のウイルス感染症、第43回東海小児造血細胞移植研究会(招待講演)、名古屋、2013年11月12日
- 3) 森尾友宏：免疫細胞培養ガイドライン(免疫治療関連6学会合同策定)について：医療機関・研究施設に求められる基準、第5回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、名古屋、2013年8月24日

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