

201324052A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

先天代謝異常症に対する移植療法の確立と
ガイドラインの作成に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 俊 一

平成 26 年（2014 年）3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

先天代謝異常症に対する移植療法の確立と
ガイドラインの作成に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

2013 Annual Report of the Research Committee of Establishment of
Transplantation for Inborn Errors of Metabolism and Issue of Guideline,
Research on Rare and Intractable Diseases
Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 26 年（2014 年）3 月

March, 2014

研究代表者 加藤 俊一

Chairman: Shunichi Kato, MD, PhD.

東海大学医学部

Tokai University School of Medicine

はじめに

本研究班は難治性疾患等克服事業の難治性疾患克服研究事業の一つとして、平成24年度から2年間の研究期間で希少難治性疾患である先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成を目的として認められたものである。

先天代謝異常症は酵素欠損により中間代謝産物が諸臓器や諸組織に蓄積する病態をとる遺伝性希少疾患である。また、その多くはごく最近まで有効な治療法がなく、乳幼児期から小児期に不幸の転帰をとるものが多かった。

移植療法は欠損する酵素を産生する正常な臓器や細胞を移植することにより、組織中に蓄積した中間代謝産物を減少あるいは消失させることを目的として開発されたものである。主に肝臓中に存在する酵素欠損症に対する肝移植と、ライゾーム病など血液細胞中にも存在する酵素欠損症に対する造血細胞移植などがある。

わが国においては1980年代から骨髄移植を始めとする造血細胞移植が、1990年代から肝移植が実施されるようになり、適切な時期に適切なドナーから移植を受けた症例では著明な効果がえられている。しかし、移植時期が遅すぎた場合や、移植された臓器や細胞が拒絶された場合などは、移植の効果が得られないばかりか、かえって死期を早める結果になることも少なくない。また、移植に伴う種々の合併症による治療死やQOLの低下もありうる。

一方、1990年代から開発が始まった酵素補充療法は健康なドナーを必要とせず、誰にでも安全に実施できる治療法であるが、生涯にわたって定期的に酵素を補充しなければならず、経済的な負担が大きいとともに、その効果には一定の限界があることも明らかになっている。

2年という研究期間の2年目にあたる平成25年度は、わが国における肝移植と造血細胞移植の二次調査を行い、移植の実態と治療効果についての詳細な解析を行った。

また、国際的なコンセンサスを踏まえつつ、先天代謝異常症の専門家と造血細胞移植ならびに肝移植の専門家の間で精力的な討議を重ねた結果、わが国における先天代謝異常症に対する造血細胞移植と肝移植のガイドラインを作成することができた。

さらに、先天代謝異常症の診断と移植後の治療効果の評価を行う専門家と、移植を実施する専門家の診療ネットワーク形成について、関連する学会と共同で基盤整備を進めることができた。

研究代表者 加藤俊一

研究組織

研究者名	分担する研究項目	所属研究機関／専門分野	職名
研究代表者			
加藤 俊一	研究計画と統括	東海大学医学部基盤診療学系／造血幹細胞移植・再生医療科学	教授
研究分担者			
足立 壮一	副腎白質ジストロフィーに対する造血細胞移植に関する研究	京都大学医学研究科人間健康科学系専攻／血液腫瘍学	教授
飯田 美奈子	臨床研究進捗管理と移植成績の統計解析に関する研究	愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座／造血幹細胞移植	助教
猪股 裕紀洋	先天代謝異常症に対する肝移植に関する研究	熊本大学大学院生命科学研究部／小児外科学	教授
上本 伸二	先天代謝異常症に対する肝移植の成績向上に関する研究	京都大学（医学研究科）／肝臓移植	教授
遠藤 文夫	先天代謝異常症に対する移植療法のガイドライン作成に関する研究	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野／先天代謝異常症	教授
奥山 虎之	先天代謝異常症に対する移植療法と酵素補充療法の効果効果の比較に関する研究	国立成育医療研究センター／先天代謝異常症	診療部長
笠原 群生	先天代謝異常症に対する肝移植の確立に関する研究	（独）国立成育医療研究センター・臓器移植センター／肝移植	センター長
加藤 剛二	副腎白質ジストロフィーに対する造血細胞移植に関する研究	名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科／造血細胞移植	小児科部長
小林 博司	先天代謝異常症に対する移植治療モデルに関する研究	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部／先天代謝異常症	准教授
酒井 規夫	異染性ロイコジストロフィー、クラッペ病に対する造血細胞移植に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科小児科／小児神経、代謝疾患	准教授
新開 真人	肝移植による先天代謝異常症の治療に関する研究	神奈川県立こども医療センター外科／肝移植	部長
田中 あけみ	ムコ多糖症に対する造血細胞移植の効果評価に関する研究	大阪市立大学大学院医学研究科／小児科学・先天代謝異常症	准教授

田淵 健	先天代謝異常症の造血細胞移植症例の登録に関する研究	都立駒込病院小児科／造血細胞移植・医療統計学	医長
辻 省次	成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植に関する研究	東京大学医学部附属病院神経内科／神経内科学	教授
麦島 秀雄	ムコ多糖症に対する造血細胞移植に関する研究	日本大学医学部小児科学系小児科学分野／造血細胞移植	教授
八幡 崇	造血細胞移植による脳神経障害修復のマウスモデルにおける研究	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学／造血発生学	准教授
矢部 普正	先天代謝異常症に対する治療法の確立に関する研究	東海大学医学部基盤診療学系／小児血液学・造血幹細胞移植	准教授
渡邊 順子	I-cell病に対する造血細胞移植に関する研究	久留米大学医学部小児科学教室／先天代謝異常症	講師
研究協力者			
梅下 浩司	肝移植の全国登録に関する研究	大阪大学大学院医学研究科／保健学	教授
大橋 十也	先天代謝異常症に対する遺伝子治療に関する研究	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所／遺伝子治療	教授
加我 牧子	副腎白質ジストロフィーの治療効果に関する研究	国立精神神経医療研究センター精神保健研究所／脳神経生理学	所長
下澤 伸行	副腎白質ジストロフィーに関する研究	岐阜大学生命科学総合研究支援センター／先天代謝異常症	教授
鈴木 康之	副腎白質ジストロフィーに関する研究	岐阜大学医学教育開発研究センター／先天代謝異常症	教授
高倉 広充	先天代謝異常症における造血細胞移植に関する研究	東海大学医学部小児科／先天代謝異常症	助教
芳野 信	I-cell病に関する研究	久留米大学高次脳疾患研究所／先天代謝異常症	教授
水田 耕一	OTCD/CPS1Dに対する肝移植の研究	自治医科大学移植外科／肝移植	准教授
林田 真	糖原病に対する肝移植の研究	九州大学小児外科／肝移植	助教

目 次

I. 総括研究報告	1
研究代表者 加藤 俊一	
II. 分担研究報告	
1. 副腎白質ジストロフィーに対する造血細胞移植に関する研究	9
研究分担者 足立 壮一	
2. 国際的な造血細胞移植登録体制に関する報告	13
研究分担者 飯田 美奈子	
3. わが国における有機酸代謝異常症 (Organic acidemia) に対する肝移植成績	17
研究分担者 猪股 裕紀洋	
4. 先天性胆汁酸代謝異常症および胆汁酸移送トランスポーター異常症に対する肝移植術の研究	25
研究分担者 上本 伸二	
5. 先天代謝異常症に対する肝臓移植の治療効果法に関する研究	29
研究分担者 遠藤 文夫	
6. 先天代謝異常症に対する造血細胞移植の治療効果評価法	37
研究分担者 奥山 虎之	
7. 先天代謝異常症に対する肝移植成績とガイドライン総論	41
研究分担者 笠原 群生	
8. 国内の副腎白質ジストロフィーに対する造血細胞移植成績	51
研究分担者 加藤 剛二	
9. Hunter 病モデルマウスに対するレンチウイルスを使用した ex vivo gene therapy	55
研究分担者 小林 博司	
10. わが国における異染性白質ジストロフィー、クラッペ病に対する造血細胞移植成績	59
研究分担者 酒井 規夫	
11. わが国における Wilson 病に対する肝移植成績	65
研究分担者 新開 真人	
12. わが国におけるムコ多糖症 II 型における造血幹細胞移植の成績調査結果	69
研究分担者 田中 あけみ	
13. 先天代謝異常症の造血細胞移植症例の二次調査収集結果	73
研究分担者 田淵 健	

14. 成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の臨床的効果の 検討	79
研究分担者 辻 省次	
15. わが国におけるムコ多糖症Ⅳ型に対する造血細胞移植成績	81
研究分担者 麦島 秀雄	
16. 造血細胞移植による脳神経障害修復のマウスモデルにおける研究	85
研究分担者 八幡 崇	
17. ムコ多糖症Ⅰ型に対する同種造血細胞移植	89
研究分担者 矢部 普正	
18. わが国におけるI-cell病に対する造血細胞移植成績	97
研究分担者 渡邊 順子	
19. 先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究 ～尿素サイクル異常症～	101
研究協力者 水田 耕一	
20. 糖原病	105
研究協力者 林田 真	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	111
Ⅳ. 参考資料（論文別刷）	121
1. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Koji U, Mizuta K, Shinkai M, Takahito Y, Taguchi T, Inomata Y, Uemoto S, Tatsuo K, Kato S. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: The Japanese multicenter registry. <i>Pediatr</i> <i>Transplant.</i> 2014 Feb;18(1):6-15.	

I . 総括研究報告

先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 加藤 俊一 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 教授

研究要旨

遺伝性難治性希少疾患である先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成を目的として、以下の研究を実施した。

1. わが国における先天代謝異常症に対する造血細胞移植と肝移植の実施状況について全国的な疫学調査を実施した。（後方視的研究）
2. 造血細胞移植における移植方法の改良プロトコル案を作成し、前向き臨床研究を実施した。（前方視的研究）
3. 移植実施のためのネットワーク、移植による治療効果を評価する全国的なネットワーク構築のための基盤整備を行った。
4. 関連学会や他の研究班と共同で移植治療と評価方法に関するガイドラインを作成した。
5. 海外の移植情報の収集を行った。
6. 新しい細胞治療法開発のための基礎研究を行った。

A. 研究目的

先天代謝異常症の根本的な治療としては欠損している酵素の定期補充療法と造血細胞移植や臓器移植などの移植療法がある。本邦においては1983～2010年の期間に約220例の造血細胞移植、1990～2009年の期間に約180例の肝移植が実施されているが、疾患別の治療法や治療効果についての詳細な解析は十分には行われていない。本研究においてはわが国における先天代謝異常症に対する移植療法について全国的な規模による調査研究と多施設共同研究を行うことを目的とした。

- ① 移植症例の詳細調査（後方視的研究）
- ② 造血細胞移植における移植方法の統一と前向き登録による臨床研究（前方視的研究）
- ③ 移植ネットワークの構築
- ④ 移植による治療効果の評価と評価医療機関のネットワーク構築
- ⑤ 関連学会や他の研究組織と共同で移植治療と評価方法に関するガイドラ

イン作成

- ⑥ 新しい細胞治療法開発のための基礎研究（iPS細胞など）
- ⑦ 海外の移植情報の収集と国際共同研究への参加

B. 研究方法

本研究においてはわが国における先天代謝異常症に対する移植療法について全国的な規模による調査研究と多施設共同研究を行った。

- ① わが国における移植症例の詳細調査
（後方視的研究、一次／二次調査）

造血細胞移植については日本小児血液学会造血細胞移植委員会（前委員長：加藤俊一、現委員長：矢部普正）、日本造血細胞移植学会移植データ一元化遺伝性疾患ワーキング・グループ（責任者：矢部普正）ならびに関連する厚生労働省研究班（平成11～16年度辻班、17～22年度西澤班、19～24年度衛藤班、19～23年度奥山班）において行っていた後方視的研究を本班にて発展的に継続した。

日本造血細胞移植学会が一元的に管理している造血細胞移植データの利用（一次調査）申請と二次調査の倫理審査申請を行い、先天代謝異常症における249例の造血細胞移植データを入手した。二次調査について学会ならびに研究代表者施設の倫理承認を得て、各施設へ調査協力を依頼し、調査票を回収した。

肝移植については日本肝移植研究会に登録された194症例について一次調査を行い、それらの症例についての二次調査に関する倫理審査承認がえられ、各施設へ調査協力を依頼し、調査票を回収した。

② 造血細胞移植における移植方法の統一と前向き登録による臨床研究（前方視的研究）

先天代謝異常症に対する造血細胞移植において問題となる拒絶や生着不全を回避するための新しい前処置として、欧米において臨床研究が進められているTreosulfanを研究班として輸入し、前向き臨床研究を行った。

臨床研究の実施にあたっては、臨床研究進捗管理センターによる厳密な管理の下で進めた。

③ 移植ネットワークの構築

造血細胞移植と肝移植の領域において、本研究班に参加した施設を中心とした「先天代謝異常症に対する移植ネットワーク」の基盤整備を行った。

④ 移植による治療効果の評価と評価医療機関のネットワーク構築

本研究班に参加した先天代謝異常専門家による「移植による治療効果評価ネットワーク」の基盤整備を行った。

⑤ 関連学会や他の研究組織との共同による移植治療と評価方法に関するガイドライン作成

関連する学会（日本先天代謝異常学会、日本造血細胞移植学会、日本肝移植研究会）と共同で、わが国ならびに諸外国における移植成績を基にして、「先天代謝異常症に対する移植療法のガイドライン」（案）の作成を行った。

⑥ 新しい細胞治療法開発のための基礎研究

研究分担者により、「代謝異常マウスにおける移植モデルの作成」、「ヒト臍帯血の神経系細胞への分化と造血細胞移植による脳神経系障害修復に関するマウスモデルの作成」、「副腎白質ジストロフィー患者から

のiPS細胞の作成」、「間葉系幹細胞の造血細胞移植への応用に関する開発」などの基礎研究が進められた。

⑦ 国際的な移植情報の収集

関連する国際学会においてわが国の研究成果を発表するとともに、国際的な移植情報の収集に努めた。

倫理面への配慮

臨床研究の実施にあたっては「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床応用に関する指針」、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」を順守し、研究対象者に対する人権擁護を基本とし、インフォームドコンセントに基づいた科学的にも倫理的にも妥当な研究の計画と実施を心がけた。

移植情報の収集にあたっては「疫学研究に関する倫理指針」を順守し、個人情報の保護に努めた。また、動物実験においては動物愛護の精神を持って研究を行った。

人または動物を対象に研究を行う場合には、事前にそれぞれの研究者が所属する機関の倫理委員会等に申請し、その承認の下で実施した。

① 先天代謝異常症に対する造血細胞移植の二次調査（後方視的研究）

主たる施設（東海大学）における承認（平成24年7月19日）、変更承認（平成24年12月18日）、日本造血細胞移植学会における倫理承認（平成24年11月27日）を得て実施した。

② 先天代謝異常症に対する肝移植の二次調査（後方視的研究）

主たる施設（国立成育医療研究センター）における承認（平成24年7月27日）を得て実施した。

③ Treosulfanを用いた先天性代謝異常に対する移植前処置の開発（前方視的研究）

主たる施設（東海大学）における倫理承認（平成25年2月12日）を得て実施した。

Treosulfanを用いての臨床研究をUMINに登録して実施した。

C. 研究成果

1. 研究班全体としての研究成果

① わが国における移植症例の詳細調査（後方視的研究、一次／二次調査〈造血細胞移植〉）

わが国で2010年までに実施され、日本造血細胞移植学会に先天性代謝異常

症として、登録された造血幹細胞移植248件（TRUMPデータ）を造血細胞移植学会から承認を受けて受領した。

また、2005年までに実施され、先天性代謝異常症として、小児造血幹細胞移植登録がされた175件を小児事務局から受領した。

TRUMPデータをベースとして小児登録データを参照し、特に疾患項目について、整合性を検証し、二次調査の対象となるデータベース台帳を作成した。

その他、いずれの登録もなされていないものの、国内で、先天性代謝異常症に対して実施されていた造血幹細胞移植2件も追加した。

以上の249件のうち移植後1年以内の死亡11例以外の238件について二次調査を行い、218件の回答（91.6%）をえた。

対象以外の疾患や重複例を除外した結果、220例（242件）が有効データとなった。220件は初回移植、20件が2回目の移植、2件が3回目の移植であった。

全症例の性別は、男186名、女34名であり、初回移植時の年齢は0歳から34歳、中央値は6歳であった。

疾患別の症例数は、ムコ多糖症97例（I型24、II型57、III型3、IV型5、VI型5、VII型2、型不明1）、副腎白質ジストロフィー84例、異染性ロイコジストロフィー10例、グロボイドロイコジストロフィー7例、Gaucher病4例、GM1ガングリオシド-シス4例、Niemann-Pick病3例、ムコリピド-シス5例、その他6例であった。

ドナー、移植細胞別にみると、血縁者間骨髄移植が91件、血縁者間末梢血幹細胞移植が5件、非血縁者間骨髄移植が80件、非血縁者間臍帯血移植が66件、自家造血細胞移植が1件であった。

初回移植時の年齢は0歳から34歳までに分布し、中央値が6歳であった。男女別では、男186例、女34例であった。

全症例（219例）の初回移植からの20年粗生存率（OS）は49.9%、20年無病生存率（DFS）は41.9%であった。主な疾患における10年OSは、ムコ多糖症I型（23例）で76.9%、ムコ多糖症II型（57例）で80.6%、副腎白質ジストロフィー（84例）で78.7%、異染性ロイコジストロフィー（10例）で39.0%であった。

ドナー別移植細胞別でみた10年OSは血縁者間骨髄移植（87例）で79.4%、非血縁者間骨髄移植（73例）で74.8%、非血縁者間臍帯血移植（57例）で68.9%で

あった。

HLA適合か否かの違いは、幹細胞種類では違いはなく、年代別の違いが大きかった。初回移植の10年OSでみると、2000年より前では、HLA適合（75例）79.6%、HLA不適合（15例）40.0%（ $p < 0.001$ ）であるのに対して、2000年以降では、HLA適合（79例）71.2%、HLA不適合（44例）88.2%（ $p = 0.603$ ）であった。

<肝移植>

2010年までに日本肝移植研究会に登録された先天代謝異常症は194件であった。

疾患別にみると、銅代謝異常で肝硬変に至るWilson病が59例（33.5%）と最多で、尿素サイクル異常症（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症OTCD、カルバミルリン酸合成酵素1欠損症CPS1D）49例（27.8%）、有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症）29例（16.4%）などが続いていた（図2）。

代謝性疾患に対する生体肝移植の累積生存率は10年で82.9%と安定した成績の治療手段であった。Wilson病・尿素サイクル異常症・有機酸代謝異常症の累積生存率は10年で87.8%、95.2%、85.0%、85.0%と比較的良好であったが、高シュウ酸尿症（Oxalosis）は累積生存率50%と不良であった。

② 先天代謝異常症に対する前方視的臨床研究

厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針を遵守して前方視的臨床研究を進める場合には、一般的な傾向として研究計画立案から倫理審査までにそれぞれ数ヶ月以上の期間が必要である。

Treosulfanを用いた造血細胞移植の臨床研究（研究分担者：矢部普正）においては、研究計画に十分な時間をかけ慎重に行った結果、2014年3月現在で4例において移植が実施されている。

③ 移植ネットワークの基盤整備

造血細胞移植においては、日本造血細胞移植学会の中に遺伝性疾患に対する造血細胞移植ワーキンググループが構築され、本研究班の活動により先天代謝異常症に対する造血細胞移植のネットワークとして機能し始めた。

肝移植においても、本研究班に参加している施設を中心としたネットワークの基盤が整備された。

④ 先天代謝異常の診断と治療効果評価のためのネットワークの基盤整備

関連する日本先天異常学会（理事長：遠藤文夫；研究分担者）との有機的な連携により、同学会のガイドライン策定委員会の協力のもとに肝移植の対象疾患の診断基準作成が行われた。また、この基準策定に参加した専門医によるネットワークの基盤が整備された。

（遠藤文夫、奥山虎之、酒井規夫、田中あけみ、辻 省次、渡邊順子）

⑤ 関連学会や他の研究組織との共同による移植治療と評価方法に関するガイドライン作成

診断と移植適応、移植方法、移植効果評価方法についてのガイドライン（案）を作成し、造血細胞移植については日本先天代謝異常学会と日本造血細胞移植学会、肝移植については日本先天代謝異常学会と日本肝移植研究会に提案中である。

⑥ 国際的な成果発表と移植情報の収集

国内外で開催された国際学会において本研究班による研究成果を発表した。（詳細後述）

- ・第12回ムコ多糖症国際シンポジウム
- ・第12回国際先天代謝異常学会
- ・第3回アジア先天代謝異常学会

⑦ 臨床試験支援システムの構築

後方視的調査研究（造血細胞移植）については研究分担者（田淵 健）が日本造血細胞移植学会ならびに日本小児血液・がん学会の登録業務の中心となっていることから、円滑に支援システムを構築できた。

また肝移植においても日本肝移植研究会の登録事務局（大阪大学外科）との連携が円滑に進められ、研究分担者（笠原群生ほか）を中心にして研究が進行した。

前方視的臨床研究については、この分野で多数の実績を有するC-SHOTの全面的な協力により、研究分担者（飯田美奈子）を中心として支援システムを構築することができた。

2. 分担研究項目の成果

上記の研究班全体の研究以外の成果は以下のとおりである。

- ① ムコ多糖症Ⅱ型（Hunter病）における造血細胞移植
わが国におけるムコ多糖症Ⅱ型における造血細胞移植について論文化を行った。
 - ② 先天代謝疾患マウスの移植モデル（小林博司）
ムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ）のモデルマウスに対し、遺伝子治療を行った。
 - ③ ヒト臍帯血移植による脳神経系障害修復に関するマウスモデルの作成（八幡 崇）
ヒト臍帯血中の幹細胞が神経系細胞に分化しうるかをマウスのモデルで検討した。
 - ④ 副腎白質ジストロフィー患者からのiPS細胞の作成（足立壮一）
副腎白質ジストロフィー患者の皮膚からiPS細胞を作成した。
 - ⑤ 間葉系幹細胞の造血細胞移植への応用に関する開発（麦島秀雄）
間葉系細胞（MSC）を造血細胞移植に応用するための基礎的研究を行った。
- 上記の研究班全体の研究以外の成果は以下のとおりである。
- ⑥ ムコ多糖症Ⅱ型（Hunter病）における造血細胞移植
わが国におけるムコ多糖症Ⅱ型における造血細胞移植について論文化を行った。
（田中あけみ、奥山虎之、矢部普正、加藤剛二、足立壮一、麦島秀雄、加藤俊一が著者）
 - ⑦ 先天代謝疾患マウスの移植モデル（小林博司）
ムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ）のモデルマウスに対し、遺伝子治療を行った。
 - ⑧ ヒト臍帯血移植による脳神経系障害修復に関するマウスモデルの作成（八幡 崇）
ヒト臍帯血中の幹細胞が神経系細胞に分化しうるかをマウスのモデルで検討した。
 - ⑨ 副腎白質ジストロフィー患者からのiPS細胞の作成（足立壮一）
副腎白質ジストロフィー患者の皮膚からiPS細胞を作成した。
 - ⑩ 間葉系幹細胞の造血細胞移植への応用に関する開発（麦島秀雄）

間葉系細胞 (MSC) を造血細胞移植に応用するための基礎的研究を行った。

D. 考察

先天代謝異常症は希少疾患であり、造血細胞移植や肝移植の症例も他の疾患に較べれば著しく少ない、そのためわが国における先天代謝異常症に対する移植の実態やその治療効果についての情報がほとんどない状況が続いていた。

これらの情報を収集・解析し、今後のガイドライン作成を行う目的で今回の厚生労働科学研究が採択され、2年間という極めて短期間に関連する専門家により集中的に調査研究と臨床研究が進められた。

最近の疫学研究や臨床研究においては、研究計画立案から倫理審査の承認を受けるまでに数ヵ月から1年近くの期間を必要とすることから、2年間という研究期間では収集された情報の解析と、その結果を踏まえたガイドラインの作成を完成することには多くの困難が予想された。

しかしながら、造血細胞移植については、日本小児血液・がん学会と日本造血細胞移植学会の移植症例登録事業や、先行する厚生労働科学研究班において継続的な情報収集が行われていたため、また肝移植においても日本肝移植研究会における移植登録事業により症例が把握されていたため、それらのデータを基にして今回の二次調査を計画し実行することができた。

造血細胞移植においても肝移植においても、移植の対象となる疾患やその成績は欧米とほぼ同様であるものの、人種の違いや医療システムの違いにより若干の差が存在することが従来から指摘されていたが、今回の調査によりわが国における特殊性が明確になったことも少なくない。

例えば、ムコ多糖症においてⅠ型は白人に多く、Ⅱ型は日本人などのアジア人に多い病型であるが、Ⅰ型に対する造血細胞移植の適応や効果については欧米とわが国の間での差は認められていない。しかし、Ⅱ型においては、欧米では造血細胞移植の症例数が少ないことなどから、その治療効果について否定的な見解が多かった。

今回の調査などにより、Ⅱ型においても移植を早期に行えば十分な移植効果を期待できることが明確になり、数回の国際学会においてその結果を発表するとともに、国際的な専門誌に論文として報告した。

また、わが国における肝移植の詳細な実

態が明らかにされ、これまで施設毎の経験にとどまっていた情報の共有化が行われ、ガイドラインの作成を経て今後の診療に活かされることが期待される。本研究班による調査結果の第一報は国際的な専門誌に報告された。

前向き臨床研究については、研究計画立案から倫理審査、臨床研究進捗管理体制の構築などのさらに長期間を必要とすることから、2年間の研究期間での完了はできなかったが、新しい薬剤が造血細胞移植前処置において応用されていく可能性と方向性が示された。

本研究班による成果として、先天代謝異常症の診断から移植、移植後の治療効果評価など、異なった専門分野の専門家による診療ネットワークの基盤が整備された点が上げられる。本研究班は2年という有限な組織であることから、今後は関連する学会の中でこれらの診療ネットワークが継続的に機能することが期待される所であり、課題でもある。

E. 結論

わが国における先天代謝異常症に対する造血細胞移植と肝移植の実施状況、治療効果などを関連する学会と協力して後方視的調査研究を行い、移植の詳細な実態と治療効果を明らかにし、先天代謝異常症に対する移植ガイドラインを作成した。

また、先天代謝異常症の診断、移植、移植後の評価に関する診療ネットワーク構築のための基盤を整備するとともに、前方視的臨床研究、新しい細胞治療法開発のための基礎研究などを行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

別途掲載

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

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Koji U, Mizuta K, Shinkai M, Takahito Y, Taguchi T, Inomata Y, Uemoto S, Tatsuo K, Kato S.	Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: The Japanese multicenter registry.	Pediatr Transplant.	18(1)	6-15	2013
加藤俊一	先天代謝異常症に対する造血細胞移植療法の確立とガイドラインの作成に向けて.	内分泌・糖尿病・代謝内科	37(5)	567-577	2013
加藤俊一	小児造血細胞移植	日小血液・がん学会雑誌	50(3)	297-310	2013
Okamoto Y, Nagatoshi Y, Kosaka Y, Kikuchi A, Kato S, Kigasawa H, Horikoshi Y, Oda M, Kaneda M, Mori T, Mugishima H, Tsuchida M, Taniguchi S, Kawano Y.	Prospective pharmacokinetic study of intravenous busulfan in hematopoietic stem cell transplantation in 25 children.	Pediatr Transplant.	Epub	doi: 10.1111/petr.12236.	2014
Ohnishi H, Sasaki H, Nakamura Y, Kato S, Ando K, Narimatsu H, Tachibana K.	Regulation of cell shape and adhesion by CD34.	Cell Adh Migr.	7(5)	426-33	2013
Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y.	Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission.	Blood Cancer J	3	e164	2013
Masaoka N, Morooka M, Nakajima Y, Ogata H, Kodo H, Kato S.	Study for the improvement of umbilical cord blood sampling using a new trial apparatus.	J Obstet Gynaecol Res.	40(2)	405-9	2014
Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A.	PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey.	Bone Marrow Transplant.	Epub	doi: 10.1038/bmt.2013.147.	2013
Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K.	Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study.	Int J Hematol	98(2)	206-13	2013
Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW	Significance of Ethnicity in the Risk of Acute Graft-versus-Host Disease and Leukemia Relapse after Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant	19(8)	1197-1203	2013

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
分担研究報告書

副腎白質ジストロフィーに対する造血細胞移植に関する研究

研究分担者 足立 壮一 京都大学大学院医学研究科人間健康科学 教授

研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD)は副腎不全、中枢神経系の脱髄を主体とする X 連鎖性変性疾患で、特に小児期に発症する小児大脳型(CCALD)は発症後、急激に進行する予後不良の病型である。現時点では造血幹細胞移植が唯一の治療法とされているが、骨髄破壊の前処置では移植合併症の頻度が多く、治療成績が不良である。今回、京大小児科移植症例の経験をもとに、ALD に対する骨髄非破壊的前処置を用いた造血幹細胞移植のガイドライン作成を行った。また、重症度の異なる ALD 患者 2 名から iPS 細胞を樹立し、神経細胞への分化誘導中である。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)、特に小児期に発症する小児大脳型(CCALD)は発症後、急激に進行する予後不良の病型である。現時点では造血細胞移植が唯一の治療法であるが、従来の骨髄破壊的移植法に比べて合併症の危険の低い骨髄非破壊的移植法による標準的移植方法の確立及び、CCALD の新規治療法の確立のための iPS 細胞の樹立と細胞の解析を行う。

B. 研究方法

1. ALD 患者に対する骨髄非破壊的前処置を用いた造血幹細胞移植について

2005 年 8 月から 2009 年 7 月までに京都大学医学部附属病院小児科にて進行型 CCALD の 4 症例に対して骨髄非破壊的前処置を用いた造血幹細胞移植を施行し、その長期的経過観察を行った。全例フルダラビン:25mg/m²を 1 日 1 回 5 日間、メルファラン:40mg/m²を 1 日 1 回 2 日間、全身放射線照射:2Gy×2 を前処置として造血幹細胞移植を行なった。急性 GVHD 予防として、シクロ

スポリンまたはタクロリムスに短期メソトレキセートを併用した。キメリズム解析に関しては全例でマイクロサテライト多型を用い、うち 2 症例では XY 異性間 FISH も施行した。

2. iPS 細胞樹立について

臨床的な重症度の異なる 2 例の患者(幼児期発症の小児大脳型造血幹細胞移植後症例の患者)皮膚生検を施行し、iPS 細胞を作成した。

倫理面への配慮

本試験を施行するにあたり、京都大学の倫理委員会の承認を得た。対象患者の個人情報とは特定されないように厳格な配慮をし、その情報管理は厳密に取り扱うものとした。

C. 研究結果

1. ALD 患者に対する骨髄非破壊的前処置を用いた造血幹細胞移植について

移植経過について

1 例は非血縁骨髄、残り 3 例は臍帯血を移

植ソースとした。ドナーキメリズムは症例1,3でそれぞれ移植後280日、28日の時点で完全キメラとなっていることを確認した。症例1では移植後100日でのドナー由来のT細胞は95%、Non T細胞が95%であり、その後、安定した状態で移植後280日にて完全キメラに至った。症例2,4では移植後114日、150日の時点で混合キメラの状況であった。移植後4年から8年が経過し、全例が生存中である。

神経学的予後について

現在、症例1は盲学校の高等部、症例2は普通小学校の特別支援学級、症例3,4は普通中学校の通常学級に在籍し、全例が元気に生活を送っている。

2. iPS細胞樹立について

線維芽細胞にレトロ4因子(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)を導入し、培養後にfeeder細胞上に撒き、数週間後に各々の患者から10クローン、6クローンのiPS細胞を作成した。

D. 考察

今回、我々の症例では4例中の2例は移植後114日、115日の時点で混合キメラの状態が続いていた。CCALDの造血幹細胞移植治療において、ドナーキメリズムの状態がどの程度、その後の神経学的予後に影響するかは不明瞭ではあるが、完全キメラ早期到達のためには、メルファランの増量が好ましいと考えられ、CCALDに対する移植ガイドラインの参考資料となった。

E. 結論

骨髄非破壊的前処置を用いた造血幹細胞移植はCCALDに対して有効な治療であり、臍

帯血移植を積極的に導入するなど診断後早期に施行する事によって、軽度進行型のみならず、重度進行型においても有効な治療となり得る事が示唆された。これまでCCALDの造血幹細胞移植治療の適応はCCALDの軽度進行型に限られていたが、本研究の結果から、前処置や移植時期を最適化することによって、移植治療の適応を拡大することができると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Saidai S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Matsubara K, Adachi S, Nakahata T, Heike T. Genetic correction of *HAXI* in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica in press*

2. 学会発表

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Saidai S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Matsubara K, <u>Adachi S</u> , Nakahata T, Heike T.	Genetic correction of <i>HAX1</i> in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis.	Haematologica	99	19-27	2014

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
分担研究報告書

国際的な造血細胞移植登録体制に関する報告

研究分担者 飯田 美奈子 愛知医科大学医学部・造血細胞移植振興寄附講座 助教

研究要旨

近年、世界各国における造血細胞移植数は増加の一途をたどり、昨年世界の累計で 100 万件を超えたと WBMT (Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation) が報告した。WBMT には米国 (CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplantation)、ヨーロッパ (EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation)、アジア太平洋 (APBMT: Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation Group) をはじめとした世界各地の造血細胞移植登録組織が加盟しており、近年では中東 (EMBMT: Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group)・南アメリカ (LABMT: Latin American Blood and Marrow Transplantation)・アフリカ (AFBMT: African Blood and Marrow Transplantation Group) などが組織を整えつつある。こうした国際的な造血細胞移植登録体制の整備は単に移植数の推移を記録するのみでなく、造血細胞移植の世界的な科学的・教育的活動を包括的に支援するとともに、その発展に寄与する重要な役割がある。

A.研究目的

APBMT を構成するアジア・太平洋地域の造血細胞移植登録体制を調査するとともに、米国およびヨーロッパをはじめとした世界の他地域の登録体制についても調査を行い、現在の造血細胞移植の世界的な傾向を分析した。

B.研究方法

APBMT が 2006 年から行っている移植件数調査 (APBMT Activity Survey) は、日本事務局 (愛知医科大学造血細胞移植振興講座・名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理生物統計学講座) 内のデータセンターで収集および解析が行われている。データセンターは毎年春に Excel で作成した件数調査表を各国担当者にメールで送付し 2 年前の情報を収集する (2013 年は 2011 年の移植件数を集めた)。各国からの報告はここで APBMT の移植件数としてまとめられ、WBMT に報告される。WBMT は APBMT・CIBMTR・EBMT 等から各 registry の移植件数の報告を受けそれらを Annual global survey として総括する。

C.研究結果

APBMT は 2013 年末現在で 20 各国が加盟しており、そのうち移植実績のある 15 各国から Activity Survey の回答を得ている。日本は旧日本造血細胞移植学会データセンター (現一般社団法人日本造血細胞移植データセンター) から TRUMP に登録されたデータをもとに National data の提供を受け、それを APBMT に提出しているが、こうした国 (または地域) としてのまとまった登録機構を持って National data を提出できる国は限られている (オーストラリア/ニュージーランド: ABMTRR (Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry)、韓国: KSBMT (Korean Society of Blood and Marrow Transplantation)、マレーシア、台湾)。それ以外の国 (地域) は代表者 (個人) が国内・地域内の施設から把握可能な移植数を集計して送付する形式 (中国・香港・インド・イラン) と、個別に各施設から APBMT 日本事務局に直接移植件数を報告する形式 (パキスタン・フィリピン・シン

ガポール・タイ・ベトナム)に分かれている。特に後者については、日本事務局が各国の全移植件数を集計しまとめたものを National data として提出国毎に返還している。2011年の APBMT の移植総数は 12,685 件(同種 8,057 件、自家 4,628 件)であった。国別では日本、中国、オーストラリア、韓国の順に多数を占め、特に中国およびインドの近年の増加率が著しい。疾患別では、AML, Lymphoid malignancy, Multiple myeloma, ALL が多く、先天性代謝疾患は 35 例であった(日本 12、中国 9、イラン 8、オーストラリア 3、インド・韓国・シンガポール各 1 例)。APBMT の特徴として、欧米と比較して同種移植の割合が多いことと、ヘモグロビン異常症(主にサラセミア)への移植症例が特に南アジア地域で多いことが挙げられる。

WBMT への移植件数の登録は APBMT・CIBMTR・EBMT のほか、ABMTRR、EBMT (Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplant Group)、CBMTG (Canadian Blood and Marrow Transplant Group)および SBTMO (Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea)を通じて(一部の国における registry 間の重複を除いたうえで)集計された。全世界的に見ても造血細胞移植数は増加の一途をたどり、自家移植が同種移植を数の上で上回っている(同種 26,241 件、自家 30,498 件、計 56,739 件:2010 年)。疾患別では、同種では急性白血病・MDS が最も多く、以下リンパ増殖性疾患・血液非悪性疾患が続き、自家では形質細胞性腫瘍・リンパ腫・固形腫瘍の順となっている。WBMT における非血縁移植の増加率は 2006 年からの 5 年間で 50%と急増する一方、血縁の増加率は 11%と緩やかである。2010 年の非血縁移植数は 14,035 例、血縁移植は 12,206 であった。また移植ソースでは末梢血が 58%、骨髄 23%、臍帯血 19% (2010 年)と末梢血の占める割合が大きかった。

D. 考察

世界的な造血細胞移植の増加に伴い、世界の各地

域で移植登録体制が確立されつつある。

APBMT では過去 6 年間にわたり移植件数調査を継続し、加盟国の増加もあり移植数は毎年増加している。これまでの Activity Survey 調査は順調に行われているが National registry を構成していない国からのデータ提出はデータセンターの担当者と各国担当者の個人的信頼関係に基づいており、また各国の担当者もボランティアの域を出ていない。APBMT は 2009 年より日本の TRUMP にあたる Outcome Registry を開始し、各患者の移植データの収集も始めているが、各国ともマンパワーや資金面の問題により、データ収集は遅れている。今後、安定してデータの収集を続けるには、各国が National registry を立ち上げ運営することが大切となる。すでに National registry を持つ日本などの先進地域は、後進地域の移植に関する活動を支援するという重要な役割を担っている。これは、アジア・太平洋地域に限らず、世界的に見ても南米やアフリカ諸国に同様のことがいえる。WBMT は過去にベトナムとブラジルでワークショップを開催し、各地域での造血細胞移植の発展のための教育プログラムを展開したが、各回とも多数の地元参加者があった。こうした地道な努力が今後の移植医療の発展につながり、今まで移植を受けられない地域にいた患者が、地元で移植を受けられる条件が整っていくと思われる。

E. 結論

国際的な造血細胞移植登録体制の整備は造血細胞移植の世界的な科学的・教育的活動を包括的に支援するとともに、その発展に寄与する重要な役割がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, Aljurf MD, Bouzas LF, Horowitz M, Kodera Y, Lipton J, Iida M, Pasquini MC, Passweg J, Szer J,