

## 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

研究分担者 麦島 秀雄<sup>1)</sup>

1) 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 教授

### 研究要旨

わが国で造血細胞移植を行ったムコ多糖症 IV 型の患者 5 例について、移植時期、ドナー、前処置、生着または拒絶、GVHD など合併症、治療効果について、診療録から後方視的に検討した。生着例では 10 年以上にわたり酵素活性が維持されていたが、移植後も頸髄圧迫症状はみられないものの低身長は著しく、現段階では造血細胞移植の有効性は乏しいと考えられた。症例や観察期間を増加して今後の更なる検討が必要である。

### A. 目的

ムコ多糖症 (MPS) は、細胞内小器官であるライソソーム内の加水分解酵素が先天的に欠損し、分解されない基質が全身の細胞内に蓄積することにより、徐々に症状があらわれ死に至る予後不良の先天代謝異常症である。現在は一部には酵素補充療法 (ERT) が開発され治療の主流となり、わが国の患者もその恩恵をうけている。しかし、酵素製剤は非常に高額であり、点滴投与を生涯継続して行わなくてはならない。また、いまだ酵素製剤が開発されていないムコ多糖症も多く、IV 型でも IV-A 型はわが国の施設も参加している国際共同試験中であり治療薬として使用できる日も遠くはないが、IV-B 型はいまだ未定である。

ERT 以前のライソソーム病の唯一の治療法は造血細胞移植 (HST) であったが、HST は生着不全や拒絶、移植片対宿主反応 (GVHD)、移植関連死などの問題点があり、ERT 登場後はその危険性から敬遠される傾向であった。しかし、HST では一度生着すればその効果は永続的で QOL も高く、医療費も少ない。一方、先天代謝性異常症に対する HST は拒絶の頻度が高く、安全かつ有効な移植法の確立が必要である。今回、わが国におけるムコ多糖症 VI 型 (Morquio 病) に対する HST の長期予後について後方視的に検討を行った。

### B. 調査対象及び方法

1986 年～2002 年までに HST が行われ、学会に登録されている 5 例を対象とした。移植時期、ドナー、前処置、生着および拒絶、GVHD など合併症、治療効果について検討した。治療効果は、酵素活性、尿中ムコ多糖及び身長や骨格変化、頸髄圧迫症状などについて、点数化した調査票を用いて診療録から後方視的に検討した。

### C. 結果

#### 移植施設

国内では 2 施設 (日本大学 3 例、東海大学 2 例) で行われていた。

#### 移植時期

診断時の年齢は 2 歳 1 か月～12 歳 0 か月で、中央値は 3 歳 0 か月であった。移植時の年齢は、4 歳 4 か月～15 歳 0 か月で、中央値は 8 歳 1 か月であった。診断から移植までの期間は 2 年 2 か月～10 年 6 か月で、中央値は 2 年 6 か月であった。今回の検討はすべて ERT 試験開始前の症例で、診断から移植までに ERT を施行された児はみられなかった。

#### ドナーおよび生着

ドナーソースは同胞骨髄 3 例、非血縁骨髄 2 例

で、臍帯血はいなかった。HLA の一致度は、不明である。同胞骨髄 3 例のうち 2 例に保因者検索が行われ、保因者、非保因者各 1 例であった。生着は 4 例であり、拒絶された 1 例は同胞骨髄であった。

### 移植前処置

移植前処置は、全身放射線照射 (TBI) + Cyclophosphamide (CY) が 4 例のうち 2 例は抗リンパ球グロブリン (ATG) を使用した。残り 1 例は Busulfan(BU)+CY+ATG を使用した。

### GVHD および予後

GVHD 予防は cyclosporinA(CyA)+ methotrexate (MTX) 4 例、CyA 単独 1 例であった。慢性 GVHD は全例で認められなかった。

全例、長期生存しているが、生着した 1 例が 16 歳時に肺炎で呼吸停止した際に気管切開となっている。

### 移植後の治療効果の評価

生着した 4 例において、移植後 1 年及び 4 年後の症状を検討した (表)。身長は移植後も著明な低身長をきたし、自然歴との比較は困難であるが、明らかな改善は認められなかった。症状は具体的には移植前は肩関節可動域低下、突背、側彎、肝腫大、聴力低下、中耳炎、頸髄圧迫症状などが認められていた。移植前の中央値 4 点 (最小値 3 点、最大値 5 点) に比較し、移植 1 年後 3 点 (同 2 点、4 点)、4 年後 3 点 (同 2 点、6 点) とわずかに改善がみられたが、各症例の移植前後で比較すると、症例 2 のように悪化している例もあった。しかし、移植 4 年後では、全例で頸髄圧迫症状は認められなかった。

1 例は Gal Nac 6s:sulfatase 活性及び尿中ケタラン硫酸の変化を長期間追跡できた。酵素活性は移植 11 年経過しても 0.8 と長期間保たれていたが、健常者の基準値  $2.7 \pm 1.4$  には至らなかった。尿中ケタラン硫酸も移植 11 年後も移植前と比較

して低下がみられていた。なお、この症例は非保因者からの同胞骨髄移植である。

表 : Follow-up of engrafted MPS IV 5 patients

	Age at BMT	Height(cm) (SD)			Symptoms			Enzyme activity (2.7±1.4)			Urinary MPS		
		pre BMT	post 1y	post 4y	pre BMT	post 1y	post 4y	pre BMT	post 1y	post 11y	pre BMT	post 1y	post 11y
Case 1	4y4m	97.5 (-0.8)	100.7 (-2.2)	105.6 (-3.5)	3	2	2	<0.1	0.4	0.8	132	65	31
Case 2	7y11m	100.4 (-4.4)	101.1 (-5.3)	102.6 (-6.1)	4	4	6	N.A.			65		
Case 3	8y1m	96.7 (-5.6)	97.7 (-6.0)	104 (-8.9)	4	3	3	<0.1			N.A.		
Case 4	15y0m	137.0 (-4.9)	137 (-5.6)	137 (-5.7)	4	3	3	<0.5			N.A.		

### D. 考察

ライソソーム病に対する HST は、海外ではムコ多糖症 I 型 (Hurler 病) に対する報告が多くその有効性が示されているが、II 型に関しては症例数も低く、有効性に関しては疑問視されてきたが、わが国における調査で有効性が証明された。しかし、効果が出やすい部位と出にくい部位があり、骨や軟骨に関しては効果が望みにくいとされている。今回検討を行った MPS IV 型はケタラン硫酸の分解障害によっておこり、ケタラン硫酸は主に角膜と軟骨に存在するため、ムコ多糖症の中でも最も強い骨の変形を示す。知能は障害されない。

MPS IV 型は過去の報告でも治療効果は乏しいとされているが、今回も同様の結果となった。ただし、同胞例での移植例・非移植例といった比較などが行えておらず、自然経過との比較は困難であること、4 年経過後全例に頸髄圧迫症状を認めなかったこと、酵素活性等を長期に追跡可能であった 1 例については 10 年以上にわたり酵素活性が保たれていたことなどから、再検討の余地はあると思われる。学会非登録の移植例で一定の効果が見られたとの情報もあり、今後の検討が待たれる。

### E. 結論

今回の 5 症例における検討では、ムコ多糖症 IV

型における造血細胞移植の効果は乏しいと言わざるを得ない。しかし、4年経過後全例に頸髄圧迫症状を認めなかったことから、今後、観察期間の延長や症例を増やした再検討が望まれる。

#### F.健康危険情報

なし。

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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*. 2014 Feb 8. (Epub ahead of print)

#### H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし。

別紙 4

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
Okamoto Y, Nagatoshi Y, Kosaka Y, Kikuchi A, Kato S, Kigasawa H, Horikoshi Y, Oda M, Kaneda M, Mori T, <u>Mugishima H</u> , Tsuchida M, Taniguchi S, Kawano Y.	Prospective pharmacokinetic study of intravenous busulfan in hematopoietic stem cell transplantation in 25 children.	Pediatr Transplant	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2014

## 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

研究分担者 八幡 崇<sup>1)</sup>

研究協力者 高倉 広充<sup>2)</sup>, 高張 洋子<sup>3)</sup>, 伊東 良子<sup>3)</sup>, 瀧澤 俊也<sup>4)</sup>

1) 東海大学医学部再生医療科学 准教授, 2) 同小児科学 助教, 3) 同教育・研究支援センター,  
4) 同神経内科学 教授

### 研究要旨

新生児仮死による低酸素性虚血性脳症は、意識障害、筋緊張低下、痙攣などの症状を呈する脳障害であり、重症の場合は死亡あるいは重度の障害を残す重篤な疾患である。近年、米国において先天性代謝異常症に対する造血細胞移植の細胞源である臍帯血を移植することにより、著名な治療効果を発揮することが報告された。昨年度我々は、本邦での低酸素脳症に対する臍帯血移植の適応を目指して、低酸素脳症の病態の再現と治療効果の評価に適したモデル動物の作製に取り組み、新生仔マウスの頸動脈結紮と低酸素環境下での短期間飼育によって、低酸素脳症を呈するモデルマウスを確立させた。今年度は、そのモデルマウスにヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植し、その生着等を評価した。

### A. 研究目的

新生児期低酸素性虚血性脳症による脳神経系障害のモデルマウスを作製し、臍帯血を移植することによる先天代謝異常症に対する治療効果を検討するために、マウス脳内におけるヒト造血細胞の生着を確認する。

### B. 研究方法

新生仔マウス（出産7日目）の右側総頸動脈を深麻酔下で結紮後、低酸素環境下（8% O<sub>2</sub>）に90分間おくことにより、低酸素脳症のモデルマウスを作製した。処置後7日目にマウスの頭皮を切開し、臍帯血より分離したCD34陽性細胞にGFPを導入後、開頭せずに頭蓋骨上から30G穿刺針で局所投与した。移植後、経時的に脳組織を採材し、免疫組織学的手法により、ヒト細胞の生着を検討した。

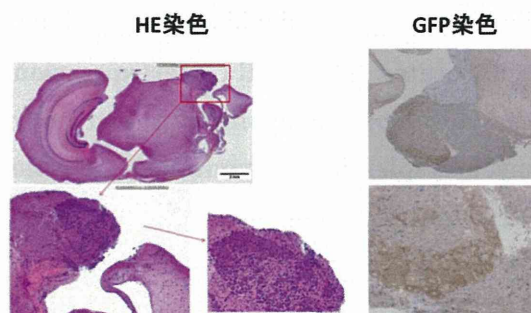
### （倫理面への配慮）

本研究で使用した臍帯血は東海大学医の倫理委員会の承認のもと、提供者の同意が得られたものを非連結匿名化したものを使用した。また、動物実験は東海大学実験動物委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

低酸素脳症のモデルマウスに臍帯血を移植後1週間と4週間目のマウス脳を回収し、組織切片をHEあるいは抗GFP抗体で染色して観察したところ、脳虚血による損傷部位にGFP陽性のヒト細胞の集積が観察された。

### 移植後1週間 脳組織



### D. 考察

移植した臍帯血由来細胞の脳損傷部位への集積が確認されたことから、臍帯血が虚血性脳損傷の再生に寄与している可能性が示唆された。

### E. 結論

本年度研究計画の遂行により、低酸素性虚血性脳症のモデルマウスの損傷脳組織にヒト臍帯血由来細胞が生着することが確認された。今後、損傷部位への直接投与ではなく、経静脈的に移植を行い、末梢循環血を介した脳障害の修復が可能か否かについて検討を行いたい。

### F.健康危険情報

該当しない。

### G.研究発表

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

#### 1. 論文発表

1. Ibrahim AA, Yahata T\*, Onizuka M, Dan T, Van Ypersele De Strihou C, Miyata T, Ando K. Inhibition of plasminogen activator inhibitor type-1 activity enhances rapid and sustainable hematopoietic regeneration. *Stem Cells*. 2013. doi:10.1002/stem.1577.
2. Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, Komori Y, Hozumi K, Chiba T, Yahata T, Nakai K, Inokuchi S. Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in aging-accelerated klotho knockout mice. *Shock*. 39(3):311-316, 2013.
3. Harada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, Yahata T, Matsushita H, Ando K, Sashida G, Iwama A, Kitamura T, Harada H. RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes. *Blood*, 121:3434-46, 2013.

## 2.学会発表

1. 八幡 崇、他 超免疫不全マウスを利用したヒト造血再生の解析、第47回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、2014年
2. 八幡 崇、他 ニッチ因子を標的とした新規造血促進薬の開発、第23回日本サイトメトリ学会総会、2013年

## H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

該当しない

## 別紙4

## 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
八幡 崇、 安藤 潔	ヒト造血幹細胞の老化とストレス反応	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉謙、小島勢二	Annual Review 血液 2013	中外医学社	東京都	2013年	20-28
八幡 崇	FOXO3A はオートファジーを介して造血幹細胞を維持する	高久史麿、飛内賢正、木崎昌弘、黒川峰夫、杉本耕一	血液内科	科学評論社	東京都	2013年	791-796

## 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
Ibrahim AA, <u>Yahata T</u> , Onizuka M, Dan T, Van Ypersele De Strihou C, Miyata T, Ando K.	Inhibition of plasminogen activator inhibitor type-1 activity enhances rapid and sustainable hematopoietic regeneration.	Stem Cells	In press		2014
Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, Komori Y, Hozumi K, Chiba T, <u>Yahata T</u> , Nakai K, Inokuchi S.	Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in aging-accelerated klotho knockout mice.	Shock	39 巻 3 号	311-316	2013
Harada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, <u>Yahata T</u> , Matsushita H, Ando K, Sashida G, Iwama A, Kitamura T, Harada H.	RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes.	Blood	121 巻	3434-3446	2013

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

ムコ多糖症 I 型に対する同種造血細胞移植

研究分担者 矢部 普正<sup>1)</sup>

研究協力者 矢部 みはる<sup>2)</sup>、高倉 広充<sup>3)</sup> 田淵 健<sup>4)</sup>

1) 東海大学再生医療科学 准教授, 2) 東海大学臨床検査学 准教授, 3) 東海大学小児科 助教,  
4) 都立駒込病院 医長

研究要旨

同種造血細胞移植を施行した 27 例のムコ多糖症 I 型の後方視的解析を行った。1999 年までに移植された 14 例中 9 例が生存、非血縁移植は 2 例のみ生存であったが、2000 年以降は臍帯血 2 例を含む 9 例の非血縁移植が生存中で、特に非血縁移植の成績向上が認められた。移植適応年齢とされてきた 2 歳未満の例は 4 例のみであったが、中枢神経症状が評価可能であった 2 歳を超えるハーラー病の 8 例中 5 例で中枢神経症状の改善を認めており、移植適応年齢は拡大すべきと考えられた。

A. 研究目的

欧米ではムコ多糖症 I 型 (MPS-I) は同種造血細胞移植 (HSCT) が標準治療とされており、2 歳未満で発達指数が 70 以上の例を適応としている。わが国では MPS-I の頻度が低いために、HSCT の成績や有効性のまとまった報告がなかった。わが国での MPS-I に対する同種造血細胞移植の現状と成績を解析し、移植適応の再検討を行った。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会一元化登録データでは欠損データが多いことや解析項目の不備があったため、二次調査を目的とした臨床研究計画書を作成し、研究責任者所属施設である東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得た後、日本造血細胞移植学会倫理委員会の承認を得て二次調査を施行した。これらのデータを結合した後に、後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関わる倫理指針に基づいて、連結可能匿名化されたデータを解析した。臨床研究についての倫理審査は東海大学、日本造血細胞移植学会へ申請し、承認を得た。

C. 研究結果

27 例の MPS-I 型の移植例が集計された。病型別では Hurler 病が 23 例、Hurler-Scheie 病が 4 例であった。男児 18 例、女児 9 例、2 歳未満の診断例は 17 例であった。1999 年までの移植例が 14 例、2000 年以降の移植例が 14 例であった。移植年齢が 2 歳未満であったのは 4 例にとどまり、2 歳台が 14 例、3 歳以上が 9 例であった。移植細胞ソースは骨髄が 19 例(血縁 9 例、非血縁 10 例)、臍帯血が 8 例(血縁 1 例、非血縁 7 例)であった。

20 例が生存、7 例が死亡し、死因は拒絶が 3 例、感染症が 2 例、急性 GVHD および呼吸不全がそれぞれ 1 例であった。1999 年までに移植された 14 例中 9 例が生存、非血縁移植は 2 例のみ生存であったが、2000 年以降は 14 例中 12 例が生存、9 例の非血縁移植が生存中であった。2000 年以降の骨髄移植は血縁、非血縁に関わらず 10 例全例が生存中であり、生着も安定した。

移植の効果判定では、全評価項目総得点で判定可能な 13 例中 7 例が改善、3 例が不変、3 例が悪化であった。中枢神経では評価可能な 14 例中改善が 5 例、不変 2 例、悪化が 7 例であったが、2 歳を超えるハーラー病の 8 例中 5 例で中枢神経症状の改善を認めた。消化器・呼吸器では評価可能



な 12 例中改善が 11 例、不変が 1 例であった。整形外科的には評価可能な 14 例中、改善 6 例、不変 4 例、悪化が 4 例であった。眼科的には評価可能な 14 例中改善 5 例、不変が 8 例、悪化が 1 例であった。循環器では評価可能な 14 例中、改善は 2 例にとどまり、不変が 8 例、悪化が 4 例であった。

#### D. 考察

中枢神経症状の改善が期待される MPS-I 型に対する HSCT において、その効果を左右する因子としては、患者の中枢神経病変が軽度であること、ドナーの酵素活性が良好（非保因者）であること、生着状態が良好（混合キメラがないか、軽度）であることが重要である。

従来より MPS-I 型の移植適応は 2 歳未満とされていたが、今回の解析で 2 歳を超えるハーラー病の 8 例中 5 例で中枢神経症状の改善を認めたことから、個々の症例の状態にもよるが、年齢による適応は拡大すべきであろう。

ドナーの酵素活性としては、保因者の可能性が低い非血縁ドナーが一般的に有利であるが、一方 GVHD などの合併症の重症化が懸念される。しかし、今回の解析では少なくとも 2000 年以降の骨髄移植は非血縁ドナーも含めて非常に安定しており、移植に伴うリスクがゼロになったとは言えないものの、リスクを殊更に強調すべき時期ではないと思われる。酵素補充療法では抗体産生が 8 例中 7 例に認められたという報告もあり、抗体産生例の一部はアナフィラキシーショックを来す例もあることから、中枢神経への効果がないことも併せて、両者の治療法を比較すべきであろう。今後は速やかな移植を可能にするために、非血縁臍帯血移植の成績向上に力を注がなくてはならない。

今回は生着状態の正確な評価が一般化する前の症例が中心であるために、キメラ状態を検討することは出来なかったが、最近の移植例は short-tandem repeat (STR)法でのほぼ 100%生

着が得られており、移植前処置については非血縁ドナーを含めてほぼ確立された感がある。

#### E. 結論

MPS-I 型の移植適応年齢は 2 歳未満から 2 歳 6 ヶ月あるいは 3 歳未満まで引き上げるべきである。非血縁ドナーを含めて骨髄移植の成績は安定したが、今後は非血縁臍帯血移植の成績向上が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

##### 1. 論文発表

1. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 2013 Dec 14. [Epub ahead of print]
2. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Dec 2. doi: 10.1002/pbc.24883. [Epub ahead of print]
3. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(12): 1690-1694, Sep 23. doi:pii: S1083-8791(13)00439-4.
4. Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M, Yabe M. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood.* 2013 Sep 13. [Epub ahead of print]
  5. Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K, Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, Yabe H, Kawa K, Kato K, Yasutomo K. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol.* 2013 Aug;98(2):223-30. doi: 10.1007/s12185-013-1391-z. Epub 2013 Jul 11.
  6. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1183-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.003. Epub 2013 May 12.
  7. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Sep;60(9):1513-9. doi: 10.1002/pbc.24524. Epub 2013 Mar 19.
2. 著書
    1. みんなに役立つ GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床 小児における GVHD 予防・治療 医薬ジャーナル社 2013 294-306 (共著)
  3. 総説
    1. 矢部普正 小児における GVHD 制御 血液フロンティア 2013 ; 23 : 57-64.
  4. 学会発表
    1. H Yabe, M Inoue, K Koh, K Kawa, K Kato, H Sakamaki, Y Atsuta the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan&#65306;A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2013, London, UK.
    2. 矢部普正、加藤俊一、小池隆志、大坪慶輔、清水崇史、森本 克、矢部みはる 拒絶に対する再移植を施行した非腫瘍性疾患の21例 第75回日本血液学会学術総会 2013年10月札幌
    3. 矢部普正、長澤正之、谷ヶ崎博、堀部敬三、長谷川大一郎、富澤大輔、菊田敦、長祐子、後藤裕明、矢部みはる、日本小児白血病/リンパ腫研究グループSCT委員会小児造血細胞

移植後早期合併症におけるリコンビナント  
トロンボモジュリンの有用性 第35回日本造  
血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢

#### H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

##### 1.特許取得

無し

##### 2.実用新案登録

無し

##### 3.その他

無し

別紙 4

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
矢部普正	小児における GVHD 予防・治療	豊嶋	みんなに役 立つ GVHD (移植片対 宿主病) の基 礎と臨床	医薬ジャー ナル社		2013	

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
Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S.	Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children.	Ann Hematol	Dec 14. [Epub ahead of print]		2013
Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A,	Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	Dec 2. doi: 10.1002/pbc.24883. [Epub ahead of print]		2013

Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K.					
Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K	Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	19(12)	1690-1694	2013
Hira A, <u>Yabe H</u> , Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M, Yabe M	Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients	Blood	122(18)	3206-9	2013
Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K, Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, <u>Yabe H</u> , Kawa K, Kato K, Yasutomo K.	Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan	Int J Hematol	98(2)	223-230	2013
Murata M, Nakasone H, Kanda J,	Clinical factors predicting the response of acute	Biol Blood Marrow Transplant.	19(8)	1183-9	2013

<p>Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, <u>Yabe H</u>, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R</p>	<p>graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation</p>				
<p>Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, <u>Yabe H</u>, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S</p>	<p>PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor</p>	<p>Pediatr Blood Cancer</p>	<p>60(9)</p>	<p>1513-9</p>	<p>2013</p>

## わが国における I-cell 病に対する造血細胞移植成績

研究分担者 渡邊 順子<sup>1)</sup>

研究協力者 芳野 信<sup>1) 2)</sup>, 加藤 俊一<sup>3)</sup>

- 1) 久留米大学小児科 講師, 2) 久留米大学 高次脳疾患研究所分子遺伝・再生医療部門 教授  
3) 東海大学 教授

### 研究要旨

1983年から2000年にかけて、我が国ではI-cell病5症例に対して造血細胞移植が行われた。1例に生着不全、1例に二次生着不全を認めた。5症例全症例ともに調査時には死亡していたが、最長生存例は移植後19年とI-cell病の自然歴に比較して、長期の生存が得られた。I-cell病に対する造血細胞移植の最近の報告がなかったために、造血細胞移植が症状の改善に及ぼす効果については結論付けることはできなかったものの、QOLの改善および延命につながる可能性が示唆された。

### A.研究目的

I-cell病（ムコリピドーシスII型）は、ライソゾーム酵素上のマンノース6リン酸認識マーカー合成の第一段階に関する酵素、N-アセチルグルコサミン-1-フォスフォトランスフェラーゼ欠損する疾患である。複数のライソゾーム酵素の機能障害をきたす。現時点で本性に対する有効な薬物療法は確認されていない。国内では1985年以来、本症に対して造血細胞移植が実施されており、これらの症例に対して治療効果の評価を行うために、網羅的な二次調査を実施した。

### B.研究方法

日本造血細胞移植学会に蓄積されたデータ（TRUMP）、および日本小児血液・がん学会造血細胞移植委員会が管理する小児造血幹細胞移植登録データをもとに先天性代謝異常症として行われた小児造血幹細胞移植登録データから抽出した、造血細胞移植を行われたI-cell病を対象とした。日本造血細胞移植学会一元管理委員会に日本国内で2010年までに実施され、TRUMPに先天性代謝異常症として登録されたデータを、解析および疾患詳細事項の二次調査目的にて、利用申請し承認を受けた。

### C.研究結果

#### 【対象】

1. 症例数:初回移植5例
2. 移植年:1983年-2000年
3. ドナー:血縁3例（同胞2、父1）、非血縁2例
4. 診断時年齢:1ヶ月-8歳3ヶ月（中央値4ヶ月）
5. 移植時年齢:8ヶ月-8歳6ヶ月（中央値1歳1ヶ月）
6. 診断から移植までの期間:2ヶ月-1年4ヶ月（中央値4ヶ月）
7. 移植後生存期間:7ヶ月-19年（中央値5年3ヶ月）

#### 【移植の条件および移植後の経過】

症例は生年月日の古いものから順番に並べた。5症例は全て1980年台から2000年までに行われ

症例	診断時年齢	移植時年齢	移植細胞	ドナー種類	移植後生存期間	死因
1	8.3y	8.6y	BMT	血縁	0.7y	拒絶・生着不全
2	0.4y	0.8y	BMT	血縁	5.3y	肺炎
3	0.9y	1.1y	BMT	血縁	19y	原疾患増悪
4	0.1y	1.5y	BMT	非血縁	8.2y	原疾患増悪 二次生着不全
5	0.4y	0.11y	CBST	非血縁	1.0y	出血・ARDS

ており、それ以降現在までの約15年間には1例も造血細胞移植は行われていなかった。2010年末の段階では全例死亡しており、生着不全、拒絶を合併した症例が2例認められた。残りの3症例は肺

炎、または原疾患の増悪が死因となっていた。最長期の生存例である症例3の最終的な死因はARDSであり、肺病変はI-cell病の生命予後に関わる重要な要因の可能性はある。

症例2のみDQの評価がなされていたが、移植1年後(1歳4か月時)のDQが43、さらに1年半後の(3歳時)のDQが7であった。

#### D. 考察

5症例と症例数が少なく、造血細胞移植が行われたのが15年以上前の症例ばかりで、二次調査の結果で詳細な症状改善の評価を行うことはできなかった。造血細胞移植の結果、移植後生存期間が最長19年、中央値で5年3ヶ月得られており、自然歴の経過よりも生命予後が改善されると考えられ、有効な治療法がないI-cell病については症状の進行を遅らせるという意味で、治療法を選択肢と成りうると思う。

#### E. 結論

造血細胞移植は、I-cell病に対する有効な治療法がない現状においては、QOLの改善と延命に有効と考える。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

##### 1. 論文発表

1. Ihara K, Yoshino M, Watanabe Y, et al. : Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: a previously unrecognized complication. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):e327-30.
2. Okano Y, Yoshino M, Watanabe Y, et al. : Fatigue and quality of life in citrin

deficiency during adaptation and compensation stage. *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):9-13.

3. Hara M, Matsuishi T, Yoshino M, et al. : An adult patient with mucopolipidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism. *Brain Dev*. 2013 May;35(5):462-5.

#### 2. 学会発表

1. 古賀木綿子、原田なをみ、松石豊次郎、猪口隆洋、芳野 信、松石豊次郎、渡邊順子. オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症(OTCD)のat risk新生児における迅速診断の有用性 第473回日本小児科学会福岡地方会 2013.2.9(福岡市)
2. Yano S, Miyake N, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Goto Y, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N: Mitochondrial ubiquinol-cytochrome c reductase core protein II defects may affect multiple metabolic pathways. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2013.9.3-9.6 (Barcelona)
3. Yoshino M, Harada N, Watanabe Y, Soejima M, Koda Y, Okano Y, Nakamura H, Yorifuji T: Intragenic deletion in ornithine transcarbamylase gene associated with nonhomologous recombination between an AluSx and MER68 repetitive sequences. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2013.9.3-9.6 (Barcelona)
4. Watanabe Y, Seki Y, Yanagi T, Mizuochi T, Iwamoto J, Yoshino M, Inokuchi T, Yano S, Watanabe S, Yoshiura K, Matsuishi T: An infantile case of hepatomegaly, lactic acidosis, hypoglycemia, ketosis, and hyperlipidemia of unknown etiology.



- Annual Symposium of the American Society of Human Genetics 2013.10.22-26 (Boston)
5. Yoshino M, Harada N, Watanabe Y, Koda Y, Okano Y, Nakamura H, Yorifuji T. : Application of SNP-based haplotype analysis to prenatal monitoring in a pregnancy at risk for ornithine transcarbamylase deficiency. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 (Urayasu, Chiba)
  6. Harada N, Yoshida M, Watanabe Y, Soejima M, Koda Y, Okano Y, Nakamura H, Yorifuji T. : Intragenic deletion in OTC gene associated with nonhomologous recombination between an AluSx and MER68 repetitive sequences. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 (Urayasu, Chiba)
  7. Watanabe Y, Seki Y, Yanagi T, Mizuochi T, Takeuchi T, Iwamoto J, Yoshino M, Watanabe S, Inokuchi T, Yano S, Yoshiura K, Matsuishi T. : An infantile case of hepatomegaly, lactic acidosis, hypoglycemia, ketosis, and hyperlipidemia of unknown etiology. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 (Chiba)
  8. Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiaki S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. : Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 (Urayasu, Chiba)
  9. 弓削康太郎、芳野 信、渡邊順子 : ゴーシェ病 III 型に対するムコソルバン療法導入の試み 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業班会議 2013.9.26 (東京)

#### H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- 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

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

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

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～

研究協力者 水田 耕一 自治医科大学 移植外科 准教授

**研究要旨**

尿素サイクル異常症は治療が遅れると患者死亡や知的発達障害など重度の後遺症を残す可能性のある重篤な疾患である。本研究は、尿素サイクル異常症に対する肝移植のガイドラインを作成することを目的とした。2012年8月から2013年2月にかけて尿素サイクル異常症（OTCD/CPDS）肝移植実施施設へのアンケート調査を施行した。OTCD39例、CPDS9例の解析では、肝移植後の生存率が、OTCDが94.8%、CPDSが100%といずれも良好であった。新生児発症の重症UCDであるCPDSやOTCD男児例は、肝内の酵素活性が極めて低く、またこれら疾患は肝移植によって代謝がほぼ是正される疾患であるため、肝移植の絶対的適応と考えられ、適切な時期に肝移植を行うべきである。遅発型のOTCDでは、内科的に高アンモニア血症のコントロールが不良になってくれば移植を考慮するが、移植適応が新生児型より明確ではなく、より客観的な指標が必要である。新生児発症型、遅発型いずれも、適切なタイミングで肝移植を行うことが重要であり、そのためにも本疾患における治療のガイドラインの作成が必要である。

キーワード：小児／肝移植／OTCD／CPDS

**A. 研究目的**

尿素サイクル異常症（Urea cycle disorder: UCD）の治療成績は、高アンモニア血症に対する透析治療、薬物療法の開発、肝移植の導入などにより、徐々に改善してきているが、治療が遅れると、患者死亡や知的発達障害など重度の後遺症を残す可能性のある疾患である。

本研究では、尿素サイクル異常症（OTCD/CPDS）に対する本邦での肝移植について、予後検討を含めた実態調査を行い、その結果と既存報告より、尿素サイクル異常

症に対する肝移植のガイドラインを作成することを目的とした。

**B. 研究方法**

2012年8月14日に一次調査発送、2013年2月14日に二次調査発送。対象194名、回収率100%であった。対象は、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症（OTCD）は39例（男13、女26）、カルバミルリン酸合成酵素欠損症（CPDS）は9例（男2、女7）であった。

本邦での肝移植報告は、日本肝移植研究会からの肝移植症例登録報告（移植、第47巻、

416, 2012年)を参照した。

(倫理面への配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

### C. 研究結果

OTCDに対する解析結果を示す。

症例 39 (男 13、女26)

家族歴 14家族

発症月例  $3.5 \pm 3.8$ 月(3d~11m)

診断時月例  $3.6 \pm 3.7$ 月(7d~11m)

診断 アミノ酸分析39、肝生検酵素活性7、  
遺伝子21

移植前蛋白  $1.02 \pm 0.52$ g/kg/day

移植時年齢  $4.7 \pm 4.8$ 歳

肝移植スコア  $17.4 \pm 8.4$

ドナー 母14、父24、祖母1

移植後合併症 EBV4, CMV9, ACR14,

死亡 2 交通事故1、血球貪食症候群1

CPSDに対する解析結果を示す。

症例 9 (男2、女7)

発症時月例 0

診断 アミノ酸分析9、遺伝子6、肝生検酵素  
活性1

家族歴 2

蛋白  $1.1 \pm 0.6$ g/kg/day

肝移植スコア  $20 \pm 9.3$

移植時月例  $10 \pm 8.1$ m

ドナー 父3、母6

移植後合併症 EBV5, CMV1, ACR 1

全例生存

### D. 考察

尿素サイクル異常症(Urea cycle disorder: UCD)は、尿素合成経路の代謝系に先天的な異常があり、高アンモニア血症の症状などで発症する一群の疾患である。重症例では、生

後数日以内の新生児期に著明な高アンモニア血症を発症し、意識障害、呼吸不全、低体温、筋緊張低下などの多彩で重篤な症状を呈する。UCDにはCPSD、OTCD、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症(シトルリン血症I型)、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症(アルギニノコハク酸尿症)、アルギナーゼ欠損症(アルギニン血症)、および、N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症(NAGSD)などが含まれる。

今回の解析結果では、CPSDの肝移植後生存率は100%、OTCDは95%と予後良好であった。OTCDの死亡例2例の死因は1例が術後の血球貪食症候群、1例は交通事故によるものであり、原疾患とは直接関係のない合併症であった。

代謝異常症に対する肝移植は、ウィルソン病のように肝不全や肝硬変に対する治療目的に行われる場合と、欠損酵素を補充する目的で行われる肝移植の場合がある。OTCDやCPSDは、疾患が肝臓に限局した代謝異常症に分類されるため、肝移植で代謝がほぼ完全に是正され、移植後は高アンモニア血症に対する治療薬も不要となる。

術後合併症では、OTCDでのCMV感染症の頻度が高い傾向にあった。OTCDは、術前の蛋白制限により低IgG血症を来している症例が多いため、胆道閉鎖症に比べると術後ウイルス感染症、特にCMV感染症の発症に注意する必要がある。

新生児発症の重症UCDであるCPSDやOTCD男児例は、肝内の酵素活性が極めて低く、肝移植の絶対的適応と考えられ、適切な時期に肝移植を行うべきである。手術手技や周術期管理の安全性から考えると、体重6~8kg(月齢10~12ヶ月)での待機手術が理想的な時期と判断される。

遅発型のOTCD(主に女性)では、内科的に高アンモニア血症のコントロールが不良にな