

ウイルスベクター経静脈投与による全身投与もムコ多糖症Ⅰ型、Ⅶ型で検討しており、両タイプにおいて中枢神経系への導入、寿命延長などいずれにおいても高い効果が得られている。今回の結果は新生児でなく若年成体でもこれらに匹敵する効果が得られることが判明し、更に生化学的な分析、行動分析からも効果が裏付けられており、ヒトへの臨床応用実現の可能性が高い方法と考えられる。

#### E. 結論

ヒトの乳幼児のモデルと考えられるマウス若年成体を対象として高い効果を示したことから、*exo vivo gene therapy* は今後ムコ多糖症Ⅱ型の根本治療法の重要な選択肢の一つとな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

(詳細は分担研究報告書参照)

##### 2. 学会発表

(詳細は分担研究報告書参照)

#### 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

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  
総合研究報告書

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とガイドライン

研究分担者 酒井 規夫<sup>1)</sup>

研究協力者 矢部 普正<sup>2)</sup>， 麦島 秀雄<sup>3)</sup>

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 准教授，
- 2) 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 准教授，
- 3) 日本大学医学部小児科学系小児科学 教授

**研究要旨**

わが国における先天代謝異常疾患に対する造血移植の成績に関する調査から、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病に関する成績のまとめを行ない、ガイドラインの策定を行なった。異染性白質ジストロフィーは後期乳児型／若年型とも **developmental** のレベル、クラッペ病の乳児型は標準治療、若年型は症例により適応判断の分類が適当と考えられる。

**A.研究目的**

先天代謝異常疾患のうち、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の適応について、わが国における成績調査結果から適応に関するガイドラインを策定することを目的とする。

**B.研究方法**

わが国における異染性白質ジストロフィー、クラッペ病における造血移植成績のまとめを行ない、海外における報告を参考にした上で、現状におけるガイドラインを検討した。

**C.研究結果**

異染性白質ジストロフィーの国内症例の経験は12例であり、後期乳児型7例、若年型2例、3例は病型不明であり、後期乳児型への移植効果は慎重な対応が望ましいと考えられ、**developmental** のレベルと考えられた。若年型は2例であり、1例は合併症による死亡例で1例の成績のデータが少ないためはっきりとした評価は困難であり、**developmental** のレベルとした。

クラッペ病においては海外で標準治療とされる乳児型は国内ではまだ2例であるが、1例においては明らかに自然歴より改善しており、標準治療との判断をした。若年型は3例でありいずれも良好な経過をしているが、症例は少なく症例により適応判断のレベルとした。

**D.考察**

先天性代謝疾患は頻度も少なく、実際に造血細胞移植に至った症例は限られている。**ALD** とは異なりこの症例の少なさが、適応判断についても評価が困難な理由である。また同じ病型であっても、診断時期が異なり移植時期がずれている場合にはその有効性の判断は困難である。本来ガイドラインは、疾患種類、病型、病期によって決められるべきであるが、希少疾患においてその判断を行なうことは困難であり、現実ななかでの判断をするしかできないのが現状である。また今後新生児マススクリーニングなどで診断時期が早くなる等の状況の出現により、このガイドラインは改訂がなされるべきと思われる。

**E.結論**

現状における、わが国における異染性白質ジス

トロフィー、クラッベ病に対する造血移植の適応に関するガイドラインを策定した。

## F.健康危険情報

なし。

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Akagi M, Mohri I, Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Sakai N, Ozono K, Taniike M., Clinicogenetical features of a Japanese patient with giant axonal neuropathy., *Brain Dev.* 34(2):156-62, 2012
- 2) Otomo T, Hossain MA, Ozono K, Sakai N., Genistein reduces heparan sulfate accumulation in human mucopolysaccharidosis II skin fibroblasts., *Mol Genet Metab.* 105(2):266-9, 2012
- 3) Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, Michigami T., Vinculin functions as regulator of chondrogenesis., *J Biol Chem.* 287(19):15760-75, 2012
- 4) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S., Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan., *Mol Genet Metab.* 107(3):513-20, 2012
- 5) Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Kubota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, Sakai N, Michigami T, Ozono K., An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene., *PLoS One.* 7(8):e42180, 2012
- 6) Lee T, Takeshima Y, Okizuka Y, Hamahira K, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Sakai N, Matsuo M, Iijima K., A Japanese child with geleophysic dysplasia caused by a novel mutation of FBN1. *Gene.* 512(2):456-9, 2012
- 7) Hara M, Inokuchi T, Taniwaki T, Otomo T, Sakai N, Matsuishi T, Yoshino M., An adult patient with mucopolysaccharidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism., *Brain Dev.* 35(5):462-5, 2013
- 8) Tokushige SI, Sonoo T, Maekawa R, Shirota Y, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Hossain MA, Sakai N, Shiio Y., Isolated pyramidal tract impairment in the central nervous system of adult-onset Krabbe disease with novel mutations in the GALC gene., *Brain Dev.* 35(6):579-81, 2013
- 9) Chang B, Gorbea C, Lezin G, Li L, Shan L, Sakai N, Kogaki S, Otomo T, Okinaga T, Hamaoka A, Yu X, Hata Y, Nishida N, Yost HJ, Bowles NE, Brunelli L, Ichida F., 14-3-3ε Gene variants in a Japanese patient with left ventricular noncompaction and hypoplasia of the corpus callosum., *Gene.* 515(1):173-80, 2013
- 10) Kardas F, Uzak AS, Hossain A, Sakai N, Canpolat M, Yikilmaz A., A novel homozygous GALC mutation: Very early onset and rapidly progressive Krabbe disease., *Gene.* 517(1):125-7, 2013
- 11) Eto K, Sakai N, Shimada S, Shioda M, Ishigaki K, Hamada Y, Shinpo M, Azuma J, Tominaga K, Shimojima K, Ozono K, Osawa M, Yamamoto T., Microdeletions of 3p21.31 characterized by developmental delay, distinctive features, elevated serum creatine kinase levels, and white matter involvement., *Am J Med Genet A.* 2013 Dec;161(12):3049-56.
- 12) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant

in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., *Gene*. 2013 Nov 16. doi:p11: S0378-1119(13)01515-1. 10.1016/j.gene.2013.11.003.

## 2.学会発表

- 1) Michiko Shinpo, Sayaka Nakano, Yusuke Hamada, Hossain Mohammad Arif, Norio Sakai, Clinical course of four Niemann-Pick type C patients and initiation of miglustat therapy, 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders, 2012.10
- 2) Yusuke Hamada, Michiko Shinpo, Mohammad Arif Hossain, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Observation of lysosomes in lysosomal storage disorders with superresolution structured illumination microscopy, 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders, 2012.10
- 3) MOHAMMAD ARIF HOSSAIN, Takanobu Otomo, Yusuke Hamada, Michiko Shinpo, Motohiro Akagi, Keiichi Ozono, Norio Sakai, The late-onset mutant protein of GALC shows effective processing, 第54回日本先天代謝異常学会、2012.11
- 4) 新寶理子、GM2 ガングリオシドーシス～当科での診断症例の検討～、第54回日本先天代謝異常学会、2012.11
- 5) 濱田悠介、The efficacy of sodium pyruvate therapy and breath gas test for PDH E1-alpha deficiency、第54回日本先天代謝異常学会、2012.11
- 6) 酒井規夫、造血幹細胞移植(代謝専門医の立場から)、第1回 先天代謝異常症患者会フォーラム、2012.8
- 7) 米衛ちひろ、豊島光雄、濱田悠介、酒井規夫、河野嘉文. 進行性骨溶解を認めたセラミダ一ゼ欠損症の一例. 第54回日本小児神経学会総会 札幌 2012.05
- 8) 中野さやか、新寶理子、東 純史、濱田悠介、岩谷祥子、富永康仁、木村志保子、下野九理子、沖永剛志、酒井規夫、永井利三郎、大菌恵一、**Cataplexy が診断の契機となった Niemann-Pick 病 C 型の 2 症例**、第54回日本小児神経学会総会 札幌 2012.05
- 9) 酒井規夫、**ファブリー病と遺伝カウンセリング・遺伝カウンセリングとライフプラン**、日本遺伝カウンセリング学会、2012.5
- 10) 酒井規夫、**神経遺伝病治療戦略セミナー、ニーマン・ピック病 C 型の診断と治療**、第55回日本小児神経学会学術集会、2013.5
- 11) Norio Sakai, **Potential effects and obstacles for NBS of metabolic leukodystrophy, including adrenoleukodystrophy, Krabbe and metachromatic leukodystrophy**, Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 2013.5
- 12) 新寶理子、青天目 信、近藤 秀仁、Mohammad Arif Hossain、濱田 悠介、酒井規夫、大菌 恵一、**当科で診断した GM2 ガングリオシドーシス症例の検討**、第9回近畿先天代謝異常研究会、2013.6
- 13) Mohammad Arif Hossain, Michiko Shinpo, Keiichi Ozono, Norio Sakai, **Molecular and biochemical diagnosis for three Japanese patients of galactosialidosis**, 第9回近畿先天代謝異常研究会、2013.6
- 14) 佐藤友紀、金川武司、酒井規夫、望月秀樹、大阪大学医学部附属病院における羊水染色体検査の現状報告、第37回日本遺伝カウンセリング学会、2013.6

- 1 5) 酒井規夫、ファブリー病の診療；今患者がもとめるもの、神奈川酵素補充療法研究会、2013.7
- 1 6) 酒井規夫、ムコ多糖症と遺伝カウンセリング、第1回ムコ多糖症フォーラム、2013.7
- 1 7) Hossain MA<sup>1</sup>, Higaki K<sup>2</sup>, Nanba E<sup>2</sup>, Suzuki Y<sup>3</sup>, Ozono K<sup>1</sup>, Sakai N、CHAPERONE THERAPY FOR KRABBE DISEASE; JAPANESE LATE-ONSET MUTATIONS CAN BE TREATED EFFECTIVELY BY NOEV、ICIMD2013.9
- 1 8) Hidehito Kondo<sup>1</sup>, Michiko Shinpo<sup>1</sup>, Mohammad Arif Hossain<sup>1</sup>, Yusuke Hamada<sup>1</sup>, Norio Sakai<sup>1</sup>, Yoshihiro Asano<sup>2</sup>, Takeshi Masaki<sup>2</sup>, Tadayasu Togawa<sup>3</sup>, Keichi Ozono, A case report of Fabry disease with chronic heart failure treated with amiodarone, ACIMD2013.11
- 1 9) Mohammad Arif Hossain<sup>1</sup>, Katsumi Higaki<sup>2</sup>, Eiji Nanba<sup>2</sup>, Yoshiyuki Suzuki<sup>3</sup>, Keiichi Ozono<sup>1</sup>, Norio Sakai<sup>1</sup>, NOEV treatment option for Japanese Krabbe disease, ACIMD2013.11
- 2 0) Mohammad Arif Hossain<sup>1</sup>, Michiko Shinpo<sup>1</sup>, Katsumi Higaki<sup>2</sup>, Eiji Nanba<sup>2</sup>, Yoshiyuki Suzuki<sup>3</sup>, Keiichi Ozono<sup>1</sup>, Norio Sakai<sup>1</sup>, NOEV can stabilize  $\beta$ -galactosidase in galactosialidosis patients' skin fibroblasts effectively and cause normalization of its activity, ACIMD2013.11
- 2 1) Michiko Shinpo, Sayaka Nakano, Yusuke Hamada, Kouji Tominaga, Shin Nabatame, Takeshi Okinaga, Yoshiko Hashii, Norio Sakai, Keichi Ozono, Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for three patients with metachromatic leukodystrophy , ACIMD2013.11
- 2 2) Yusuke Hamada<sup>1</sup>, Hidehito Kondo<sup>1</sup>, Michiko Shinpo<sup>1</sup>, Yoshiro Wada<sup>2</sup>, Norio Sakai<sup>1</sup>, Yutaka Sumida<sup>2</sup>, Kiichi Ozono<sup>1</sup>, Different clinical course of propionic acidemia in two siblings, ACIMD2013.11
- 2 3) Motohiro Akagi<sup>1, 2</sup>, Mohammad Arif Hossain<sup>1</sup>, Keiichi Ozono<sup>1</sup>, Norio Sakai<sup>1</sup>, Yoshinori Okumura<sup>3</sup>, Clinicogenetical features of a Japanese patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood ( SENDA ), ACIMD2013.11
- 2 4) N. Sakai<sup>1</sup>, X.F. Gu<sup>2</sup>, H. Ida<sup>3</sup> on behalf of the EDGE investigators, O. Kawaguchi<sup>4</sup>, Y. Xue<sup>5</sup>, A phase 3 study evaluating once versus twice daily dosing of eliglustat in patients with Gaucher disease type 1 (GD1): Interim results from the lead in period, ACIMD2013.11
- 2 5) Akemi Tanaka<sup>1</sup>, Takashi Hamazaki<sup>1</sup>, Motomichi Kosuga<sup>2</sup>, Torayuki Okuyama<sup>2</sup>, Yasuyuki Suzuki<sup>3</sup>, Norio Sakai<sup>4</sup>, Tomo Sawada<sup>1</sup>, Hiromasa Yabe<sup>5</sup>, Mika Ishige<sup>6</sup>, Hideo Mugishima<sup>6</sup>, Shunichi Kato<sup>5</sup>, Efficacy of hematopoietic stem cell transplantation versus enzyme replacement therapy on intelligence in the patients with Mucopolysaccharidosis type II, ACIMD2013.11
- Mohammad Arif Hossain, Chaperone therapy for Krabbe disease; Japanese late-onset mutations can be treated effectively by NOEV、第2回者シャペロン療法研究会、2013.12

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
Akagi M, Mohri I, Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, <u>Sakai N</u> , Ozono K, Taniike M.	Clinicogenetical features of a Japanese patient with giant axonal neuropathy.	<b>Brain Dev.</b>	34(2)	156-62	2012
Otomo T, Hossain MA, Ozono K, <u>Sakai N</u> .	Genistein reduces heparan sulfate accumulation in human mucopolidosis II skin fibroblasts	<b>Mol Genet Metab.</b>	105(2)	266-9	2012
Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, <u>Sakai N</u> , Ozono K, Michigami T.	Vinculin functions as regulator of chondrogenesis	<b>J Biol Chem.</b>	287(19)	15760-75	2012
Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, <u>Sakai N</u> , Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S.	Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan.	<b>Mol Genet Metab.</b>	107(3)	513-20	2012
Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Kubota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, <u>Sakai N</u> , Michigami T,	An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene.	<b>PLoS One.</b>	7(8)	e42180	2012

Ozono K.					
Lee T, Takeshima Y, Okizuka Y, Hamahira K, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, <u>Sakai N</u> , Matsuo M, Iijima K	A Japanese child with geleophysic dysplasia caused by a novel mutation of FBN1	<i>Gene</i>	512(2)	456-9	2012
Hara M, Inokuchi T, Taniwaki T, Otomo T, <u>Sakai N</u> , Matsuishi T, Yoshino M.	An adult patient with mucopolidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism.	<i>Brain Dev.</i>	35(5)	462-5	2013
Tokushige SI, Sonoo T, Maekawa R, Shirota Y, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Hossain MA, Sakai N, Shio Y.	Isolated pyramidal tract impairment in the central nervous system of adult-onset Krabbe disease with novel mutations in the GALC gene.	<i>Brain Dev.</i>	35(6)	579-81	2013
Chang B, Gorbea C, Lezin G, Li L, Shan L, <u>Sakai N</u> , Kogaki S, Otomo T, Okinaga T, Hamaoka A, Yu X, Hata Y, Nishida N, Yost HJ, Bowles NE, Brunelli L, Ichida F	14-3-3ε Gene variants in a Japanese patient with left ventricular noncompaction and hypoplasia of the corpus callosum.	<i>Gene.</i>	515(1)	173-80	2013
Kardas F, Uzak AS, Hossain A, <u>Sakai N</u> , Canpolat M, Yikilmaz A.	A novel homozygous GALC mutation: Very early onset and rapidly progressive Krabbe disease.	<i>Gene.</i>	517(1)	125-7	2013
Eto K, <u>Sakai N</u> , Shimada S, Shioda M, Ishigaki K, Hamada Y, Shinpo M, Azuma J, Tominaga K, Shimojima K, Ozono K, Osawa M, Yamamoto T.	Microdeletions of 3p21.31 characterized by developmental delay, distinctive features, elevated serum creatine kinase levels, and white matter involvement.	<i>Am J Med Genet A</i>	161(12)	3049-56	2014
Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, <u>Sakai N</u> .	Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form.,	<i>Gene.</i>	534(2)	144-54	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  
総合研究報告書

Wilson 病に対する小児肝移植成績とガイドライン

研究分担者 新開 真人<sup>1)</sup>、

研究協力者 笠原 群生<sup>2)</sup>、猪股 裕紀洋<sup>3)</sup>、上本 伸二<sup>4)</sup>、加藤 俊一<sup>5)</sup>、梅下 浩司<sup>6)</sup>、水田 耕一<sup>7)</sup>、八木 孝仁<sup>8)</sup>、田口 智章<sup>9)</sup>、林田 真<sup>9)</sup>、吉澤 淳<sup>4)</sup>、三淵 浩<sup>10)</sup>

1) 神奈川県立こども医療センター 外科 部長, 2) 国立成育医療研究センター 臓器移植センター センター長, 3) 熊本大学医学部 小児外科・移植外科 教授, 4) 京都大学医学部 外科 (肝胆膵・移植外科) 教授, 5) 東海大学医学部 教授, 6) 大阪大学医学部 消化器外科 教授, 7) 自治医科大学 移植外科 准教授, 8) 岡山大学医学部 消化器外科 教授, 9) 九州大学医学部 小児外科 助教, 10) 熊本大学医学部 小児科 特任教授

研究要旨

Wilson 病に対する小児肝移植の適応と治療成績について全国調査結果および文献検索により検討した。Wilson 病の特に肝障害型（肝硬変、劇症肝不全）に対する小児生体肝移植成績は長期にわたって良好であった。これはキャリアがドナーとなりうる生体肝移植でも同様であった。内科的治療の進歩により移植対象症例は限られてきているが、治療不応の場合にはタイミングをのさず移植チームと連携すべきである。

A. 研究目的

Wilson 病は余剰な銅を胆汁排泄する酵素の機能が障害されることにより肝並びに全身の銅蓄積がおり、さまざまな臓器障害を起こす先天性代謝異常である。キレート剤や亜鉛製剤などを用いた内科的治療が有効ではあるが、不可逆的な肝硬変や劇症肝不全を惹起した例では肝移植がおこなわれる。本研究は本邦における Wilson 病に対する小児肝移植治療の実態調査の結果および文献検索により Wilson 病に対する肝移植の適応や効果、その限界について検討し、今後の治療指針の一助とするものである。

B. 研究方法

詳細は平成 25 年度研究報告に述べたが、1992 年から 2011 年末までに登録された国内肝移植症例のうち 18 歳未満の移植症例数は 2282 例のうち原疾患が Wilson 病である 59 例を検討対象とし、その実態調査を行った。文献検索はデータベースとして PubMed を用いて検索した。検索式は Wilson disease または Wilson's disease AND

liver transplantation AND children とした。文献発表時期は 2000 年から 2013 年 10 月までとし、英語以外の言語の文献を削除、総説などを追加し、計 41 編について検討した。稀少疾患であるため、多くの文献は後方視的な非ランダム化比較試験ないし症例報告であった。

(倫理面への配慮)

データには個人情報に含まれず、各移植実施施設において連結可能匿名化をおこなった。研究内容・方法については国立成育医療研究センター等倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果および考察

1) 移植適応

Sternlieb が提示した 3 つのグループ：①劇症肝不全症例、②2~3 か月間にわたる薬物治療に不応な重症非代償性肝不全（肝硬変）症例、③内科治療中断後の重症/進行性の肝不全（+溶血性貧血）が基本的な移植適応である。あきらかな非代償性肝硬変に対しても積極的なキレート剤と亜鉛による治療の有効性が報告されており、これが第一選択となる。そして内科治療が奏効しない場

合あるいは副作用により治療継続ができない場合に、肝移植の適応となる。薬物治療による肝障害の回復には治療開始後数週間以上かかるため、肝障害が悪化した際にはタイミングを失わずに肝移植に移行できるように移植施設と連携しておく必要がある。

脳症を併発した劇症肝不全の場合には緊急の肝移植が適応となるので、迅速に移植チームに連絡をとる必要がある。脳症を伴わない急性肝不全重症型に対する肝移植の適応は **Wilson Disease Outcome Score** として新旧の判定基準が報告されており、新しい **Wilson Index** ではスコア 11 以上が移植適応となっている。しかしスコアのみでは判断が難しい場合も少なくない<sup>24</sup>。溶血性貧血の合併により総ビリルビン濃度は大きく影響を受けスコアと肝機能障害の重症度とが乖離すること、早期診断にもとづく早期のキレート剤治療開始、ならびに強力な血液浄化療法を加えた集中治療によって急性肝不全重症型や脳症のある劇症肝不全の一部で肝移植を回避しうることがあげられる。超音波検査などにより肝萎縮の有無を参考にしつつ、バックアップとしていつでも移植の準備態勢を整えたうえで、集中治療を行うことが勧められる。

神経精神症状に対する肝移植の適応については確立されていない。肝障害を伴う神経精神症状には肝移植は有効とされるが、肝障害が軽度で神経精神症状を主体とする症例では移植適応に否定的な見解がある。症状が重度で内科的治療に反応が乏しい症例は、すでに不可逆的病態に進展しているため、肝移植でもこれを是正できるとはかぎらない。また、このような症例は移植後の合併症発症率が高く予後不良とされている。しかし他方では、肝移植の有効性を示唆する症例報告も散見される。治療効果判定には長い年月を要するため、長期にわたる症例の集積と追跡調査が必要である。

本症は稀少疾患であること、診断が必ずしも容易でないこと、原則的には内科治療が有効である

こと、キレート剤では治療困難な神経精神症状に対する肝移植の適応が疑問視されていること、などから肝移植総数のうち本症の占める割合は多くない。北米では 1987 年から 2008 年の全肝移植例の僅かに 0.6% にすぎず、2010 年肝移植研究会の集計では小児生体肝移植例 2148 例中 59 例 (2.7%) であり最近症例は増加していない。非常に有効な内科的治療があるにもかかわらず理解不足や低コンプライアンスによって治療が中断し、肝機能の悪化を来たしたため移植になる症例がある。

## 2) 移植後予後因子

**MELD score**、**UNOS status** が予後因子とする報告とならないとする報告があり意見の一致をみていないが、神経精神症状のある症例では合併症が多く認められ、短期的にも長期的にも予後が不良とする報告が多い。慢性肝疾患例と急性肝不全例の移植成績の比較では、生存率・生着率に差はみられなかったとする報告や、慢性肝不全例が劇症肝不全例に比べて有意に不良とする報告、逆に有意差はないものの劇症肝不全例の成績が低いとする報告などさまざまである。慢性肝疾患（末期肝硬変）例のなかに成人例や神経精神症状例、さらには **APOLT** 例など予後不良例が含まれていると長期成績は不良となるので、小児にそのままあてはまらないと考えられる。小児例のみの長期成績の報告は少ないが、2010 までの我が国の小児移植例 59 例での検討では、後述するように両方で差は認めなかった。

## 3) 治療成績

本症に対する小児の脳死肝移植 51 例についての **UNOS** の集計がある。1年、5年生存率が 90.1%、89%と報告されており、慢性肝疾患例ではそれぞれ 100%、100%だが、劇症肝不全例では 90%、87.5%と差が見られた。**SPLIT registry** の小児 36 例でも 1年、5年生存率は 96%、91.4%、1年、5年生着率は 96%、91.4%と良好である。生体肝移植の成績については、成人を含む 32 例について 1年および 5年生存率が 91.7%、75%、1年

および5年生着率が86.1、75%との報告があり<sup>36</sup>、国内の移植センターからも32例の1年および5年生存率がそれぞれ90.6、83.7%との結果が得られている。肝移植研究会の全国集計では2010年までの成人を含む109例の生体肝移植の1年、5年、10年生存率は90.8%、87.8%、86.6%であった。小児59例に限った検討では、1年、5年、10年生存率は慢性肝障害例では97.7%、97.7%、95.2%、劇症肝不全例では100%、93.3%、93.3%となり、両者で有意差は認めなかった。

生体肝移植ではドナーが近親者であるため、Heterozygote carrierがドナーとなる場合がある。Carrierドナーの銅代謝に多少異常があった場合でも、正常ドナーからの肝移植と変わらない銅代謝異常の是正効果があることが報告されている。慢性肝障害例では血清セロプラスミンは術後1ヶ月で、尿中銅排泄は移植後6ないし9ヶ月で正常化し、さらにKFリングも移植後9ヶ月で80%が消失するとの報告もある。このようなパラメータが完全には正常化しなかったり、肝内の銅含有量が高値のまま維持する症例もあるが、少なくとも移植後に慢性肝障害の再発再燃をきたしたとの報告はない。

神経症状に対する肝移植の効果はcontroversialである。良好な移植肝機能と銅代謝の改善により5例全例で神経症状が改善し、積極的な肝移植を推奨する報告がある一方で、半年以内に全例である程度神経症状の改善が認められ60%に完全に症状が消失したものの精神症状の改善にはいたらなかった報告もある。国内でも有効とする症例報告が散見されるものの改善には年単位の期間を要したり、術前からみとめた企図振戦が移植後長期経過しても改善しない場合もある。さらに食道静脈瘤破裂やcentral pontine myelinolysisによる死亡例があるなど術後合併症が多く見られ予後不良で、神経症状の回復が確認できたのは4分の1との報告もある。これらはいずれも成人例なので、病悩期間の長い神経症状例では不可逆的な変化をきたしており回復に限界

があるのかも知れない。小児の神経症状に対する生体肝移植の有効性は指摘されているものの、薬物療法を凌駕するものなのかはまだ未解決の問題点である。

なお、生体ドナーの選択には一般的な生体肝移植ドナーとしての選択基準以外に、本症の否定およびheterozygoteドナーとしての評価が必要となる。本症の臨床症状や肝機能異常の有無とともに、銅代謝に関する生化学的検査の異常を確認する必要である。Heterozygoteドナーではしばしば銅代謝の異常を伴うことが知られているが、銅代謝に軽度の異常が見られたドナーと正常ドナーとの比較では、移植後にレシピエントの銅代謝の指標には差がみられていない。

#### D. 結論

Wilson病の特に肝障害型(肝硬変、劇症肝不全)に対する小児生体肝移植成績は長期にわたって良好であった。これはキャリアがドナーとなりうる生体肝移植でも同様であった。内科的治療の進歩により移植対象症例は限られてきているが、治療不応の場合にはタイミングをのがさず移植チームと連携すべきである。

#### E. 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

##### 2. 学会発表

1. Masato Shinkai, Youkatsu Ohhama, Norihiko Kitagawa, Hiroshi Take, Kyoko Mochizuki, Masashi Minato, Shogo Fujita, Etsuko Osawa, Soichiro Morinaga, Masanori Adachi. Long-term outcome of living-related liver transplantation for children with inborn errors of metabolism. International Pediatric Transplant Association 7<sup>th</sup> Congress on Pediatric Transplantation, July 14-15, 2013,

## Warsaw, Poland

2. 新開真人、武 浩志、北河徳彦、望月響子、藤田省吾、湊 雅嗣、大澤絵都子、浅野史雄、臼井秀仁、小林真司、相田典子、田中祐吉、森永聡一郎、大浜用克 小児生体部分肝移植長期成績の検討 第50回日本小児外科学会学術集会、平成25年5月30日～6月1日、東京

3. 新開真人、北河徳彦、望月響子、藤田省吾、武 浩志、臼井秀仁、浅野史雄、宮城久之、森永聡一郎、大浜用克 先天性代謝疾患に対する生体肝移植の長期成績 第49回日本移植学会総会 平成25年9月6日、京都

4. 望月響子、新開真人、北河徳彦、臼井秀仁、浅野史雄、宮城久之、武 浩志、藤田省吾、大浜用克、森永聡一郎、岩崎史記、後藤裕明、気賀沢寿人 切除不能な肝芽腫に対する小児生体肝移植の有効性と問題点 第49回日本移植学会総会 平成25年9月6日、京都

4. 新開真人、北河徳彦、藤田省吾、望月響子、

臼井秀仁、武 浩志、浅野史雄、宮城久之、後藤裕明、森永聡一郎、大浜用克 肝静脈流入部下大静脈合併切除および自家下大静脈分節による再建を行った肝移植 第33回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 平成25年10月24～25日、東京

## 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

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  
総合研究報告書

ムコ多糖症 II 型における造血幹細胞移植の適応に関するガイドライン

研究分担者 田中 あけみ 准教授

研究協力者 濱崎 考史 講師

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の中中枢神経障害に対する効果を造血幹細胞移植と酵素補充療法とで比較した。造血幹細胞移植群と酵素補充療法群のそれぞれの症例について発達年齢の経過を分析した。造血幹細胞移植群の症例においては、知的発達の遅れが明らかになる以前の早期に移植を行えば、歴年齢が進むにつれ発達年齢も徐々に上がって行き、中枢神経障害の進行を緩徐にすることが示された。しかしながら、酵素補充療法群の症例では、早期に治療を行った場合においても歴年齢が進むにつれ発達年齢は下がっていき、中枢神経障害の進行を食い止めることはできないことが示された。この結果から、ムコ多糖症 II 型重症型については、早期の造血幹細胞移植が勧められると結論した。

A.研究目的

ムコ多糖症 II 型は、日本において最も多い先天性代謝異常症の一つである。1980 年代より、日本では造血幹細胞移植 (HSCT) による治療が行われて来ているが、欧米では否定的な見解である。2007 年、日本においてムコ多糖症 II 型の酵素治療製剤が承認され、酵素補充療法 (ERT) が広く行われるようになってきているものの、高額な医療費を必要とし毎週の点滴治療が必要である。さらに、中枢神経障害に対する効果は示されていない。そこで、今までに HSCT が行われたムコ多糖症 II 型症例について知的障害の臨床経過を調査し、現在 ERT が行われている症例の臨床経過と比較することにより、HSCT の中枢神経への効果を評価した。さらに、この結果を基にムコ多糖症 II 型に対する HSCT の適応ガイドラインを作成した。

B.研究方法

研究対象は、ムコ多糖症 II 型重症型の患者で HSCT あるいは ERT にて治療が行われている症例とした。

1990 年から 2003 年に HSCT を受けたムコ多

糖症 II 型について全国調査を行い、64 例について臨床経過を追跡した。うち、重症型で IQ/DQ の記載があった 22 例について IQ/DQ の経過を調査した。他方、ERT にて加療中の患者 15 名の IQ/DQ のデータを加えて、HSCT、ERT のそれぞれの治療を受けている患者群で経過を比較した。患者は、重症型のなかでも移植に至るまでの神経症状の進行度を基に、より軽症な Type C と重症な Type D (表 1) とに分けて検討した。Type C は Type D に比べ、より幅広い表現型を示していた。また、遺伝子変異からは、Type C はミスセンス変異をもつもの、Type D はナンセンス変異やフレームシフト変異、偽遺伝子組み換え変異とした。

(倫理面への配慮)

症例は連結可能な匿名化を行った。

C.研究結果

それぞれの患者数の内訳は、HSCT 群では、Type C、Type D がそれぞれ 11 例、ERT 群は、Type C が 7 例、Type D が 8 例である。調査期間

は、HSCT 症例では 5 年 5 か月から 16 年 3 か月、ERT 症例では 3 年 6 か月から 6 年間であった。移植を受けた月齢は、36 か月未満 8 例、37-48 か月 5 例、49-66 か月 10 例、67 か月以上 8 例であった。Type C が Type D より高い年齢で移植を受けていた。長期に IQ/DQ のフォローアップができた症例は、Type C が 2 例、Type D が 5 例のみであった。長期のフォローアップがされなかった主な理由は、低年齢では移植後わずかな期間しかテストされていないことで、この中には移植後に死亡した症例や拒絶症例もあった。高年齢では知的障害の進行により次第にテスト不能となったため、データが得られていなかった。

図 1 に HSCT 症例と ERT 症例の発達年齢と歴年齢の散布図を示した。ERT 症例では、発達年齢は 5 歳ころまでは緩やかな発達を続け、その後は退行した。この経過は、自然歴とほぼ変わらないものと思われた。他方、HSCT 症例では、ほとんどの症例は ERT 症例と同様の経過を示していたが、一部に良好な発達を示している症例があった。HSCT 症例について、Type C と Type D のそれぞれに分けて詳細に経過を追ったところ、Type C で 2 例 (図 2)、Type D で 4 例 (図 3) が 5 歳を過ぎても退行を認めていないことが示された。特に Type D の 4 症例は、いずれも 36 か月未満で移植を受けていた。Type C の 2 例は、比較的高年齢での移植であったが、知的障害がごく軽度であるうちに移植を受けていた。

#### D. 考察

Type D では、36 か月未満の HSCT は知的障害の進行を緩和することが認められた。この結果は、HSCT が ERT より脳に対する効果を期待できるということを示したものである。図 4 に示すように、44 か月で移植した Type D 症例でも、より早期から ERT を始めた Type D 症例よりも発達年齢の経過は良好であり、ほぼ同時期より ERT を始めた Type C 症例よりも発達が良好であった。

Type C は、症例の中でも表現型に差があるこ

とから、明確な結論を導くことは難しいが、知的障害が軽度の間に行えば良好な発達が得られるものと推測される。

#### E. 結論

ムコ多糖症 II 型について、遺伝子欠失、ナンセンス変異、フレームシフトなどの遺伝子変異を持ち、Type D と診断される症例については、36 か月までに HSCT を行うことが勧められる。さらに、これらの遺伝子変異を持つ症例では、変異酵素蛋白がほとんど作られないことから、酵素製剤の効果を減弱させるような高い抗体産生を認めることがあるため、このことから早期の造血細胞移植を積極的に考慮すべきである。

以上の研究結果をもとに、ムコ多糖症に対する HSCT の適応ガイドラインを作成した。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol. Genet. Metab.* 107:513-20, 2012

##### 2. 学会発表

- 1) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Stabilization of Symptoms and

Activity of Daily Living (ADL) in the Patients with Mucopolysaccharidosis Type II Received Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 12<sup>th</sup> International Symposium on MPS and Related Diseases, Jun 28-Jul 1, 2012 (Noordwijkerhout, The Netherlands)

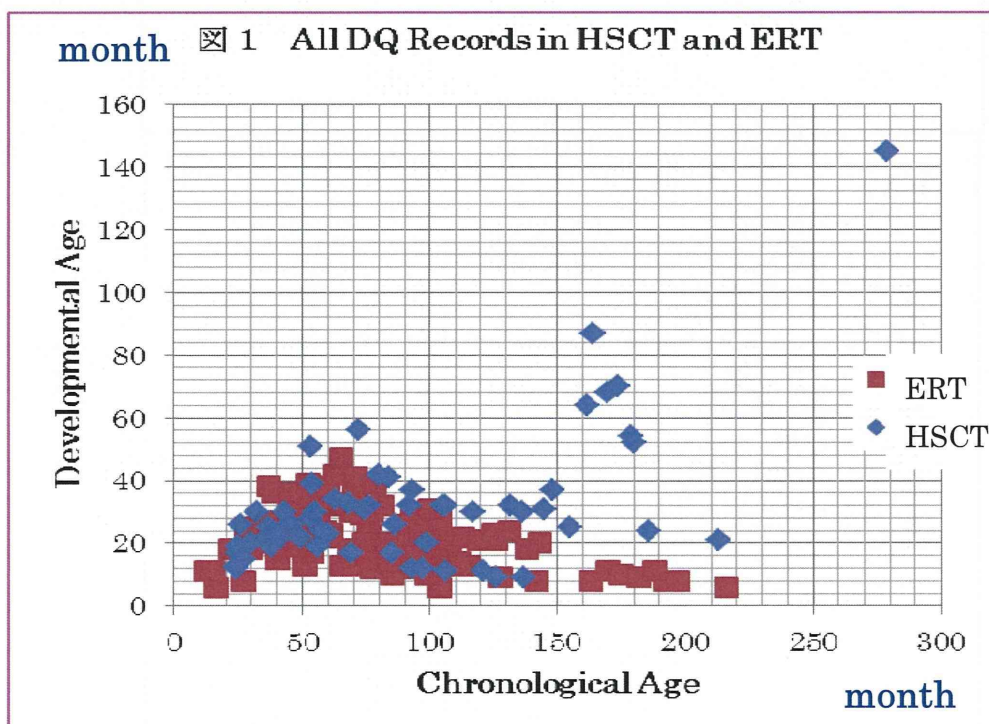
- 2) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M, Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy versus Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Brain Involvement in MPS II. 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Sep 3-6, 2013 (Barcelona, Spain)

- 3) Tanaka A, Hamazaki T, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Kosuga M, Shinpo M, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Tabuchi K, Kato S. Efficacy of Hematopoietic Stem Cell Transplantation versus Enzyme Replacement Therapy on Brain Function in the Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. 10<sup>th</sup> Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 10-14, 2014 (San Diego, U.S.A.)

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）なし。

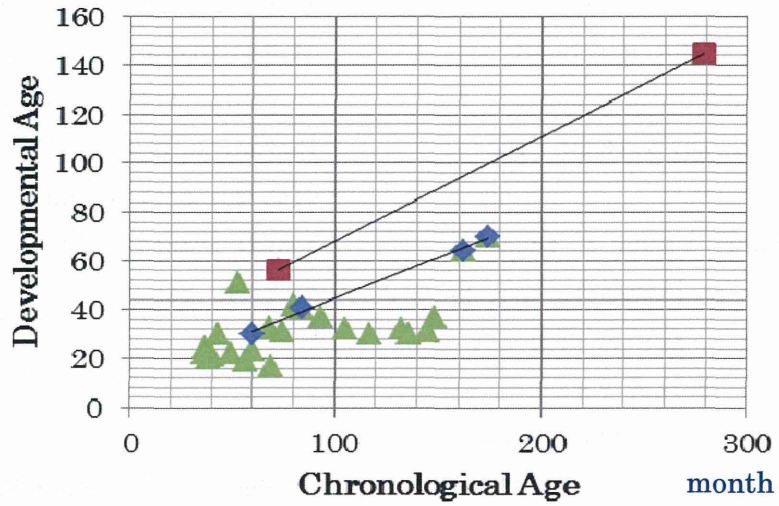
表 1. ムコ多糖症 II 型重症度分類

Classification		Clinical status	Gene mutation
Attenuated	Type A	Normal intelligence and mild dysmophy	Missense mutation, splicing abnormality
	Type B	Normal intelligence and severe dysmophy	Missense mutation
Severe	Type C	Prominent retardation after 2 years of age	Missense mutation
	Type D	Prominent retardation before 2 years of age	Flame shift, large deletion, nonsense mutation, pseudogene rearrangement

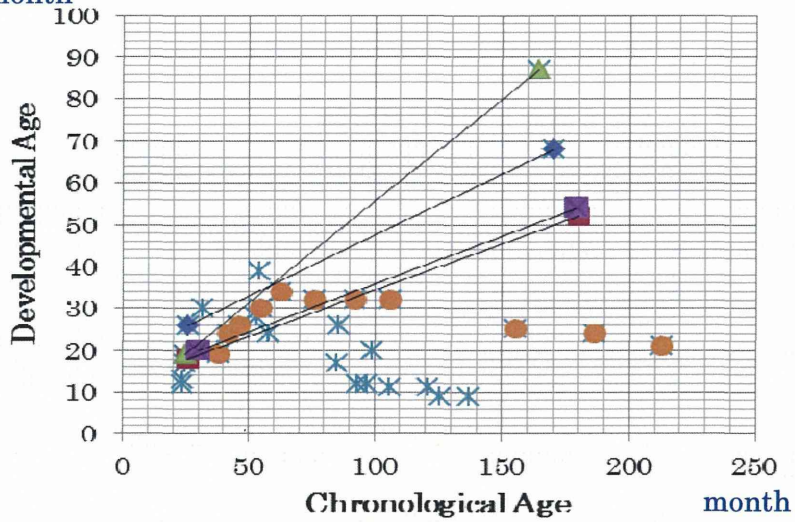




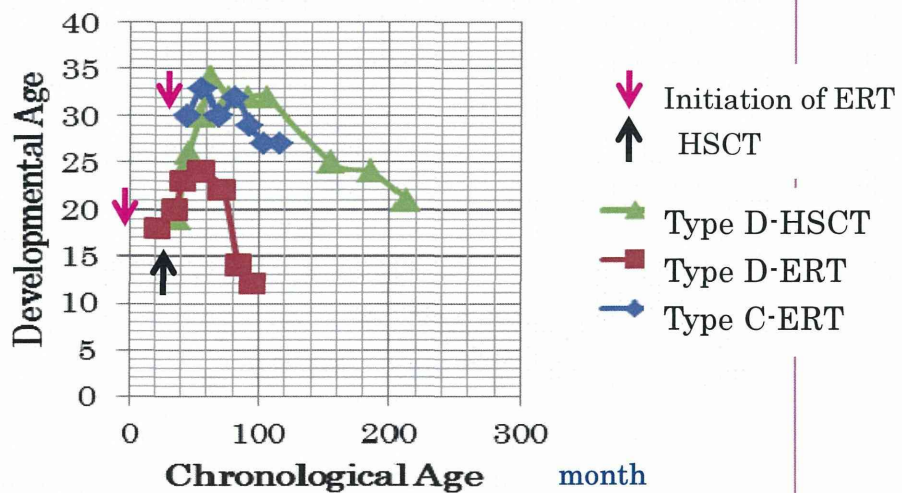
month **2** Development in Type C Patients with HSCT



month Development in Type D Patients with HSCT



month **4** Long-term Follow-up



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
田中あけみ	ムコ多糖症 II 型	遠藤文夫	先天代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2013	192-193
田中あけみ	ムコ多糖症	水澤英洋 他 5 名	今日の神経疾患治療指針	医学書院	東京	2013	653-656
田中あけみ	先天性ムコ多糖症	矢崎義雄	内科学 第 10 版	朝倉書店	東京	2013	1868-1872

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

## 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

研究分担者 田淵 健<sup>1)</sup>

1) 東京都立駒込病院小児科 医長

### 研究要旨

先天性代謝異常症の造血幹細胞移植症例データベースの完全性を実現するために、日本造血細胞移植学会の造血細胞移植登録一元管理システム(TRUMP, 2006年稼働開始)から対象症例の提供を受けた。TRUMPはそれまでの日本における複数の造血幹細胞移植登録が統合されたものであるが、整合性確認が不十分であったため、日本小児血液・がん学会が管理する小児造血細胞移植委員会が管理しているデータベース(1983~2005年)と照合を行い、一次的なデータクレンジングを実施した。本研究班の主題における先天性代謝異常症の造血幹細胞移植後の疾患の状態把握のため、二次調査を実施したが、本研究では、移植基礎事項のデータ修正を実施した。この二次的なデータクレンジングにより、先天性代謝異常症の造血幹細胞移植症例データベースの精度を向上させた。

### A. 研究目的

現在、日本国内で行われた造血幹細胞移植は、日本造血細胞移植学会が、造血細胞移植登録一元管理システム TRUMP により、一元的に登録している。この登録システムは、2006年から稼働している。2006年以前は、日本小児血液学会(現日本小児血液・がん学会)、日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワークがそれぞれ独自様式で、それぞれの分野の造血幹細胞移植登録を行ってきたため、重複登録が多く、漏れも少なからず認められ、また同じ症例の登録内容が登録間で内容が異なるというものも散見された。

日本小児血液・がん学会の造血幹細胞移植登録は、前々身の日本小児血液研究会が1983年から開始した。ここで収集されたデータは、TRUMPに集約されたため、理論上はTRUMPが全ての造血幹細胞移植データの症例を把握できるはずである。しかし、TRUMPシステムには、次の問題を抱えている。

第1に、過去の複数の登録システムに登録されたデータの集約作業のプロセスで、採用されなかった項目情報があること、第2に、個人識別情報の制約から複数回移植症例の同一患者か否かの同定作業が不十分であることであること、特に複数回移植が異なる施設で行われた場合に把握が困難な場合があること、第3に移植登録項目に先天性代謝異常症の様な稀少疾患特有の項目が殆ど見られず、移植登録データだけでは、移植の効果を判定できないこと、第4にこれらの修正を機動的に行いうるシステムにはなっていないこと、などである。

本分担研究は、造血幹細胞移植登録データに二次調査情報を追加・修正して、先天性代謝異常症の造血幹細胞移植症データベースの完全性や精度を向上させることである。

### B. 研究方法

本分担研究の第1年次の研究では、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、同学会に利用申請を行い、承認されて、248移植のデータの配布を受けた。

このTRUMPデータの前回移植情報から、複数回移植情報を集約して、患者の同定を行った。次に、このTRUMPデータを日本小児血液・がん学会が管理しているにおける小児造血幹細胞移植登録データを参照し、TRUMPデータで先天性代謝異常症でない症例を削除し、一方、先天性代謝異常症としては登録されていないものを追加し、それらの整合性のチェックをして、突合を行い、先天性代謝異常症の造血幹細胞移植症例の同定を行った。TRUMPデータの追加(22移植)、修正、削除(21移植)などの補正を行った上で、249移植症例による第1次修正データベースを作成した。

次に、本研究における主題である先天性代謝異常症に対する造血幹細胞移植症例の二次調査において、疾患特異的項目の詳細調査に加えて、造血幹細胞移植の基礎事項の確認調査を行った。

作業手順に基づいて、スクリプト言語プログラミングの自然言語処理によりエラーチェックや同一性チェック等を行い、データマネージャーの人手による目視確認を行いながら、作業を進めた。

二次調査は、疾患特異的な項目と共に、造血幹細胞移植登録の基礎的な整合性を確認、修正するための基礎的項目を設定した。疾患得意項目は、疾患に応じて2種類のExcelファイルで作成したが、造血幹細胞移植基礎項目は、共通項目とした。全ての二次調査票は、CSVファイルに変換した。これと、TRUMPや小児造血幹細胞移植登録データに登録された先天性代謝異常症のデータを結合して、第2次修正データベースを作成した。

(倫理面への配慮)

研究用の造血幹細胞移植データは、匿名で配布され、通常は移植実施施設名も伏せられるが、本研究では、二次調査目的にて、移植施設名が付加された。その状態でも匿名化データであることには変わりはないが、顕名デ

ータに準じた安全管理措置を行い、鍵のかかった部屋で管理を行い、ネット非接続のPCにてデータ処理を行い、研究者間のデータ配布時には、電子ファイルの匿名化を実施した。日本造血細胞移植学会一元管理委員会と本研究の主任研究者所属の施設による倫理審査を通過している。全ての原データおよび処理過程で用いたプログラミングは検証可能な状態に保管している。

### C. 研究結果

TRUMP に先天性代謝異常症に対する造血幹細胞移植症例として登録された移植は 248 移植であった。

このうち、先天性代謝異常症の疾患名が不明なものが 19 移植含まれていた。小児造血幹細胞移植登録の照合によって、6 移植は、先天性代謝異常症の疾患が同定できた。一方、8 移植は、原発性免疫不全症であった。成人の登録システムに依頼して調査したところ、さらに、2 移植は成人の悪性疾患であった。先天性代謝異常症の疾患名が判明しなかったものは、3 移植であった。

小児造血幹細胞移植登録の照合によって、新たに 20 移植が、TRUMP に登録されていないことが判明した。

また、TRUMP にも小児登録にも含まれていないが、学会で症例報告されているものが 2 例あった。

TRUMP 登録症例 248 移植から先天性代謝異常症ではない 10 移植を除き、登録されていない 22 移植追加し、さらに研究対象ではない大理石病 11 移植を除いた 249 移植に対して二次調査を実施した。

249 移植症例の二次調査の中で 218 移植の回答を得た。移植後 1 年未満死亡 11 移植は回答不要としたので、純然たる非回答症例は 20 移植(8.0%)であった。二次調査の結果、2 移植が、原発性免疫不全症であることが判明した。さらに、1 移植が重複症例であることが判明した。

最終的に TRUMP から提供されたデータ 248 移植中、12 移植が他疾患(10 移植が原発性免疫不全症、2 移植が成人悪性疾患)、1 移植が重複登録であった。削除症例は、13 移植(4.4%)であった。一方、追加症例は、22 移植(TRUMP 提供データに対する割合で 8.9%)であった。

二次調査で未回答症例中、疾患名が判明しないものが 3 例含まれている。TRUMP データに追加データを加えた拡大データベース 270 移植中、不適切データは 41 移植(15.1%)であった。

### D. 考察

これまでの造血幹細胞移植登録は、学会や造血幹細胞移植ドナー提供組織という形が主体となっていたが、データの完全性や整合性に難があったのは事実である。2013 年 10 月に一般社団法人日本造血細胞移植データセンターが発足し、日本国内で行われた造血幹細胞移植の患者およびドナー情報の一元的収集が行われることになった。これは、2012 年 9 月に公布された「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」に伴う措置である。ただし、データ提出は義務化されていないため、法的には悉皆性は担保されていない。また、個人情報保護の適

応外としての顕名登録が担保されていないため、複数回移植の突合問題の完全な解決は難しいだろう。しかし、造血幹細胞移植登録が、より公的事業として認知され、財政的な支援を受けることにより、完全性がよりすすむものと見られる。

日本造血細胞移植データセンターは、登録システムとして、TRUMP を引き継ぐが、新規登録システムを開発中であり、WEB 登録を可能とする TRUMP2(サーバーによるクラウド型データ管理)を開発中であり 2014 年度運用開始予定である。入力をより簡便になるような種々な工夫が加えられ、即時性と非血縁移植のドナー情報の精密化、二次調査で得られた情報の取込を可能とするシステムになる見込みである。

これまでの登録システムは、各施設で管理されるデータベースが基本であり、二次調査等で、いくらデータクレンジングを行ったとしても、更新を行う際にも、各施設のデータが上書きされるため、各施設のデータベースを個別に変更する必要があった。しかし、約 7 万件の移植データを管理している TRUMP において、各施設に個別に対応する人的資源を確保することは困難であるため、施設データを手動で変更するのは、実現の可能性が低いのが実情であった。二次調査が研究のためにのみ行われ、再利用が行われないとなると、二次調査の膨大な労力が十分に活用されているとは言いがたい。

新システムは、二次調査の結果が取り込めるシステムとなる見込みである。登録データベース変更が行えるような二次調査やデータクレンジングについての手法は、確立したデータ処理技術は存在しないが、本研究での作業プロセスは、データの再利用を可能とする形でのデータベース作成を行った。二次調査実施と併せて、より完成度の高い先天性代謝異常症の造血幹細胞移植データベースが作成できた。

### E. 結論

日本で行われた先天性代謝異常症の造血幹細胞移植の正確なデータベースを作成し、疾患特異的な情報収集するための二次調査に合わせて造血幹細胞移植の基礎項目の確認調査を行い、造血幹細胞移植データベースのクレンジングを実施した。このデータベースは、次期の一元的造血幹細胞移植データベースに還元しうる完成度を高めることが出来た。

### F. 健康危険情報(なし)

### G. 研究発表

1. 論文発表 (準備中)
2. 学会発表 (準備中)

### 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