

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

ライソゾーム病、ムコ多糖症の病態解析と治療に関する調査研究

研究分担者 矢部 普正 東海大学医学部再生医療科学教授

研究要旨；同種造血幹細胞移植は一部のライソゾーム病に対して有効性を期待できる治療法であるが、造血能や免疫能が正常であるライソゾーム病においては、生着不全や晩期拒絶が大きな問題となる。そのため、強力な移植前処置を行う必要からブスルファンとシクロフォスファミドを用いた骨髄破壊的前処置が行われる。我々はライソゾーム病に対する上記2剤を用いた同種造血幹細胞移植の安全性、有効性を検証した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
(分担研究報告書の場合は、省略)

A．研究目的

同種造血幹細胞移植（HSCT）は一部のライソゾーム病に対して肝脾腫などの軟部組織だけでなく、骨格や中枢神経に対しても有効性が期待できる治療法であるが、生着不全や晩期拒絶という問題がある。ライソゾーム病に対するHSCTでは内服ブスルファン(Bu)と静注用シクロフォスファミド(CY)を組み合わせた前処置（BuCYレジメン）が行われてきたが、内服ブスルファンは血中濃度が安定しない可能性が懸念されていた。2006年、静注用ブスルファンが承認され、投与量は体重別に設定された。その後、白血病を対象にBuCYの投与順を逆にすることで、前処置関連毒性の軽減が可能であることが報告された。本研究では添付文書通りの体重別BuとCY、さらに抗胸腺細胞グロブリン（ATG）を組み合わせた前処置の有効性、安全性、またBuとCYの投与順を逆転させたCYBuATGレジメンの有効性を検証した。

B．研究方法

対象は年齢の中央値が2歳（範囲；5ヶ月～7歳）で、男児14例、女児2例、原疾患はムコ多糖症11例、Wiskott-Aldrich症候群が2例、I-cell病、異染性白質ジストロフィー、細網異形成症がそれぞれ1例であった。移植細胞ソースはHLA一致同胞骨髄が5例、HLA一致非血縁骨髄が5例、HLA不一致非血縁骨髄が5例、HLA不一致非血縁臍帯血が1例であった。移植前処置は静注用Buを添付文書通りの体重別投与量で1日4回4日

間、シクロフォスファミド（CY）50mg/kg/日を4日間、サイモグロブリン 1.25mg/kg/日を4日間で行い、通常はBuCYの順であるが、4例においては前処置毒性の軽減を期待してCYBuの順とした。GVHD予防はドナーの種類により選択した。

(倫理面への配慮)

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、説明、同意は文書をもって保護者より得た。

C．研究結果

Buの前処置関連毒性として重要な肝類洞静脈障害症候群（肝SOS）は乳児例の2例で合併したが、それぞれデフィプロタイドあるいはリコンビナントトロンボモジュリンで改善した。好中球500/ μ L以上、網赤血球20%以上は全例で到達し、それぞれの中央値は+16日、+19日であった。骨髄のshort-tandem repeat (STR)法によるドナー比率は+4週で100%が8例、95~99%が5例、90~94%が1例、85~89%が2例で、+8週で新たに4例が100%となり、逆に1例が100%から99%となった。末梢血を用いたSTR法によるドナー比率は+8週の全血検体で100%であった11例中3例でT細胞分画では12~27%が本人由来の混合キメラを呈したが以後改善し、0~4%まで低下した。顆粒球分画の本人由来が20%以上の混合キメラを呈したのは3例で、G-CSF投与あるいはドナーリンパ球輸注で2例が改善したが、1例はフォローアップ終了となった。晩期拒絶はI-cell病、ムコ多糖症の2例で認め、I-cell病は急速に悪化して死亡したが、他の1例は再移植で生着した。I-cell病の1例はCYBuATGレジメンであり、ムコ多糖症の1

例は移植後に抗HLA抗体を産生して拒絶された。現在、15例が移植後5ヶ月～10年を経て生存中である。

D . 考察

乳児においては肝SOSのリスクがあるが、いずれも適切な治療により救命されており、添付文書通りの投与量のBuとCY、ATGを組み合わせた前処置は安全性、有効性ともほぼ満足できる成績が得られた。しかし、投与順を入れ替えたCYBuATGレジメンではやや混合キメラの比率が高く、1例で晚期拒絶に至ったことから、ライソゾーム病に対するHSCTでは適さない可能性が示唆された。一部の例では混合キメラが認められるものの、ドナーリンパ球輸注で改善が期待できるため、定期的なキメリズム解析は重要であった。

E . 結論

静注用BuとCY、ATGを組み合わせた移植前処置は非血縁者間移植を含めて有効であるが、定期的なキメリズム解析と混合キメラに対する介入は必要である。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA

Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.

Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997

Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]

Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, Dũng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montañõ AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.

Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K,

Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol.* 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.

Hoening M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood.* 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638.

2. 学会発表

小池隆志、大坪慶輔、今井枝里、福村明子、森本 克、望月博之、加藤俊一、矢部みはる、矢部普正 小児非腫瘍性疾患に対する Full-dose Bu を用いた前処置の評価 第 40 回日本造血細胞移植学会総会 2018 年 2 月 札幌

Hiromasa Yabe, Eri Imai, Akiko Fukumura, Tsuyoshi Morimoto, Hiroyuki Mochizuki, Takashi Koike, Shunichi Kato, Miharuru Yabe. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. the 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. March, 2018. Lisbon, Portugal

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(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