

研究要旨：同種造血幹細胞移植（HSCT）は一部のムコ多糖症に対して有効であるものの、拒絶、GVHD、感染症など重篤な合併症が発症しうることが知られている。しかしながら、新規薬剤による移植前処置の開発や免疫抑制療法の進歩、感染症予防あるいは治療の進歩など、HSCTを取り巻く医療環境は大きく変化している。今回、ガイドライン治療が可能となった2007年以降に移植された、36例の先天代謝異常に対する41回のHSCTを解析したところ、移植後生存率は血縁あるいは非血縁骨髄移植では95%、非血縁臍帯血移植では100%であり、HSCTの安全性が証明された。

A．研究目的

ムコ多糖症Ⅰ型およびⅡ型に対する治療として、同種造血幹細胞移植（HSCT）が知られており、酵素補充療法と異なり中枢神経系や骨格への臨床的な有効性が明らかになってきた。しかし、先天代謝異常に対するHSCTでは拒絶・生着不全の頻度が高く、その他急性あるいは慢性GVHD、ウイルス感染症など致命的になりうる合併症が知られている。近年、欧米では先天代謝異常に対する移植ガイドラインが提唱され、ガイドラインに準じた移植成績の向上が報告されている。本研究では、わが国でも2007年以降に可能となった世界標準の移植前処置を用いたHSCTの安全性を検証する。

B．研究方法

東海大学医学部付属病院において2007年以降にHSCTを施行した先天代謝異常の36例（41回）を対象とした。年齢の中央値は5歳（0.8～21歳）、診断はALDが15例、MPS-I/IIが18例、Krabbe病、I-cell病、MLDが各1例であった。HLA一致同胞骨髄移植（BMT）が7回、同末梢血幹細胞移植が1回、非血縁BMTが18回、非血縁臍帯血移植（CBT）が15回であった。前処置はMPSではBu/シクロフォスファミド、ALDでは放射線胸腹部照射（TAI）/フルダラピン（Flu）/メルファラン（Mel）を中心にBMTではATGを加え、CBTではMPSに対してもTAI/Flu/Melを用いた。

（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、移植および成果の公表についての説明、同意は文書をもって保護者より得た。

C．研究結果

CBTの1例が生着不全、UBMT、UCBTの1例ずつが一旦生着後にHPSで晩期生着不全となり、UBMTの1例が生着後に抗HLA抗体で晩期拒絶された。UCBTの1例は生着後に重症の免疫性血球減少症のために再移植した。死亡は5例で、BMTではI-cell病の1例が晩期拒絶後原病の進行で死亡し、ALDの1例が退院・帰郷後の呼吸障害で近医へ入院後呼吸不全で死亡、CBTでは移植前にエラブレースでショックの既往のあったMPS-IIの1例が退院・帰郷後に突然死し、MPS-IIの兄弟例が退院・帰郷後に同一施設でいずれもEBV-LPDで死亡した。自施設フォロー例での死亡はI-cell病の1例のみで、全生存率は自施設例に限るとBMT95%、CBT100%であったが、他施設フォロー例を合わせるとBMT91%、CBT74%に低下した。

D．考察

わが国では2006年に静注用ブスルファン（Bu）、2008年にサイモグロブリン（ATG）が承認され、ようやく世界標準の移植前処置が可能となった。また、東海大学医学部付属病院においては、時期を同じくして移植後の重症ウイルス感染症で問題となるサイトメガロウイルス（CMV）EBウイルス（EBV）、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）のモニタリングとしてリアルタイムPCRを導入し、生着を定量的に評価できるshort-tandem repeat（STR）法などの技術を導入した。これらの導入により、移植後に混合キメラを呈する例においては免疫抑制剤の調

整やドナーリンパ球輸注（DLI）などによる介入で生着率を向上させ、重症ウイルス感染による死亡をゼロにすることができた。残念ながら遠方からの移植例が地元の病院でのフォローアップ中に死亡する例が存在したが、今後はより密接な医療連携を図ることで改善できるものと考えられる。

E．結論

先天代謝異常に対するHSCTは、ガイドラインに沿った移植前処置の導入や、合併症のモニタリング、様々な支持療法の導入によって、安全性は飛躍的に向上した。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

1. 論文発表

1. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? *Br J Haematol*. 2020 Feb 28. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 32108331
2. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain and development* 2019 (in press)
3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramastu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat*. 2019 Sep 12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]
4. Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/psc.27875. Epub 2019 Jul 16.
5. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438
6. Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y,

- Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. *Life Sci Alliance*. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185
7. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019; 104(10): 1962-1973.
8. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.
9. Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.
10. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]
- 著書
1. 指定難病ペディア 2019 ファンコニ貧血 日本医師会 2019 190-191 (共著)
2. 学会発表
- 国際学会
1. H Yabe. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. The 5th international Forum of Lysosomal Disorders. July 2019, Tokyo, Japan.
- 国内学会
1. 矢部普正、小池隆志、大坪慶輔、今井枝理、森本 克、望月博之、加藤俊一、矢部みはる 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019 年 10 月 秋田
- 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