

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

FAの臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学 教授）

研究要旨：ファンconi貧血（FA）に対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性 GVHD が指摘されており、日本人では重症の慢性 GVHD が少ないことから放射線の減量を試みた。拒絶予防と発がん予防を両立させるために、強度変調放射線治療（VMAT）を放射線胸腹部照射（TAI）と組み合わせ、高発がん組織の被曝量を 0.6 Gy まで減量することに成功した。

A. 研究目的

ファンconi貧血（FA）はDNA修復障害を基本病態とし、骨髄不全や高頻度の発がんを特徴とする遺伝性骨髄不全症候群である。骨髄不全に対しては非血縁ドナーを含めて造血細胞移植（HSCT）の著しい成績向上が得られるようになったが、成人後の頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併する。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性GVHDが少ないことから、移植前処置に用いる放射線の減量を試みた。

B. 研究方法

移植前処置に用いる放射線照射法として、東海大学では鼻頭より上の眼球・脳、甲状腺、性腺、四肢を遮蔽した3 Gyの胸腹部照射（TAI）を用いてきた。Minnesota大学のWagner教授らは1.5 Gyの全身放射線照射（TBI）を試みたところ3例中2例で拒絶を経験し、以後は減量をあきらめている。我々は発がん頻度の高い口腔粘膜、食道の粘膜に対する照射をVolumetric Modulated Arc Therapy（VMAT）で行い、その他の組織に対しては従来の3 Gy TAIと組み合わせた照射法を開発し、fludarabine 25 mg/m² x 6, cyclophosphamide 10 mg/kg x 4, ATG 1.25 mg/kg x 4との組み合わせによる移植前処置を施行した。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針を順守し、インフォームドコンセントに基づいた研究の計画を実施している。「ファンconi貧血とその類縁疾患の原因遺伝子の探索および病態解明の研究」が東海大学倫理委

員会で承認されている。

C. 研究結果

対象はFA4例、先天性角化異常症（DKC）1例の計5例で、年齢は4～8歳（中央値6歳）であった。ドナーはHLA不一致の血縁（1例はハプロ一致）が2例、HLA一致非血縁が2例、HLA不一致非血縁が1例であった。移植細胞はいずれも骨髄であった。全例で速やかな生着が得られ、STR法でドナータイプが確認された。急性および慢性GVHDも問題なく、全例が移植後8～44か月を経て生存中である。

D. 考察

放射線の減量は免疫抑制効果の減弱によって生着不全の頻度の増加を招く可能性があるが、今回はハプロ一致を含むHLA不一致血縁ドナーやHLA不一致非血縁ドナーからのHSCTで、しかもDKCの1例は200回を超える頻回輸血例にもかかわらず、順調な生着を得ることができた。VMATの発がんに対する有効性を証明するには長期の観察を要するが、世界初のFAにおける放射線の減量成功となった。

E. 結論

VMAT併用TAIの採用により、拒絶頻度を増加させることなく、口腔・食道被曝量の減量が可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S,

- Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. **Pediatr Transplant.** 2022 Feb;26(1):e14125. doi: 10.1111/petr.14125. PMID: 34661325.
- 2) Hayakawa A, Sato I, Kamibeppu K, Ishida Y, Inoue M, Sato A, Shiohara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Atsuta Y, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S. Impact of chronic GVHD on QOL assessed by visual analogue scale in pediatric HSCT survivors and differences between raters: a cross-sectional observational study in Japan. **Int J Hematol.** 2022 Jan;115(1):123-128. doi: 10.1007/s12185-021-03227-2. PMID: 34601694.
 - 3) Mikami K, Akama F, Kimoto K, Okazawa H, Orihashi Y, Onishi Y, Takahashi Y, Yabe H, Yamamoto K, Matsumoto H. Iron supplementation for hypoferritinemia-related psychological symptoms in children and adolescents. **J Nippon Med Sch.** 2022 May 12;89(2):203-211. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-216.
 - 4) Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M. RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. **Cell Rep.** 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879. PMID: 34706224.
 - 5) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. PMID: 34448087.
 - 6) Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. **Kurume Med J.** 2021 Oct 6;66(3):161-168. doi: 10.2739/kurumemedj.MS663004. PMID: 34421094.
 - 7) Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. **Leuk Lymphoma.** 2021 Nov;62(11):2737-2746. doi: 10.1080/10428194.2021.1929958. PMID: 34128753.
 - 8) Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2021 Aug;27(8):664.e1-664.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.022. PMID: 33964514.
2. 学会発表
 - 1) 秋山康介, 森本克, 小池隆志, 今井枝里, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. Full-dose Bu による BMT 後に精子を保存し、TBI を含む再移植後に凍結精子で妊娠した 1 例. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
 - 2) 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. 骨髓採取シミュレーターの開発. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
 - 3) 矢部普正, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山温. ムコ多糖症 IVA に対する同種造血幹細胞移植. **第 62 回日本先天代謝異常学会** (2021 年 11 月 4 日-6

日，名古屋（ハイブリッド開催）。

- 4) 矢部普正. 造血幹細胞採取ドナーの安全性. **第 69 回日本輸血細胞治療学会**（2021 年 6 月 4 日-6 日，東京（ハイブリッド開催））。
- 5) 藤田祥央，金子綾太，秋山康介，外山大輔，小金澤征也，大坪慶輔，小池隆志，望月博之，山本将平，矢部みはる，矢部普正，高田穰. ALDH2 変異の異なるファンconi貧血の兄弟例. **第 83 回日本血液学会学術総会**（2021 年 9 月 23 日-25 日，仙台（Web 開催））。
- 6) 山本将平，矢部みはる，矢部普正，藤田祥央，金子綾太，秋山康介，外山大輔，小金澤征也，大坪慶輔，小池隆志，望月博之. 片親が日本人以外の患児に対する代替ドナー骨髄移植の 4 例. **第 83 回日本血液学会学術総会**（2021 年 9 月 23 日-25 日，仙台（Web 開催））。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし