

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： HLA 不適合血縁者間移植の治療成績を向上し、造血器疾患治療における位置づけを明らかにするための研究
2. 研究開発代表者： 神田善伸（自治医科大学）
3. 研究開発の成果

本研究班では HLA 不適合血縁者間移植の治療成績を向上するために様々な研究を行っている。まず、日本独自で各施設で開発されてきた様々な方法を用いた HLA 不適合移植については各施設で倫理委員会を通過し症例登録を重ねている。以前に医師主導治験として実施したアテムツズマブを用いた HLA 不適合移植の臨床試験については、2015 年度に研究結果の監査が完了し、申請に向けて報告書の作成を行っている。その後の低用量アテムツズマブを用いた HLA 不適合移植の臨床試験は「移植後 60 日の時点でドナー細胞が生着し、3 度以上の急性 GVHD の発症が無く生存」という主要評価項目を 14 症例中 12 例が達成した。既に学会発表を終え、論文投稿準備中である。さらに患者リスク別に GVHD 予防法を変える臨床試験を開始した。低容量 ATG とステロイド剤を用いた HLA 不適合移植は、第 I/II 相多施設共同前方視的試験を完了した。優れた生着率、GVHD 抑制率、1 年生存率(CR/CP 例で 62.5%、non-CR で 42.3%) が得られ、その結果を論文発表した。造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植の臨床試験は 26 症例を登録し、許容範囲の GVHD の発症頻度で 1 年生存率 61%という成績を得ている。2016 年度に各臨床試験の中間解析を行い、それぞれの移植方法の比較検討を行う予定である。また、いずれの試験も進行期造血器腫瘍を対象としているため、移植後再発が多いという問題点が残されている。そのため、移植前処置を至適化するための検討を行っており、早期の臨床試験開始を目指している。ステロイド抵抗性 GVHD に対する間葉系幹細胞(MSC)臨床第 I 相試験は、血小板融解産物を用いることによって牛胎仔血清の使用を回避し、より安全な MSC 療法の開発を進めている。

HLA 不適合移植成績向上のための移植免疫研究についても、複数の研究が並行して進行している。腫瘍・感染症特異的免疫の研究ではドナー由来の細胞傷害性 T 細胞がサイトメガロウイルス再活性化の抑制に貢献していることや、細胞傷害性 T 細胞の形質によって抗ウイルス能が異なることが示唆された。宿主由来制御性 T 細胞と樹状細胞の解析研究では MHC 半合致移植のマウスモデルにおいて宿主由来制御性 T 細胞は全身放射線照射後も残存し、同種免疫反応を強く抑制することを解明して論文発表した。造血細胞移植・NK 細胞療法における免疫応答解析では、培養増幅した自家 NK 細胞の投与後、1 時間後および 1 日後の解析において、CD56+CD3-NK 細胞、CD56+CD3+NKT 細胞およびその細胞障害活性が増加傾向であることが示された。慢性 GVHD のマウスモデルを用いた研究では Th17 細胞の亜型である alternative Th17 が慢性 GVHD に関与する可能性が示唆されたため、alternative Th17 および Th1 細胞の両方を抑制する目的で IL-12/IL-23 p40 抗体をマウスモデルに投与したところ、臨床的かつ病理組織学的に慢性 GVHD が有意に軽減された。ヒトに対する p40 抗体を慢性 GVHD に臨床応用できる可能性が示唆された。

造血幹細胞移植関連の統計解析を目的として開発した無料ソフトウェア EZR の開発を記述した論文は 3 年間で約 400 編の論文に引用されている。臨床研究デザインと臨床データ活用方法に関する調査では、情報収集を継続するとともに、調査した結果をもとに臨床研究デザインと臨床データ活用方法についての方向性を検討した。また、造血細胞移植登録一元管理データベースを用いた後方視的研究の質を向上させるために、解析データ構造の確定や変数を作成するための共有スクリプトを公開し、この開発について論文発表した。

4. その他
特になし