

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立
2. 研究開発代表者： 高田英俊（九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学）
3. 研究開発の成果

造血幹細胞移植の患者の把握に関して日本造血細胞移植学会のデータベース TRUMP を活用して研究を進めた。Chediak-Higashi 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、慢性肉芽腫症の移植成績、移植後の混合キメラの問題、などについても TRUMP のデータを活用した解析を行った。

CD3delta 欠損症患者の長期的免疫能の解析結果を論文として報告した。T-B+NK+ SCID に対する造血幹細胞移植ガイドラインを作成した。放射線感受性を示す原発性免疫不全症、XIAP 欠損症については、移植ガイドラインを協議し決定することができた。これまで作成した移植ガイドラインによる移植では、特に問題は発生していないことを確認した。Wiskott-Aldrich 症候群では、非骨髄破壊的移植前処置による移植でも完全キメラを達成できることを明らかにした。家族性血球貪食症候群（FHL）の移植関連データを解析し、新生児期に肝不全で発症する例が少ないことが次第に明らかになり、その場合極めて重症であり造血幹細胞移植に至らずに死亡する割合が高いことが明らかになった。また病勢をコントロールすることが移植成績を左右していると考えられた。移植前処置については、FLU+MEL+TBI の成績が良かった。慢性肉芽腫症では、15 歳未満で移植した場合、明らかに移植成績が良いことが明らかになった。15 歳以上で移植した場合の死亡原因は、移植後感染症、重症 GVHD であり、その対策の重要性が再認識された。HLA 一致血縁ドナーからの移植では、混合キメラが起りやすい事が明らかになり、DLI が必要となることが確認された。HLA 一致ドナーがない場合、小数例ではあるが、HLA 半合致移植にも取り組んだ。先天性好中球減少症でも同様に、FLU+CY+L-PAM での移植前処置によって極めて良い成績（生存率 100%）が得られていることが明らかになった。国内で初めて、IL-10 受容体欠損症、WHIM 症候群に対する造血幹細胞移植が各 1 例行われた。いずれも良好な経過が得られ、免疫能の解析を行った。

Busulfan を用いた移植前処置では、Busulfan 試験投与を行い血中濃度を測定し、目標とする血中濃度を達成する量を決定して投与する（Targeted BU）ことが可能となりつつある。実際に、Wiskott-Aldrich 症候群患者に対して Busulfan (Targeted BU) +Melphalan の移植前処置を行った 3 例は、いずれも完全キメラを達成した。37 人の患者の抗胸腺細胞グロブリン（ATG）血中濃度を測定し、急性 GVHD 発症率およびウイルス再活性化率について検討を行った。多変量解析により、移植後 4 週時の ATG 血中濃度低値例は、有意に重症急性 GVHD 発症率が高い一方、ウイルス再活性化率と相関が認められなかった。十分な ATG 血中濃度を達成することは、ウイルス再活性化率の上昇を伴うことなく重症急性 GVHD 率を低下させることが明らかとなった。

移植後合併症対策に関する研究成果として、10 color FACS, TREC, KREC を用いた免疫再構築評価により、制御性 T 細胞、B 細胞の再構築の不良が、重症腸管炎症性 GVHD に繋がっていることを示した。ろ紙血由来 DNA を用いた ddPCR 法により、異性間移植のキメリズム評価が可能であることを示した。健常者末梢血からアスペルギルス特異的 T 細胞を樹立し、in vitro での有効性を確認した。自己由来間葉系幹細胞を樹立し、重症 GVHD に対する治療有効性を明らかにした。Helper-dependent adenovirus/ adeno-associated virus hybrid vector を用いた遺伝子修復が可能であることを明らかにした。Targeting frequency を上昇させることが課題であることがわかり、Crispr/Cas9 を併用した解析を行った。