

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植法の開発研究
2. 研究開発代表者：氏名 豊嶋 崇徳（当該年度 3 月 31 日時点の所属）
3. 研究開発の成果

本邦初となる PTCY を用いた血縁者間 HLA 半合致移植の全国多施設共同第 II 総試験である「移植後大量シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植の安全性と有効性の検討（研究代表者：北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野 豊嶋崇徳、UMIN000010316）の結果を、2015 年 2 月 14 日に BMT Tandem Meetings で発表、2015 年 3 月 6 日に第 37 回日本造血細胞移植学会総会で発表、2015 年 9 月に *Biology of Blood and Marrow Transplantation* に論文発表を行った (*Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1646-1652.)。従来法では非常に GVHD リスクが高く非再発死亡も多いことが指摘されている血縁者間 HLA 半合致移植において、GVHD 発症頻度が十分に低く、非再発死亡も許容できる範囲であり、PTCY 法はドナーの選択肢を拡大し必要な患者に遅滞なく移植医療を提供する体制を整備するために有用な方法である可能性が示唆された。(1) 研究の総括については全研究の総括を行うと同時に基礎研究を継続している。(2) PTCY 法と非血縁者間移植との比較研究、(3) アンケート調査、(5) ドナー選択アルゴリズムの決断分析、(7) 臨床試験データ収集と解析については、本邦における PTCY 法を用いた血縁者間 HLA 半合致移植の実施状況を確認するためのアンケート調査を 2016 年 1 月に実施した。アンケート調査で PTCY 法の実施ありと回答した施設には、研究開発代表者の所属施設である北海道大学病院における IRB 承認後に全国調査(多施設共同後方視的研究)を実施予定である。(2) PTCY 法と非血縁者間移植との比較研究、(5) ドナー選択アルゴリズムの決断分析において、比較対照となる非血縁者間移植例は、アンケート調査・全国調査により得られた本邦における PTCY 法を用いた血縁者間 HLA 半合致移植症例を対象にマッチングを行い移植登録一元管理プログラム (TRUMP) のデータベースからコントロール症例として抽出する予定である。(4) 海外の情報収集とガイドラインの作成については 2015 年 10 月に PTCY 法の第一人者であるジョーンズ・ホプキンス大学の Ephraim J. Fuchs 博士との個別面談を行い、PTCY 法の現状、世界的な位置付け、今後の課題などについて議論を行うことで情報収集を行った。さらに Pubmed で確認可能な論文報告および ClinicalTrials.gov で確認可能な進行中の臨床試験の集積も継続しており、そのレビューを進行中である。また検体保存実施体制の構築に関しては研究開発代表者および研究開発分担者の各所属施設における検体保存実施状況の確認を行うとともに、アンケート調査において全国の PTCY 実施施設における検体保存体制の現状把握を行った。これらの結果をもとに適切な検体保存体制の構築に努めている。(6) 移植後免疫パラメーターの解析については大阪市立大学（研究開発分担者：中前博久）は、単施設における PTCY を用いた血縁者間 HLA 半合致移植の臨床試験として、「治療抵抗性造血器疾患に対する HLA 半合致同種造血幹細胞移植（研究代表者：大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学 日野雅之）」を行い、その結果を 2015 年 11 月に *Experimental Hematology* に論文発表を行った (*Exp. Hematol.* 2015;43:921-929.)。この報告では PTCY の CY 投与量の差による検討に加えて、移植後早期の免疫反応 (Haploimmunostorm syndrome) におけるサイトカイン測定、移植後 6 ヶ月での免疫再構築に関する検討など移植後免疫パラメーターの解析を行っている。さらに研究開発代表者および研究開発分担者の各所属施設における現状を確認した上で免疫解析項目を決定した段階である。(8) 基礎研究は PTCY 法を用いた HLA 半合致移植のマウスモデルの開発のため、まず主要組織適合遺伝子複合体抗原 (MHC) 半合致造血幹細胞移植 (SCT) のマウスモデルを作製した。現在は PTCY 法マウスモデルの開発に引き続き PTCY 法新規併用療法の開発の準備中である。いずれにおいても当初予定通り進行中である。

4. その他
特記事項なし