

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 新たな造血幹細胞移植法の開発：生着効率の向上を目指して
2. 研究開発代表者： 村田 誠（名古屋大学医学部附属病院）
3. 研究開発の成果

本研究の主な目的は、骨髄内臍帯血移植法の臨床試験を実施してその有効性を検証し、また間葉系幹細胞（MSC）を併用する造血幹細胞移植法の開発を行い、さらにそれらの開発基盤となる基礎的データを得ることである。

1) 放射線非照射による減量強度前処置を用いた骨髄内臍帯血移植法の開発：55歳以上もしくは合併症を有する55歳未満の血液悪性疾患患者を対象として、放射線を用いない骨髄非破壊的前処置を施し、解凍した臍帯血を、保存液を除去する目的で10ml程度に濃縮した上で、左右の腸骨内へ輸注した。主要評価項目は移植後60日の生着かつ生存の割合、目標登録症例数は22例。本研究期間中に22例の症例登録を終え、かつ試験実施症例全例の観察期間を終えた。臍帯血の解凍・洗浄・濃縮や骨髄内への輸注は全ての症例で問題なく実施できた。通常の静脈内輸注による臍帯血移植よりも生着日が早まることが確認されており、今後最終解析結果をまとめて公表する。なお臍帯血洗浄バッグを製造元のニプロ株式会社と共同で改良した。

2) 臍帯血を洗浄せずに輸注する骨髄内臍帯血ミニ移植の開発：研究開発分担者小川らを中心に、55歳以上70歳未満もしくは合併症を有する55歳未満の血液悪性疾患患者を対象として、フルダラビン+シクロフォスファミド+放射線全身照射による前処置と、シクロスポリン+MMFによるGVHD予防法を用いた、臍帯血を洗浄せずに骨髄内へ輸注する臨床第I/II相試験を実施した。第I相部分で安全性を確認した後、続いて第II相部分を行い、予定していた計40例の試験実施を本研究期間中に終えた。好中球生着日の中央値day17、生着率87%などの良好な結果が確認されており、今後最終解析結果をまとめて公表する。

1) 2) の両試験が完遂しかつ良好な成績が得られたことを受け、全ての施設が共同で骨髄内臍帯血移植の新しい臨床試験を行うこととした。通常、骨髄移植や末梢血幹細胞移植では生着不全の判断を移植後28日に行う。それらと同じ土俵で評価すべく、主要評価項目をday28における生着かつ生存の割合とする新しいプロトコールを作成した。症例数と参加施設数を大きく増やし、本移植法の全国への普及を目指す。

3) MSCを併用する造血幹細胞移植法の開発：研究開発分担者の小澤らは、サル移植実験系において、MSCを移植時に骨髄内輸注することで生着促進効果が得られることを過去に報告している。また研究協力者中山らは、平成26年度にヒトMSCをブタに骨髄内輸注する前臨床試験を行いその安全性を確認した。一方、国内企業によるMSC製剤の開発も進んでおり、生着促進を効能効果とする共同開発の可能性について当該企業と相談を行ったが、まずは医療施設内で作成したMSCを用いた臨床試験を行ってPOCを獲得した後に、企業が開発したMSC製剤を用いた臨床試験を行うこととなった。平成27年度には製品標準書を確定し、MSC併用臍帯血移植のプロトコール作成を終えた。

4) 生着効率の向上を目指した新しい移植法の開発に資する基礎的解析：村田、豊嶋、前田らを中心に生着、拒絶などに関する基礎的研究を行い、その成果を学会発表、論文報告した。

このように、生着効率の高い新しい造血幹細胞移植法の開発に成功すれば、臍帯血移植において細胞数は少ないがHLA適合度のより高い臍帯血の選択が可能となり、骨髄移植や末梢血幹細胞移植においてドナーからの採取量（採取細胞数）を減らし、ドナーへの身体的および精神的な負担を軽減、さらにそのことによりドナープール拡大が期待される。