

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461454

研究課題名(和文)造血幹細胞移植時における消化管機能の客観的評価のためのバイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Establishing biomarkers for assessment of intestinal mucosal injury in hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

福島 伯泰 (Fukushima, Noriyasu)

国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教授

研究者番号：20346894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞移植における消化管合併症を非侵襲的に評価する方法として、連続的に消化管粘膜体積を反映し、粘膜損傷を評価するのに有望とされる血清シトルリン濃度と血漿diamine oxidase濃度を測定し、臨床所見や栄養機能評価マーカーとの関連を検討した。両者とも前処置後より低下し、特に臍帯血移植群は他のコホートに比べ回復が遅延していた。各コホート間において好中球数やCRPなどの検査所見との相関が示された。血中シトルリン、diamine oxidaseは造血幹細胞移植における消化管粘膜障害を評価するバイオマーカーとして検討される

研究成果の概要(英文)：Gastrointestinal tract mucositis is a common side effect when performing stem cell transplantation (SCT). Citrulline and diamine oxidase (DAO) levels are reported as specific markers of intestinal mucosal injury during cancer chemotherapy. We investigated whether the serial monitoring of these markers is useful to assess the severity of gastrointestinal tract complications during the early phase of reduced-intensity regimens, following cord blood stem cell transplantation (CBT). Serial monitoring of plasma citrulline, serum DAO levels and some laboratory parameters were performed in patients received HSCT. Both citrulline and DAO levels significantly decreased after the start of conditioning. Of note, the recovery of citrulline and DAO levels was delayed in the CBT group. The serial monitoring of citrulline and DAO levels might be promising biomarkers for assessing intestinal mucosal injury during CBT in clinical decision making.

研究分野：血液内科学

キーワード：血液内科学 造血幹細胞移植 化学療法 合併症 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞移植において消化管合併症は頻りに経験し、かつ重症なものは生命予後を左右する重大な疾患である。移植早期の消化管合併症の評価は治療中における機能評価は、食事量や自覚症状といった主観的要素を用いて行われる場合が多く、状況により内視鏡検査により原因検索を行うが、侵襲的であり患者には負担がかかる検査である。血液を検体とした非侵襲的かつ客観的評価に利用可能な指標は見出されていない。

2. 研究の目的

その経時的なモニタリングが移植後における消化管機能を客観的かつ定量的に評価できる指標になる可能性がある。簡便かつ非侵襲的な消化管合併症の評価に有望なバイオマーカーの探索・測定手法の確立を目的とし、候補マーカーとして血中 diamine oxidase (DAO)、citrulline、Glucagon like peptide-2 (GLP-2)の測定を行う。

3. 研究の方法

(1) 患者選定・検体取得

文書にて同意を得られた造血幹細胞移植(同種・自家)を受ける患者より移植前、移植日、7日目、14日目、21日目、28日目、56日目、84日目に採血を行う。同時期の臨床症状(患者用チャートを使用)、栄養機能評価マーカーである Rapid turn over proteins(トランスフェリン、トランスサイレチン、レチノイド結合蛋白)、アルブミン、CRP等を測定する。

(2) 候補バイオマーカーの測定・解析

上記スケジュールに従って得られた検体を diamine oxidase (DAO)、GLP-2 は ELISA 法を用い、Citrulline は LC-MS/MS を用い測定する。これらで得られた結果と臨床情報、臨床検査結果の関連性を統計学的に解析を行う。

4. 研究成果

(1)自家移植 21 名、同種造血幹細胞移植 19 名(末梢血幹細胞 3 例、臍帯血 16 例)計 40 名を登録した。

(2)全てのコホートにおいて血中 diamine oxidase、citrulline は移植前値に比し有意差を持って低下を認めた。自家移植群、同種末梢血幹細胞移植群は臍帯血移植群に比し DAO、citrulline の回復が速やかであった。(自家移植、末梢血幹細胞移植群最低値は移植 7 日目、臍帯血移植群最低値は 14 日目)

(3)血中 GLP-2 は経過中に明らかな変化を認めなかった。

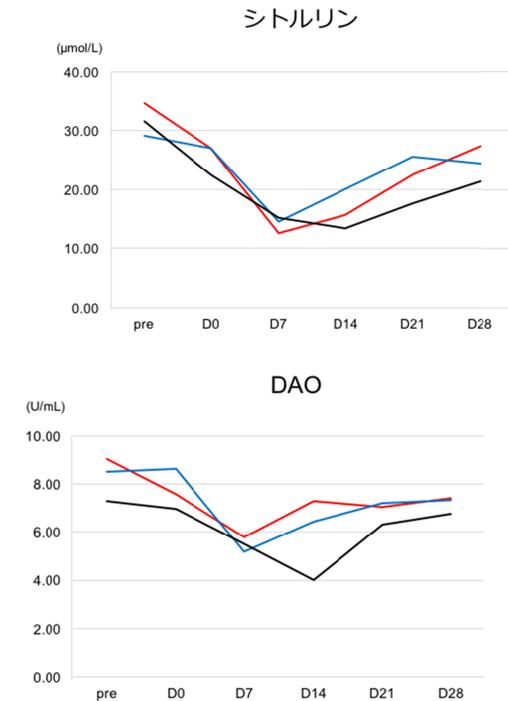
(4)Rapid turnover proteins と血中 DAO、citrulline の変化に明らかな相関性を認めなかった。一方 CRP 値は最低値を示す日において DAO、citrulline に逆相関を認めた。また臍帯血移植群では好中球数と citrulline 値に経過中世の相関を認めた。

(5)全ての群において移植後より経口摂取率

の低下、下痢の回数が増加する。統計的有意差は得られなかったが、そのトレンドは血中 DAO 濃度はパラレルに変化する傾向が観察された。

粘膜損傷の程度を反映する diamine oxidase、citrulline は非侵襲的に粘膜の状態を評価しうる有望なツールと考えられる。さらに異なる母集団や、症例数の蓄積を行い本研究で得られた知見の検証を今後行う必要がある。

造血幹細胞移植早期のシトルリン・DAO の経時的変化



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. 末岡榮三朗、山田尚友、山田麻里江、久保田寧、浦田千紗子、吉村麻里子、板村英和、久富崇、福島伯泰、出勝、横尾眞子、吉原麻里、蒲池和晴、北村浩晃、進藤岳郎、一戸辰夫、東谷孝徳、木村晋也 輸血過剰症の現状と問題点 日本輸血細胞治療学会雑誌 2013 年 59 巻 73-78 頁
2. Yoshihara M, Itamura H, Fukushima N, Itoh M, Furukawa K, Nagatomo D, Kamachi K, Kitamura H, Shindo T, Kubota Y, Sueoka E, Morita S, Ichinohe T, Kimura S. Therapeutic management in cardiac lymphoma. Leuk Lymphoma 2014,55, 1215-1217
3. Fukushima N, Itamura H, Wada H, Ikejiri M, Igarashi Y, Masaki H, Sano M, Komiyama Y, Ichinohe T, Kimura S. A Novel Frameshift Mutation in Exon 4 Causing a Deficiency of High-molecular-weight Kininogen in a Patient with Splenic Infarction. Intern Med

- 2014, 53,253-7
4. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol.* 2014, 1666, 739-748
 5. Kamachi K, Fukushima N, Ando T, Sato K, Ohshima K, Yokoo M, Shindo T, Kubota Y, Kojima K, Kimura S Coexistence of ALK-anaplastic large cell lymphoma and CD4+ T-cell large granular lymphocytic leukemia *Ann Hematol.* 2015, 94, 539-540
 6. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Sakai R, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Maruyama D, Atsuta Y, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Mizokami M, Ueda R. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-cell Lymphoma: A prospective observational study *Clin Infect Dis* 2015, 61, 719-729
 7. Kitamura H, Kubota Y, Fukushima N, Ichinohe T, Hayasaka D, Kamachi K, Yoshihara M, Itamura H, Hisatomi T, Wakayama K, Sueoka E, Kimura S Famotidine-induced reactive plasmacytosis and generalized lymphadenopathy: a case report and review of the literature *Int J Clin Exp Pathol* 2016, 9, 7680-7685
 8. Andersson E, Tanahashi T, Sekiguchi N, Gasparini VR, Bortoluzzi S, Kawakami T, Matsuda K, Mitsui T, Eldfors S, Bortoluzzi S, Coppe A, Binatti A, Lagström S, Ellonen P, Fukushima N, Nishina S, Senoo N, Sakai H, Nakazawa H, Kwong YL, Loughran TP, Maciejewski JP, Mustjoki S, Ishida F. High incidence of activating STAT5B mutations in CD4-positive T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood* 2016, 128, 2465-2468

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Takashi Hisatomi Seiji Kondo, Noriyasu Fukushima, Eijo Matsuishi, Yasushi Kubota, Takero Shindo, Hisashi Gondo, Shinya Kimura Efficacy of Melphalan/Prednisolone/Bortezomib(MPB) therapy for patients with multiple myeloma 第 75 回日本

- 血液学会総会 2013.10.11-13 ロイトン札幌
2. 吉村麻里子、板村英和、横尾眞子、出勝、久富崇、福島伯泰、末岡榮三朗、木村晋也 成人血球貪食リンパ組織球症の診断契機と治療 第 53 回リンパ網内系学会総会 2013.5.16-2013.5.18 京都国際学会
 3. 柘植薫、久保田寧、福島伯泰、一戸辰夫、木村晋也、末岡榮三朗 HTLV-I ウイルス関連疾患診療ネットワーク構築のための佐賀県における総合的な取り組み第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 2013.5-16-2013.5.18 パシフィコ横浜
 4. 末岡榮三朗、山田尚友、山田麻里江、久保田寧、福島伯泰、東谷孝徳、木村晋也 電子カルテと輸血管理システムの連携による輸血後鉄過剰症モニタリングプログラムの運用 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 2013.5-16-2013.5.18 パシフィコ横浜
 5. Yoshihara M, Itamura H, Fukushima N, Kamachi K, Kitamura H, Shindo T, Kubota Y, Sueoka E, Ichinohe T, Kimura S Therapeutic management in cardiac lymphoma. 第 11 回日本臨床腫瘍学会 2013.8.29-2013.8.31 仙台国際会議場
 6. Abe O, Yoshihara M, Kubota Y, Sueoka E, Kamachi K, Kitamura H, Itamura H, Nishi M, Shindo T, Fukushima N, Hamasaki Y, Kimura S Deferasirox in iron-overloaded patients with hematologic diseases as Saga University Hospital 第 75 回日本血液学会総会 2013.10.11-2013.10.13 ロイトン札幌
 7. 北村浩晃、久保田寧、金子ゆかり、蒲池和晴、吉原麻里、板村英和、進藤岳郎、福島伯泰、安藤寿彦、末岡榮三朗、青木洋介、木村晋也 造血器腫瘍患者の中心静脈カテーテル関連血流感染症の発生に環境による違いはあるのか？第 75 回日本血液学会総会 2013.10.11-13 ロイトン札幌
 8. A case of anaplastic large cell lymphoma, ALK- with T-LGL leukemia expressing aberrant phenotype Kamachi K, Fukushima N, Kitamura H, Yoshihara M, Itamura H, Yoshimura M, Yokoo M, Ide M, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Ichinohe T, Sueoka E, Ohshima K, Kimura S 第 75 回日本血液学会総会 2013.10.11-13 ロイトン札幌
 9. 五十嵐裕子、小宮山豊、櫻原雅美、畑上真緒、平城均、福島伯泰、木村晋也、正木浩哉、高橋伯夫 高分子キニノゲン欠乏症の血漿プレカリクレイン活性測定における試薬選択の重要性第 15 回日本検査血液学会学術集会 2014.7.20-2014.7.21 仙台国際センター
 10. 福島伯泰、佐藤謙一、蒲池和晴、木村晋也 悪性リンパ腫における臨床病理学的手法を用いた予後因子マーカーの探索～

T細胞性大顆粒リンパ球性白血病と未分化大細胞リンパ腫の合併例におけるSTAT3変異の解析~ 第4回国際医療福祉大学学会 2014.8-30-2014.8.31 国際医療福祉大学大田原キャンパス

11. Takata, K, Yamaguchi M, Yoshino T, Ishizuka T, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubuto N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Utsumi T, Masaki Y, Nosaka K, Fukushima N, Ohmachi K, Shimada K, Morimoto H, Tsukamoto N, Inoue Y, Yakushijin Y, Wasada I, Nakamura S, Matsuo Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K Prognostic biomarkers in patients with localized NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC 第76回日本血液学会学術集会 2014.10.31-2014.11.2 大阪国際会議場
12. 福島伯泰、末岡榮三朗、木村晋也 血清diamine oxidaseの経時的測定を使用した造血幹細胞移植時消化管合併症評価の有用性の検討 第62回日本臨床検査医学会学術集会 2015.11.19-2015.11.22 長良川国際会議場
13. 富安聡、福島伯泰、末岡榮三朗、木村晋也 造血幹細胞移植時の消化管粘膜障害評価に関するバイオマーカーの検討 第63回日本臨床検査医学会学術集会 2016.9.1-2016.9.4

図書)(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

福島伯泰 (FUKUSHIMA NORIYASU)
国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教

授

研究者番号：20346894

(2)研究分担者

久保田寧 (KUBOTA YASUSHI)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：60570413

(3)連携研究者 なし

()

研究者番号：

(4)研究協力者 なし

()