

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07142

研究課題名(和文)がん微小環境を持つヒト化マウスを用いた造血器腫瘍(多発性骨髄腫)の免疫療法モデル

研究課題名(英文)An immunotherapy model for hematopoietic malignancies (multiple myeloma) using humanized mice

研究代表者

吉原 哲 (Yoshihara, Satoshi)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：90461037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多発性骨髄腫症例の骨髄腫細胞を用い、細胞外マトリックスを用いた3次元培養につき検討した。また、同一症例の末梢血幹細胞を用いて免疫環境、微小環境を再現したモデルを作成する基盤を整備した。MGUS、症候性多発性骨髄腫の初発例、再発・難治例、POEMS症候群やその他の類縁疾患の臨床検体を用い、形質細胞における抗原の異常発現のプロファイルを解析した。また、移植適応多発性骨髄腫に対する治療開発として、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンの3剤併用レジメンを6コース行ってから造血幹細胞を採取し、さらに大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を施行するという導入療法を強化した治療レジメンの有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血液がんの治療は急速に進歩してきており、多発性骨髄腫の予後も急速に改善しているが、未だに治癒が得られる病気ではない。今後の治療開発のため、骨髄腫患者自身の腫瘍細胞と造血幹細胞を用いた疾患および治療モデルの作成を試みている。また、より臨床面に近いところでは、自家移植の適応となる多発性骨髄腫患者に対する治療開発として、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンの3剤併用レジメンを6コース行ってから造血幹細胞を採取し、さらに大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を施行するという導入療法を強化した治療レジメンの有用性を示した。

研究成果の概要(英文)：Myeloma cells from multiple myeloma patients were tested for three-dimensional culture using an extracellular matrix. In addition, a platform to create an immunotherapy model using peripheral blood stem cells from the same case as the myeloma cells was developed. We also analyzed the profile of aberrant antigen expression in plasma cells using clinical specimens from MGUS, symptomatic myeloma, and other related diseases. Moreover, we examined the feasibility of intensified induction therapy in newly diagnosed myeloma patients, consisted by 6 cycles of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone and reported the promising results.

研究分野：血液内科

キーワード：多発性骨髄腫 間葉系幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

血液がんの治療は急速に進歩してきており、多発性骨髄腫の予後も急速に改善しているが、未だに治癒が得られる病気ではない。本疾患は、他の血液がんと比較しても、骨髄の微小環境が疾患の進展および治療抵抗性に大きく関与しているものと考えられる。

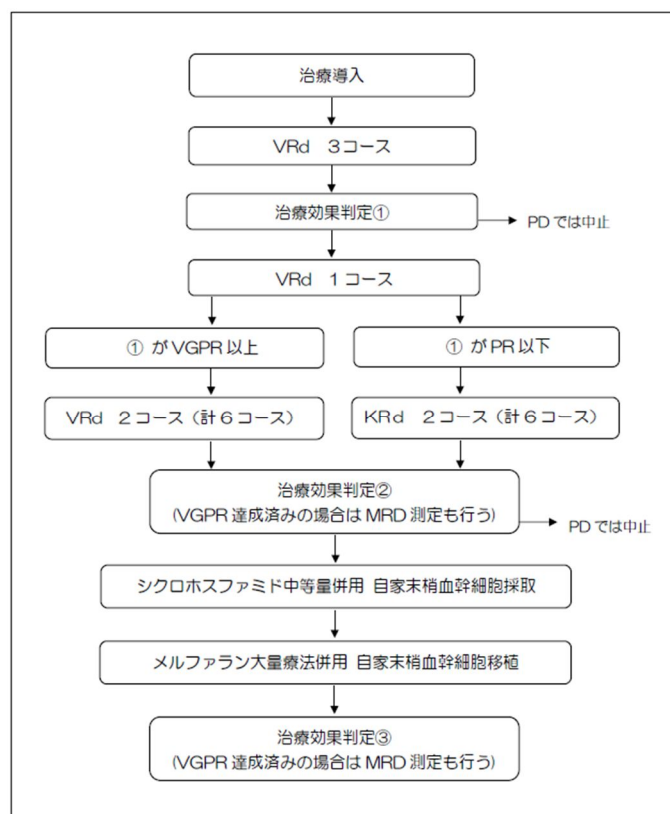
### 2. 研究の目的

今後の治療開発のため、骨髄腫患者自身の腫瘍細胞と造血幹細胞を用いた疾患および治療モデルの作成を試みる。また、比較的若年患者の予後を改善させるため、新たな治療開発を行うとともに、その臨床データから上記の疾患メカニズムを再考察する。

### 3. 研究の方法

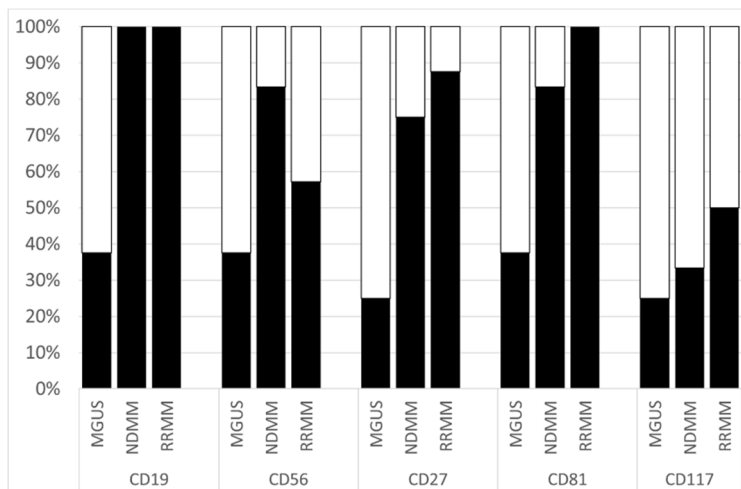
多発性骨髄腫症例の骨髄腫細胞を用い、細胞外マトリックスを用いた 3 次元培養につき検討した。また、同一症例の末梢血幹細胞を用いて免疫環境、微小環境を再現したモデルを作成する基盤を整備した。また、多発性骨髄腫やその前段階にある MGUS 症例について、マルチカラーフローサイトメリーにより表面抗原の異常発現パターンを解析した。

臨床上的治療開発としては、70 歳以下で臓器機能に大きな問題の無い症例を対象とし、導入療法としてボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンの 3 剤併用療法 (VRd) を 4 週ごと、(現在は 3~4 サイクルが標準であるが) 6 サイクル行った。3 サイクル後に VGPR 以上の deep response が得られなかった症例では最後の 2 サイクルではボルテゾミブからカルフィルゾミブに変更し KRd を行った。この導入療法後、末梢血幹細胞採取、自家末梢血幹細胞移植を施行した (右図)。



#### 4. 研究成果

多発性骨髄腫の疾患モデルについては、現在も継続して検討を行っている。表面抗原の異常発現パターンについては、MGUS、初発の多発性骨髄腫（NDMM）、再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）において CD19、CD27、CD81、CD117 については異常発現の頻度が上昇していることを示した（右図）



臨床上的治療開発としては、VRD×6サイクルをベースとして治療反応性に応じてKRDに変更するという強化・延長導入療法が有望な治療法であることを示した。VRD×3サイクル後に deep response を達成していた症例は50%であったが、6サイクル後には90%の症例がこれを達成していた。また、自家移植後には、80%の症例が完全奏効を達成した。本検討は10例の少数例における検討（feasibility study）であり、今後、さらなる検討を進める予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ikemoto Junko, Yoshihara Satoshi, Kobayashi Tamami, Kai Shunro, Fujimori Yoshihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Aldehyde dehydrogenase activity in cryopreserved cord blood cells for quality assessment prior to transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 4530-4534
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mmr.2018.9481	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamaki Hiroya, Ikegame Kazuhiro, Yoshihara Satoshi, Kaida Katsuji, Yoshihara Kyoko, Inoue Takayuki, Kato Ruri, Nakata Jun, Fujioka Tatsuya, Soma Toshihiro, Okada Masaya, Ogawa Hiroyasu	4. 巻 15
2. 論文標題 Low incidence of HHV 6 reactivation in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with corticosteroid as graft vs host disease prophylaxis compared with cord blood transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13073 ~ e13073
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/tid.13073	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Masaya, Tasaka Taizo, Ikegame Kazuhiro, Aotsuka Nobuyuki, Kobayashi Takeshi, Najima Yuho, Matsunashi Yoshiko, Wada Hideho, Tokunaga Hirotohi, Masuda Shinichi, Utsu Yoshikazu, Yoshihara Satoshi, Kaida Katsuji, Daimon Takashi, Ogawa Hiroyasu	4. 巻 100
2. 論文標題 A prospective multicenter phase II study of intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 335 ~ 343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejh.12999	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara Satoshi, Li Yuying, Xia Jinxing, Danzl Nichole, Sykes Megan, Yang Yong-Guang	4. 巻 10
2. 論文標題 Posttransplant Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Driven by Myeloid Cytokines and Vicious Cycles of T-Cell and Macrophage Activation in Humanized Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2019.00186	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Masaya, Imagawa Jun, et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia	6. 最初と最後の頁 353 ~ 360.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2018.03.004	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara Kyoko, Yoshihara Satoshi, Matsuda Ikuo, Imado Takehito, Matsuo Shohei, Okada Masaya, Shimizu Yoshifumi, Hirota Seiichi, Fujimori Yoshihiro	4. 巻 99
2. 論文標題 Treatment strategy in a patient showing borderline features between plasmablastic lymphoma and plasmablastic myeloma harboring a 17p deletion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1405 ~ 1407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-03975-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamahara K, Hamada A, Soma T, Okamoto R, Okada M, Yoshihara S, Yoshihara K, Ikegame K, Tamaki H, Kaida K, Inoue T, Ohsugi Y, Nishikawa H, Hayashi H, Ito Y, Iijima H, Ohnishi S, Hashimoto D, Isoe T, Teshima T, Ogawa H, Sato N, Fujimori Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Safety and efficacy of amnion-derived mesenchymal stem cells (AM01) in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a study protocol for a phase I/II Japanese trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e026403 ~ e026403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-026403	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima Kazuhiro, Okada Masaya, Yoshihara Kyoko, Tokugawa Tazuko, Sawada Akihiro, Yoshihara Satoshi, Tamaki Hiroya, Fujimori Yoshihiro, Ueda Syuji, Kawamoto Hiroyuki, Taniguchi Junichi, Yamakado Koichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Predictive value of interim FDG-PET/CT findings in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5403 ~ 5411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27103	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima Kazuhiro, Okada Masaya, Kashiwagi Toru, Yoshihara Kyoko, Tokugawa Tazuko, Sawada Akihiro, Yoshihara Satoshi, Fujimori Yoshihiro, Yamakado Koichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Early evaluation of tumor response to 90Y-ibritumomab radioimmunotherapy in relapsed/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma: what is the optimal timing for FDG-PET/CT?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 3935 ~ 3944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-019-06134-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yoshihara Satoshi, Yoshihara Kyoko, Ikemoto Junko, Onomoto Hitomi, Sugiyama Hiroki, Ikegame Kazuhiro, Tamaki Hiroya, Okada Masaya, Osugi Yuko, Fujimori Yoshihiro
2. 発表標題 Detailed bone marrow plasma cell phenotyping in the patients with suspected plasma cell disorders.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihara Kyoko, Shimizu Yoshifumi, Kawamoto Hiroyuki, Takatsuka Hiroyuki, Tokugawa Tazuko, Sawada Akihiro, Yoshihara Satoshi, Okada Masaya, Misawa Mahito, Ifuku Hidetaka, Okamoto Takahiro, Ooe Yokiko, Fujimori Yoshihiro
2. 発表標題 Bendamustine plus rituximab in the treatment of indolent lymphoma.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原享子, 吉原哲, 松田育雄, 松尾祥平, 今戸健人, 岡田昌也, 廣田誠, 藤盛好啓
2. 発表標題 V-EPOCHが著効したdel 17pを有するplasmablastic lymphoma/myelomaの1例
3. 学会等名 第43回日本骨髄腫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原哲，松田育雄，吉原享子，池本純子，岡山昌也，廣田誠一，藤盛好啓
2. 発表標題 IgA型M蛋白の急激な上昇を伴う骨髄再発を来した胸腺MALTリンパ腫の一例
3. 学会等名 第58回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 円山牧子，吉原享子，松田育雄，吉原哲，岡田昌也，廣田誠一，藤盛好啓
2. 発表標題 Len/dexによる導入療法後に大量メルファラン療法+自家末梢血幹細胞移植を施行したPOEMS症候群の一例
3. 学会等名 第58回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原享子，吉原哲，池本純子，岡田昌也，山原研一，相馬俊裕，藤盛好啓
2. 発表標題 Frailty score-based treatment strategy for transplant-ineligible elderly myeloma patients
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉山 寛貴，原田 由紀，大塚 真哉，小野本 仁美，入江 玲子，奥田 典子，村田 理恵，前田 和宏，池本 純子，吉原 享子，吉原 哲，山原 研一，相馬 俊裕，藤盛 好啓
2. 発表標題 当院におけるテムセルHS注の管理体制の構築
3. 学会等名 第65回日本輸血・細胞治療学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池本純子、杉山寛貴、原田由紀、大塚真哉、小野本仁美、入江玲子、奥田典子、村田理恵、前田和宏、吉原享子、吉原哲、岡田昌也、山原研一、相馬俊裕、藤盛好啓
2. 発表標題 当院におけるテムセルHS注の運用
3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玉置広哉、池亀和博、海田勝仁、丸山聡、眞弓あずさ、井上貴之、寺本昌弘、吉原哲、岡田昌也、小川啓恭
2. 発表標題 非寛解白血病に対するハプロミニ移植におけるWT1測定の意義：単施設解析
3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡田 昌也  (Okada Masaya)  (00309452)	兵庫医科大学・医学部・講師   (34519)	
研究分担者	相馬 俊裕  (Soma Toshihiro)  (40273619)	兵庫医科大学・医学部・非常勤講師   (34519)	
研究分担者	吉原 享子  (Yoshihara Kyoko)  (80595265)	兵庫医科大学・医学部・助教   (34519)	