

令和元年6月12日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07185

研究課題名(和文) 臍帯血と臍帯由来間葉系幹細胞の骨髄内共移植による新たな治療戦略

研究課題名(英文) Novel therapeutic strategy by intrabone marrow co-transplantation of cord blood and cord-derived mesenchymal stem cells

研究代表者

岡田 昌也 (OKADA, Masaya)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：00309452

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)：研究代表者らは洗浄しない臍帯血を造血の場である骨髄に直接投与する骨髄内臍帯血移植法を開発、第Ⅰ相試験を行い骨髄内臍帯血輸注の安全性を明らかにした。その後、生着率改善の確認のため、多施設共同で骨髄内臍帯血移植第Ⅱ相試験を行った。造血器悪性疾患40例が登録、解析され87%生着し有効性を明らかにし報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人臍帯血移植は難治性造血器腫瘍に対する根治的治療法として行われているが、移植細胞数が骨髄移植の約1/10と少ないため生着不全のリスクが高く、血球回復が遅延するという問題が生じ、移植関連死亡率の悪化をきたす原因となっている。一方、経静脈的に輸注された造血幹細胞の多くは、肺などの臓器にトラップされ、骨髄に到達するものは移植された幹細胞の10%程度であるため、骨髄に直接投与する骨髄内移植法は臍帯血移植の欠点を克服させる可能性がある。研究代表者らは骨髄内臍帯血移植第Ⅱ相試験を行い、輸注の安全性を明らかにした。この骨髄内臍帯血移植術を発展させ、有用性を確認する必要がある。

研究成果の概要(英文)：We developed an intra bone marrow transplantation (IBMT) of unwashed cord blood method. We carried out a phase I study which showed IBMT of unwashed cord blood with reduced intensity conditioning regimen is safe and well tolerated in adult patients. After that, in order to confirm the improvement of donor engraftment rate, a multicenter phase II trial was conducted. Forty patients with hematologic malignancies were enrolled. Full donor engraftment rate was 86.8%. IBMT of unwashed cord blood increased engraftment rate.

研究分野：造血幹細胞移植

キーワード：臍帯血移植 間葉系幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における成人臍帯血移植は、骨髄バンクドナーからの移植に比肩する件数が難治性造血器腫瘍に対する根治的治療法として行われている。しかし、成人臍帯血移植は、患者体重当たりの移植細胞数が骨髄移植の約 1/10 と少ない。このため生着不全のリスクが高く、血球回復が遅延するという問題が生じ、これが臍帯血移植における移植関連死亡率の悪化をきたす原因となる。一方、造血幹細胞移植前処置の強度を弱めた骨髄非破壊的前処置による移植、いわゆるミニ移植は造血幹細胞移植の適応年齢を広げることが可能としたが、生着不全のリスクを高めている。以上の理由により、臍帯血ミニ移植における生着不全は改善が必要な課題である。

2. 研究の目的

造血幹細胞移植では造血幹細胞を経静脈的に輸注することが一般に行われているが、経静脈的に輸注された造血幹細胞の多くは、肺などの臓器にトラップされ、骨髄に到達するものは移植された幹細胞の 10%程度と報告されている。このため、臍帯血を骨髄内に直接投与することで、生着率が改善する可能性がある。研究代表者らは骨髄内臍帯血移植第 Ⅰ相試験を行い輸注の安全性を明らかにした。この骨髄内臍帯血移植術を進展させ、有用性を確認する必要があった。

3. 研究の方法

非破壊的前処置による臍帯血移植が適応となる造血器悪性腫瘍を有する患者が適応となる。前処置は骨髄非破壊的前処置(フルダラビン 40mg/m² × 5day、シクロホスファミド 50mg/kg × 1day 全身放射線照射 3Gy × day)を用いる。移植変態宿主病予防はシクロスポリンおよびミコフェノール酸モフェチルを用いる。

骨髄内臍帯血移植には移植前投薬として、ヒドロコルチゾン、塩酸ヒドロキシジンの投与を行う。移植手技は臍帯血を 37℃ の恒温槽で解凍後、通常の骨髄穿刺と同様の手技で片側に 1-2ヶ所まで両側腸骨に穿刺を行い、臍帯血の洗浄を行わず輸注する。

主要評価項目は、ドナー型生着率とする。

4. 研究成果

多施設共同で骨髄内臍帯血移植第 Ⅰ相試験を行った。主要評価項目はドナー生着であり、造血器悪性腫瘍患者 40 人が登録された。臍帯血を洗浄せずに 4 つの腸骨骨部位(各片側骨盤に 2 つ)に輸注した。全ドナー生着率は 86.8%であり、好中球と血小板の生着の累積発生率は、それぞれ 86.4%と 85.5%であった。好中球 ($> 0.5 \times 10^9 / L$) および血小板 ($2.0 \times 10^9 / L$) の回復までの時間の中央値は、それぞれ 17.5 および 44 日であった。重症急性移植片対宿主病は 47.5%、広範囲の慢性 GVHD の累積発生率は 3.0%であった。再発および非再発死亡率は、それぞれ 30.4%および 28.0%であった。多くの患者は進行期造血器悪性疾患であったが 3 年生存率は 45.6%と良好な結果であった。これらの結果は、我々が開発した骨髄内臍帯血移植法が造血回復を改善し、重篤な移植片対宿主病の発生率を減少させることを示唆するものであった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Kitajima K, Okada M, Kashiwagi T, Yoshihara K, Tokugawa T, Sawada A, Yoshihara S, Fujimori Y, Yamakado K. 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? Eur Radiol. 2019 Mar 21. doi: 10.1007/s00330-019-06134-7. 査読あり

Tamaki H, Ikegami K, Yoshihara S, Kaida K, Yoshihara K, Inoue T, Kato R, Nakata J, Fujioka T, Soma T, Okada M, Ogawa H. 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. Transpl Infect Dis. 2019 Jun;21(3):e13073. doi: 10.1111/tid.13073. 査読あり

山原 研一, 濱田 彰子, 大西 俊介, 相馬 俊裕, 岡本 里香, 中村 志郎, 岡田 昌也, 吉原 哲, 吉原 享子, 橋本 大吾, 磯江 敏幸, 豊嶋 崇徳, 佐藤 典宏, 藤盛 好啓
急性 GVHD・クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の医師主導治験 兵庫医科大学発・初認定ベンチャーによる開発をめざして兵庫医科大学医学会雑誌 (0385-7638)43 巻 1 号 Page41-45(2018.09) 査読あり

Okada M, Imagawa J, Tanaka H, Nakamae H, Hino M, Murai K, Ishida Y, Kumagai T, Sato S, Ohashi K, Sakamaki H, Wakita H, Uoshima N, Nakagawa Y, Minami Y, Ogasawara M, Takeoka T, Akasaka H, Utsumi T, Uike N, Sato T, Ando S, Usuki K, Mizuta S, Hashino S, Nomura T, Shikami M, Fukutani H, Ohe Y, Kosugi H, Shibayama H, Maeda Y, Fukushima T, Yamazaki H, Tsubaki K, Kukita T, Adachi Y, Nataduka T, Sakoda H, Yokoyama H, Okamoto T, Shirasugi Y, Onishi Y, Nohgawa M, Yoshihara S, Morita S, Sakamoto J, Kimura S; DADI Trial Group, Japan. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line

Treatment.Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 May;18(5):353-360.e1. doi:

10.1016/j.clml.2018.03.004. 査読あり

Okada M, Tasaka T, Ikegame K, Aotsuka N, Kobayashi T, Najima Y, Matsuhashi Y, Wada H, Tokunaga H, Masuda S, Utsu Y, Yoshihara S, Kaida K, Daimon T, Ogawa H. A prospective multicenter phase II study of intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning. Eur J Haematol. 2018 Apr;100(4):335-343. doi: 10.1111/ejh.12999. 査読あり

Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Yoshihara K, Ishii S, Inoue T, Okada M, Tamaki H, Soma T, Kusunoki Y, Kojima H, Saji H, Ogawa H. Spousal hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2017 May;105(5):646-657. doi: 10.1007/s12185-016-2168-y. 査読あり

Muroi K, Miyamura K, Okada M, Yamashita T, Murata M, Ishikawa T, Uike N, Hidaka M, Kobayashi R, Imamura M, Tanaka J, Ohashi K, Taniguchi S, Ikeda T, Eto T, Mori M, Yamaoka M, Ozawa K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. Int J Hematol. 2016 Feb;103(2):243-50. doi: 10.1007/s12185-015-1915-9. 査読あり

Inoue T, Ikegame K, Kaida K, Okada M, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimori Y, Soma T, Ogawa H. Host Foxp3+CD4+ Regulatory T Cells Act as a Negative Regulator of Dendritic Cells in the Peritransplantation Period. J Immunol. 2016 Jan 1;196(1):469-83. doi: 10.4049/jimmunol.1402950. 査読あり

〔学会発表〕(計 4 件)

福永 景子, 池亀 和博, 海田 勝仁, 井上 貴之, 吉原 哲, 吉原 享子, 大杉 夕子, 玉置 広哉, 岡田 昌也, 小川 啓恭, 藤盛 好啓ステロイド抵抗性急性GVHDに対するヒト骨髄由来間葉系幹細胞の有効性(The efficacy of mesenchymal stem cells for the treatment of steroid-refractory acute GVHD)

第 80 回日本血液学会学術集会 2018 年 10 月 13 日大坂

山原 研一, 浜田 彰子, 黒田 将子, 岡田 昌也, 吉原 哲, 大西 俊介, 相馬 俊裕, 豊嶋 崇徳, 小川 啓恭, 藤盛 好裕

サイトカインリッチな成牛多血小板血漿由来血清「NeoSERA」を用いた高品質羊膜 MSC の製剤化と急性GVHD・クローン病向け医師主導治験

第 22 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2018 年 4 月 28 日宮崎

岡田 昌也

間葉系幹細胞(MSC)によるステロイド抵抗性急性移植片対宿主病(SR-aGVHD)治療

第 61 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会 2016 年 11 月 11 日京都

岡田 昌也

間葉系幹細胞による急性GVHD 治

第 105 回近畿血液学地方会 2016 年 6 月 18 日大阪

〔図書〕(計 1 件)

岡田 昌也

白血病学(下)

日本臨床社

白血病の治療 総論 造血幹細胞移植(理論、方法) 同種造血幹細胞移植 HLA 半合致移植

Page61-65(2016.12)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hyo-med.ac.jp>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究分担者氏名: 相馬 俊裕

ローマ字氏名:(SOMA, Toshihiro)

所属研究機関名: 兵庫医科大学

部局名: 医学部

職名：非常勤講師
研究者番号（8桁）：40273619

研究分担者氏名：吉原 哲
ローマ字氏名：(YOSHIHARA, Satoshi)
所属研究機関名：兵庫医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：90461037

研究分担者氏名：池亀 和博
ローマ字氏名：(IKEGAME, Kazuhiro)
所属研究機関名：兵庫医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：20372609

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。