

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：28-5

課題名：小児に対する最適な造血幹細胞移植法の開発研究

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 小児がんセンター 移植・細胞治療科 診療部長 加藤元博

(研究成果の要約) 本研究は、前方視的臨床試験の遂行に基礎的な病態解析を付随させることで、小児における造血幹細胞移植法の最適化を目的としている。平成31年度は、計画通り前方視的臨床試験(移植後シクロホスファミド単独によるGVHD予防[SAP-P2]・非悪性疾患に対する移植後シクロホスファミドおよび抗胸腺グロブリンを用いた移植[Haplo-NM])を継続し、Haplo-NMについては移植法の安全性が確認できたため登録を愁傷した。また、新たに開始した臨床試験(慢性肉芽腫症に対する多施設第II相試験[CGD-RIST2])でも順調な症例登録を得ている。さらに、移植の適応となる疾患のゲノム解析を通じ、分子病態に関する知見を得た。

1. 研究目的

造血幹細胞移植はこんにち広く施行されているが、急性期や晩期合併症等、課題は少なくない。本分担研究は、研究班が課題とする「移植片対宿主病(GVHD)対策」と、「非放射線照射前処置」の適正化を目指した前方視的臨床試験をデータ管理面から支援することによって、これまで本邦の小児の造血幹細胞移植の領域において不十分であった「前方視的臨床試験」を行うことで高いレベルのエビデンスを構築し、さらに臨床試験に「基礎的な病態解析」を付随させることで移植法の利点・欠点を詳細に評価することを目的とする。

2. 研究組織

研究者	所属施設
加藤 元博	国立成育医療研究センター
瀧本 哲也	国立成育医療研究センター
今留 謙一	国立成育医療研究センター
内山 徹	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

(1) 前方視的臨床試験

本年度は、当初の目標通り、移植後シクロホスファミドを用いた2つの臨床試験とともに、慢性肉芽腫症に対する多施設第II相臨床試験を実施している。試験の実施には小児がん登録室をデータセンターとしている。それぞれの臨床試験の概要と進捗を以下に

示す。

(イ) 同種造血幹細胞移植における移植後シクロホスファミド単剤によるGVHD予防法の多施設共同第II相試験

移植片対宿主病(GVHD)は、短期的にも長期的にも重要な同種移植における合併症である。近年、移植後にシクロホスファミドを投与することで、優れたGVHD予防効果が得られることが報告された。そこで、「移植後シクロホスファミドのGVHD予防効果を応用すれば、移植後に用いるカルシニューリン阻害剤の使用を最小限にとどめることが可能である」との仮説に基づいて、移植後シクロホスファミド単独でGVHD予防が可能かどうかを確認する臨床試験を計画した。カルシニューリン阻害剤を減らすことで、腎障害や神経障害などの薬剤有害事象を最小限にとどめることができると期待される。

臨床研究開発センターと連携して研究計画書を完成させ、小児がん登録室をデータセンターとして平成28年5月から4施設(国立成育医療研究センター、埼玉県立小児医療センター、都立小児総合医療センター、神奈川県立こども医療センター)での多施設共同臨床試験として開始した(jRCTs031180399)。

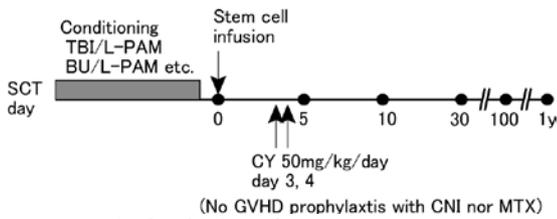


図 1. 臨床試験の概要図

予定登録症例数は 30 例であり、令和 2 年 3 月末時点で 11 例が登録され、順調な経過が得られている。今後、症例登録をさらに進めていく。

(ロ) 慢性肉芽腫症に対する用量調整ブスルファンを用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植についての多施設共同第 II 相試験

慢性肉芽腫症に対する移植について、同様の前処置で症例数を増やして全国規模の多施設共同第 II 相試験として開始した (jRCTs031180398)。令和 2 年 3 月末の時点で 9 例が登録されている。これまでの症例はすべて生着が得られ順調な経過となっている。

(ハ) 非悪性疾患の小児を対象とした移植後シクロホスファミドと抗胸腺グロブリンを併用した HLA 不一致血縁者間造血幹細胞移植のパイロット研究

HLA 一致ドナーが得られない患者に対する移植法の確立を目指して、HLA 不一致ドナーからの移植において移植後シクロホスファミドと抗胸腺グロブリンを併用することの安全性の確認を目的とした臨床試験を開始した (jRCTs031180397)。6 例の解析対象例がすべて順調な経過を得たことから登録を終了し、追跡中となっている。

(2) 病態解析

これまでに述べた臨床試験登録症例を含めた造血幹細胞移植症例を対象として、移植後の病態の把握のために基礎的な病態解析を行っている。その具体的な進捗状況や得られた成果を以下に示す。

(イ) 臨床試験登録例について、高度先進医療研究室にて感染症スクリーニングとしてマルチプレックスおよび定量 PCR によるウイルススクリーニングを行っている。

また、成育遺伝研究部にてフローサイトメトリーを用いた血球分画測定免疫による再構築過程を体系的に評価している。これまでのところ、移植後シクロホスファミドを用いた移植後の患者では、制御性 T 細胞が排除されずに保存されているなど、GVHD の予防効果の病態的な観点からの理解につながる知見が確認されている。

臨床試験終了後に、全体の患者の臨床経過との関連を評価することで、移植法の利点・欠点を検討する貴重な情報になる。

(ロ) 日本造血細胞移植学会の登録データを用い、造血幹細胞移植の臨床成績についての検討を行った。

生着不全後に生じる染色体異常の臨床的な意義を探索するために、全国的な二次調査を実施した。染色体異常は長期にわたって観察され、稀ではあるが二次性の造血器腫瘍の背景となりうるということが明らかになった (Kato M et al. Bone Marrow Transplant 2019)。

(ハ) 造血幹細胞移植を行った白血病患者の分子病態解析を実施した。

典型的な転座を持たない急性前骨髄性白血病の症例から、稀な TBL1XR1-RARA 転座を見出し (Osumi T et al. Genes Chromosomes Cancer 2019)、また、乳児急性リンパ性白血病の症例からは MLL-ACTN2 転座を検出した (Yoshida M et al. Pediatr Blood Cancer 2019)。

4. 研究内容の倫理面への配慮

前方視的臨床試験及び基礎病態解析については、いずれも国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の審査を受け、承認の上で遂行している。臨床研究法の施行と

ともに特定臨床研究としての移行手続きを行い、認定臨床研究審査委員会で承認が得られている。

臨床試験の登録例については審査委員会で承認を受けた説明文書を用いて患者もしくは代諾者から同意を得て治療を行っている。