

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

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター

（所属・職名）小児がんセンター 移植・細胞治療科 診療部長

（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30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・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）を継続するとともに、新たに一つの臨床試験（慢性肉芽腫症に対する多施設第II相試験）を開始した。また、前年度までに実行した臨床試験（慢性肉芽腫症に対するパイロット試験）について論文化し成果として報告した。加えて、基礎的な病態解析を行い、移植の対象となる疾患の病態の理解につながる成果を得ている。

1. 研究目的

本研究では、小児における最適な造血幹細胞移植法を開発することを目的とし、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計画している。

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つの臨床試験を行うとともに、慢性肉芽腫症に対するパイロット試験の成功を踏まえて多施設第II相臨床試験を開始した。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

同種移植における合併症を最小化することは、合併症死亡率を減らし、生存率の向上につながるだけでなく、生存者の長期的な生活の質を担保するためにも重要である。特に移植片対宿主病（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。

そのような背景の中で、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（UMIN000021375）。

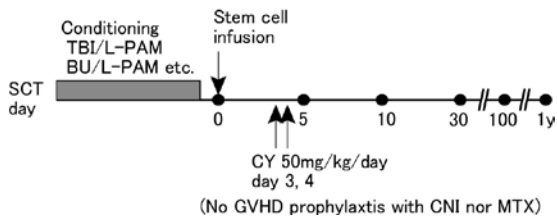


図 1. 臨床試験の概要図

予定登録症例数は 30 例であり、平成 31 年 4 月末時点で 8 例が登録され 6 例が移植を受け、現時点で grade2 以上の GVHD の発症は 1 例のみであり、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。

また、臨床研究法の施行とともに特定臨床研究としての手続きを行い、認定臨床研究審査委員会で承認が得られている。

(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パイロット研究

慢性肉芽腫症の移植前処置は確立されておらず、国内の移植登録による長期生存率は 70% 台であった。

しかし、欧州の多施設共同臨床試験により、ブスルファンを試験投与して用量を最適化することで 90% を超える良好な生存率が達成できることが報告された。そこで、この臨床試験で用いられた移植法をさらに最適化させた前処置の有効性を確認することを目的としてパイロット試験を前方視的単施設臨床試験として実施した。

臨床研究開発センターの協力のもと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、「用量調整ブスルファンによる骨髄非破壊的前処置」による同種造血幹細胞移植の安全性を確認するための前方視的臨床試験を平成 28 年 5 月から開始し (UMIN000022688)、順調な症例登録と良好な結果により臨床試験を終了した。

結果として登録した 6 例中全例が生存し、1 例の二次性生着不全のみで 5 例が生着した。成果は学会発表とともに英語論文として公表した (Osumi T et al. Bone Marrow Transplant 2018)。

(ハ) 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

上述の臨床試験 (ロ) の良好な経過を踏まえ、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 (UMIN00030647)。平成 31 年 3 月末の時点で 8 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。

臨床研究法の施行とともに特定臨床研究としての手続きを行い、認定臨床研究審査委員会で承認が得られている。

(ニ) 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

上記の臨床試験はいずれも HLA 一致ドナーからの造血幹細胞移植を対象としているため、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 (UMIN000026159)。すでに 5 例が登録され、うち 4 例が移植を受け、いずれも順調な経過が得られている。

他施設 (東京医科歯科大学、埼玉県立小児医療センター) の倫理審査委員会の承認が得られ、症例集積を進めていく。

臨床研究法の施行とともに特定臨床研究としての手続きを行い、認定臨床研究審査委員会で承認が得られている。

(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中間的には得られている。

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と考える。

(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GVHDの意義についての検討を行った。

小児白血病においては、GVHDのgrade IIが生存については有利に働かず、過度なGVHDが長期生存にとって避けるべき事象であることが確認された。この点は急性骨髄性白血病でさらに顕著であり、疾患ごとにGVHDによる抗腫瘍効果が異なることが明らかになった (Kato M et al. Bone Marrow Transplant 2018)。

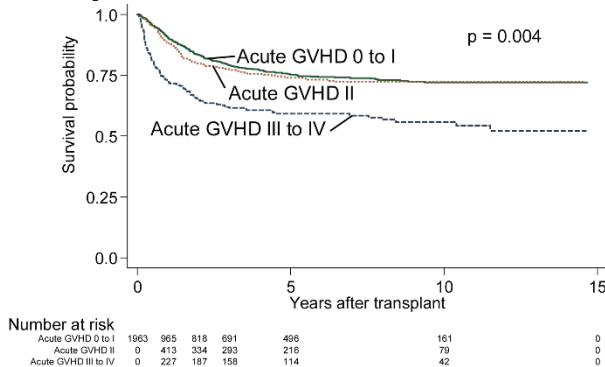


図 2. GVHD の grade と生存率

(ハ) 造血幹細胞移植を行った白血病患者の分子病態解析から、急性前骨髄性白

血病の一部のサブタイプを規定する新たな転座を特定した。

これまで、急性前骨髄性白血病の99%はRARA遺伝子の転座を持つとされていたが、RARA遺伝子の転座が陰性の患者からRARB遺伝子の転座を特定し、この融合遺伝子がRARA遺伝子の転座と同様に病態に関与していることを特定して報告した (Osumi T et al. Cancer Res 2018)。

(ニ) GVHD発症から改善に至る動的な変化を解析した結果から、GVHDの発症から改善に至る分子病態の解明につながると期待する中間成果を得ている。症例数をさらに蓄積し、知見の確認を行っている。

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。