

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究

小児造血器腫瘍に対する造血細胞移植の標準治療の確立

担当責任者 矢部 普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学・准教授）

研究要旨

同種造血細胞移植は化学療法で治癒困難なハイリスク白血病に対して根治を期待しうる治療として広く行われているが、前処置毒性や graft-versus-host disease (GVHD) を始めとする様々な合併症による死亡のリスクも比較的高い。加えてドナー探しに要する時間は、最適な移植タイミングを逃してしまう可能性もある。本研究ではこれらの課題への具体的な対策を立案し、小児リンパ系腫瘍に対する標準的な造血細胞移植療法を確立する。

A. 研究目的

小児のハイリスク白血病の治療において、造血細胞移植は不可欠の治療法であるが、様々な合併症に悩まされることも少なくない。また、特に非血縁ドナーではコーディネイトに 4 ヶ月以上を要することが多く、最適な移植のタイミングを逸する心配もある。

本研究では毒性の少ない移植前処置や、合併症対策を確立し、また生着不全の頻度が高いが移植時期の選択が容易な非血縁臍帯血移植の成績安定を目指すことで、標準的な造血細胞移植療法を確立する。

B. 研究方法

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Group (JPLSG)登録された症例においてはプロトコルによる移植適応を遵守し、移植療法の詳細は基本的に JPLSG-SCT 委員会による「小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル」に準じて行う。移植時期を最適化するために、早期にドナー候補を検索し、適切な臍帯血があれば、ピックアップしておく。

JPLSG 非登録例においては過去の文献や JPLSG-SCT 委員会による「小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル」を参考に、最適と考えられる移植法を選択し、移植結果をヒストリカルコントロールと比較検討する。移植後早期合併症に共通する血管内皮障害や凝固障害に対しては、リコンビナントトロンボモジュリンを用いた前方視的観察研究を行う。

（倫理面への配慮）

JPLSG のプロトコル対象における造血細胞移植は、東海大学臨床研究審査委員会の承認を得ており、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて、文書による同意を得た。

C. 研究結果

本研究は着手されたばかりのため、独自の臨床研究は開始されていないが、移植後早期合併症対策として、リコンビナントトロンボモジュリンを用いた前方視的観察研究の計画書が完成し、プロトコルレビューを経て、小児血液・がん学会倫理委員会に提出する段階となっ

ている。また、今までに JPLSG-SCT 委員会として「小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル」を作成し、造血細胞移植の臨床研究を進めるための基盤整備を進めている。また、臨床研究を遂行するための検査体制の整備として、まず対象症例数の少ない骨髄系腫瘍を対象に、移植後ウイルス感染症のモニタリングとしての real-time PCR や生着判定に必要な short-tandem repeat (STR)法について検討した。

非血縁臍帯血移植については、東海大学小児科での急性リンパ性白血病 (ALL) に対する移植例を見ると、寛解導入療法後早期再発例、Ph 陽性 ALL の再発例、二次性 ALL の成人例、移植後再発の ALL 例などにおいても長期寛解が得られていた。

D. 考察

造血細胞移植は治療に伴うリスクが問題とされてきたが、近年の移植治療の進歩や支持療法の発達により、移植後早期死亡の減少が得られている。しかしながら、重症の血管内皮障害や凝固障害を呈した例では、治療が困難になることも稀ではない。わが国で開発されたりコンビナントロンボモジュリンは、移植後早期合併症として肝中心静脈閉塞症に対する有効例の報告など、血管内皮障害や凝固障害に対する有用な薬剤となり得る。今後、前方視的観察研究によって、小児造血細胞移植での有用性を検討し、造血細胞移植の標準治療を確立する。

非血縁臍帯血移植は、当初生着不全や感染症の頻度が高いことが問題となり、また GVHD の合併が少ないとされる分、抗白血病効果も弱い可能性が指摘されていた。しかし、今回の東海大学の症例を見ると、再発非寛解例や移植後再発例など、骨髄移植でも治癒困難な例での長期寛解が確認されており、ハイリスクリンパ性

腫瘍に対する治療法として十分期待できるものと考えられた。

E. 結論

同種造血細胞移植は合併症対策を進めることでさらに安全性を高めることができ、非血縁臍帯血移植は十分な治療効果を保ちつつ、速やかな移植を可能にする。

F. 研究発表

1. 論文発表

原著論文；英文

1. Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, Inagaki J, Yoshida N, Sakashita K, Kakuda H, Yabe H, Kurosawa H, Kudo K, Manabe A; Japanese Pediatric Myelodysplastic Syndrome Study Group. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol.* 2014 Dec 11. [Epub ahead of print]
2. Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, Yabe H, Mason RW, Montañó AM, Orii KE, Orii KO, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2014 Nov 8. pii: S1096-7192(14)00347-3. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.002. [Epub ahead of print]
3. Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A

- (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol.* 2014 Oct 10. doi: 10.1111/bjh.13174. [Epub ahead of print]
4. Goto H, Kaneko T, Shioda Y, Kajiwara M, Sakashita K, Kitoh T, Hayakawa A, Miki M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inukai T, Kato C, Sakamaki H, Yabe H, Suzuki R, Kato K. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Sep 27. doi: 10.1002/pbc.25245. [Epub ahead of print]
 5. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2014 Sep 5. pii: haematol.2014.109355. [Epub ahead of print]
 6. Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Yabe H, Arisaka O. Necessary stem cell transplantation using myeloablative therapy for myelodysplastic syndrome with progression of genotypic abnormalities and TP53 dysfunction in a young adult. *Pediatr Transplant.* 2014 Nov;18(7):E255-7. doi: 10.1111/petr.12334. Epub 2014 Aug 7.
 7. Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, Yabe H, Kato S, Shimada T, Mason RW, Orii KE, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:184-196.
 8. Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K. Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Oct;61(10):1860-6. doi: 10.1002/pbc.25121. Epub 2014 Jun 29.
 9. Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol.* 2014 Aug;100(2):171-9. doi:10.1007/s12185-014-1616-9. Epub 2014 Jun 25.
 10. Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica.* 2014 Aug;99(8):1312-6. doi: 10.3324/haematol.2013.091165. Epub 2014 May 9.
 11. Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H,

- Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Aug;20(8):1145-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13.
12. Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Kato S, Yabe H. Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jul;49(7):921-6.
2. Yabe H, Tabuchi K, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Sakamaki H, Kaea K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Murata M, Suzuki R, Kanda Y. Evaluation of cell dose to achieve engraftment in unrelated cord blood transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.
3. Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Itosu M, Muroi K, Koh K, Kato S, Yabe H. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Japanese Fanconi anemia patients with myeloid malignancies. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.

総説

1. 矢部 普正 Fanconi 貧血 小児科
2014 ; 55(11): 1559-1564.

ガイドライン

1. 矢部 普正 小児造血細胞移植患者への予防接種 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 日本小児感染症学会 2014.

2. 学会発表

1. Yabe H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Kasai K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Kato K, Murata M, Suzuki R, Atsuta Y. Comparison of two doses of antithymocyte globulin in pediatric patients with aplastic anemia who received allogeneic bone marrow transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.
4. Yabe M, Hira A, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Miyashita M, Ohtsubo K, Matsuo K, Takata M. Infant Japanese Fanconi anemia patients with the ALDH2-AA Genotype. 26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. September, 2014, Bethesda, USA.
5. Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Yabe M. Persistent parvovirus B19 infection resulting in donor cell leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Fanconi anemia. 26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. September 2014, Bethesda, USA.
6. Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Tahara H, Kurumizawa H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Identification of novel UBE2T mutations in Japanese

Fanconi anemia patients. 37th Annual
meeting of the molecular biology society of
Japan 2014年 11月 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

