

# 論文内容要旨

論文題目

## 臍帯血移植における生着不全の病態解明と至適移植前処置の開発

指導（紹介）教授： 石澤 賢一  
氏 名： 山本 久史

### 【内容要旨】

HLA 一致血縁者の代替ドナーとして、臍帯血移植（Cord blood transplantation ; CBT）が広く実施されるようになった。迅速性に優れ、かつ Human Leukocyte Antigen (HLA) 2 抗原不一致まで移植が可能という特性から、より多くの患者さんに同種移植の恩恵をもたらしてきた。一方で、多くの CBT が実施されている現在でも、血縁ドナーに代わるドナーの中での臍帯血の優先順位は必ずしも高くない。その最大の理由が高い生着不全率である。骨髄移植や末梢血幹細胞移植と比べて、CBT では生着までの期間が遅延し、生着達成率も低いことが初期より報告されており、生着不全の病態解明やその対策が急務であった。著者らは、多数例の臨床データや検体を用いて、CBT 後の生着不全の病態解明に努め、複数の新規知見を明らかにしてきた。またその病態に基づいた移植方法の改良に努め、近年、生着率は確実に改善している。再生不良性貧血（AA）に対する同種移植は、その免疫学的病態から生着不全の高リスク移植と認識されており、CBT の AA への適応拡大は困難と思われてきた。Fludarabine（Flu）/Cyclophosphamide（CY）/Anti-thymocyte globulin（ATG）、CY/ATG などを前処置に用いた CBT の既報告では、生着率が 10-70%程度と不良であり、至適移植方法の確立が望まれる状況であった。我々は 2003 年に 70 歳の重症 AA 患者に対する Flu/Melphalan（Mel）/Total body irradiation（TBI）レジメンを用いた CBT の成功例を報告した。以後同様の前処置を用い、生着不全の病態解明に基づき移植方法を改良して症例を蓄積した。本研究では 23 例の移植成績を解析し、23 例中 22 例で生着が得られ、重症 GVHD の発症頻度は低く、3 年生存率 78.3%と極めて優れた成績を報告した。我々が用いた前処置法および GVHD 予防法、また臍帯血の適切な選択方法が、良好な生着率および生存率に寄与したと推察される。その成果は国内外に広く普及し、CBT は、HLA 一致同胞を有さない免疫抑制療法抵抗性 AA 患者や緊急移植が必要な劇症型 AA 患者に対する重要な治療選択肢の一つとなっている。また我々は、原疾患や年齢に応じた至適前処置方法の開発に努め、従来の“標準的”移植前処置法では限界があった高齢者進行期悪性疾患においても、優れた CBT 成績が示されるようになった。CBT から得られた経験や知見を臨床および科学的視点から適切に評価し、より多くの患者さんに治癒をもたらす新たな移植療法の確立に努めていきたい。

平成31年 1月 18日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：山本 久史

論文題目：臍帯血移植における生着不全の病態解明と至適移植前処置の開発に関する研究

審査委員：主審査委員

三井 哲夫 (印)

副審査委員

吉岡 孝志 (印)

副審査委員

浅尾 裕信 (印)

審査終了日：平成31年1月8日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

同種造血幹細胞移植は、血縁者、非血縁者骨髄、末梢血、非血縁臍帯血等、様々な移植源が得られるようになり同治療法の有用性は増している。そうした中、どの移植源を選択し、どのように移植を行うのが有効かは、いまだ不明な点も多い。血縁・非血縁の骨髄や末梢血を用いる場合、組織適合抗原(HLA)を合わせるのが必須で有り、迅速に適格なドナーを得るのが困難である。臍帯血はあらかじめ保存された移植源で、HLAを厳密に合わせなくても移植が成立することから有利な移植源であるが、生着までに時間がかかる、生着不全が他の移植源に比較して多い、移植時の感染症の頻度が高いこと等が問題になる。こうした点について、山本氏は国内でも有数の臍帯血移植件数をこなす所属病院で長年にわたり上記の問題点の病態について解析を進めると共に、その有効な移植法を検討し、臨床試験を行い、治療を確立させてきた。

臍帯血移植治療の中でも生着不全のリスクが高く移植治療が困難な重症型の再生不良性貧血において、70歳という高齢の患者さんへの骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の成功例を起点に、同様の方法で施設における連続症例で同治療法の臨床研究とその確立を行った。

生着に有効でまた治療毒性の低い免疫抑制をという視点から、移植前処置をFludarabine (150mg/m<sup>2</sup>)/Melphalan (80mg/m<sup>2</sup>)/Total body irradiation (4Gy)とすることで欧米施設の成績を凌駕する生着率を得た。また患者さん個々の検討で、レシピエントにおける抗HLA抗体の重要性に気付き、その定量を行なうとともに結果に合わせた移植源選択により、生着率を改善させてきている。更に、移植直後の過剰な生着前免疫反応は、ドナー由来の細胞による幹細胞の血球貪食に至ることで、従来とは異なる形で生着不全を引き起こす事を明らかにし、その予防の重要性を示した。GVHD予防法では、従来のMTXに替えて、Mycophenolate mofetilを用いることでGVHD抑制効果を改善するとともにこの過剰な生着前免疫反応を抑制、良好な生着率を得てきている。

こうした成果は、発表者らの移植症例の病態解析とそれに基づく治療的試みにより得られたもので、十分な臨床的新規知見を含んでいる。一方で本論文は2009年までの移植12例という比較的少ない、古い症例の解析であり、現時点で23例までの解析が為されているということから、症例データの更新と、本論文の構成の仕方等、必要な改訂を入れることを前提とした上で、審査委員会は本研究が学位の授与に値すると判断した。