

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1391011

研究進捗状況報告書の概要

1 研究プロジェクト

学校法人名	兵庫医科大学	大学名	兵庫医科大学
研究プロジェクト名	HLA 半合致移植と骨髄内骨髄移植を柱とする包括的細胞療法の確立を目指した研究		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

HLA 半合致細胞移植(HLA が半分一致で、半分不一致のドナーから移植)療法と骨髄内骨髄移植療法を研究の柱に据え、当大学の細胞療法を発展させるとともに、包括的細胞療法の拠点を形成するためのプロジェクトである。HLA 半合致移植は、donor availability の向上、抗腫瘍効果の増大を目指しており、骨髄内骨髄移植は、移植ルートを改善することによって、1/10 程の少ない造血幹細胞数での移植が成立することを目指している。それに加えて、GVHD および生着不全の改善を目指して、制御性 T 細胞、間葉系幹細胞の利用をはかる。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

HLA 半合致移植の問題点は、donor の免疫細胞が host の正常組織を攻撃する重症 GVHD の発生にあるが、可溶性 IL-2 受容体をモニタリングすることによって、その発症を予測できることを示した(Int J Hematol, 99: 463, 2014)。多施設共同前方向試験を実施することによって、当科が考案した HLA 半合致移植 regimen が安全に実施可能であることを証明することができた(Biol Blood Marrow Transplant; 21:1495, 2015)。MHC 半合致移植の基礎研究では、世界で初めて、独自に MHC 半合致移植のマウスモデルを構築し、GVHD が制御される機序につき、研究を進めた。GVHD の発症には、host の樹状細胞の活性化が必須であることが報告されているが、host 由来の制御性 T 細胞(Treg)が、その樹状細胞の数と成熟度を制御することによって、GVHD がコントロールされることを突き止めた(J Immunol, 196: 469, 2016)。移植の際、通常に、静脈内に幹細胞を輸注すると、幹細胞の 90%程度は、肺などの臓器に trap され、骨髄までたどり着かない。骨髄内造血幹細胞移植は、それを克服するため、骨髄内に直接移植することによって、幹細胞の生着効率を飛躍的に上げる試みである。多施設前方向で、骨髄内臍帯血移植の臨床研究(第 I/II 相試験:40 例)を実施し、現在、その結果を解析中である。間葉系幹細胞(MSC)に関して、卵膜や臍帯からの MSC の作成が可能(Cytotherapy, 14: 441, 2012)であり、マウスの GVHD モデルで有意に GVHD を抑制すること、さらには、ヒトの in vitro MLR の系でアロ免疫を抑制できることなどを明らかにした。現在、この MSC を重症 GVHD の治療に臨床応用を行うべく、再生医療新法に合わせて、プロトコルを準備中である。虚血性脳血管障害に対する、新規の細胞療法の開発に向けての基礎研究において、活性化したリンパ球が、内在性の神経幹細胞の生存に関わるなどの知見を得た。遺伝子導入による抗腫瘍免疫療法では、癌幹細胞に効率よく感染するアデノウイルスベクターの開発を行った。細胞療法の拠点形成を見据え、本学の Cell Processing Center を中心に、上記に述べた種々の細胞療法を発展させる取り組みを続けている。