

## 「21世紀COEプログラム」（平成15年度採択）中間評価結果

機関名	関西医科大学	拠点番号	F34
申請分野	医学系		
拠点プログラム名称 (英訳名)	難病の革新的治療法の開発研究—骨髄内骨髄移植を用いた難病モデルでの検討— (Novel strategies for treatment of intractable diseases using intra-bone marrow-bone marrow transplantation)		
研究分野及びキーワード	＜研究分野：医学系＞(難病)(骨髄移植)(臓器移植)(遺伝子治療)(再生医学)		
専攻等名	医学研究科：先端医療学専攻・医科学専攻 (医学研究科：病理系専攻・生理系専攻・内科系専攻・外科系専攻 平成16年4月1日変更。)		
事業推進担当者	(拠点リーダー名) 池原 進 教授 他 21名		

### ◇拠点形成の目的、必要性・重要性等：大学からの報告書（平成17年4月現在）を抜粋

<p>＜本拠点がカバーする学問分野について＞          本学が開発した新しい骨髄移植の技術（“灌流法”＋“骨髄内骨髄移植法”）は、ヒト同種骨髄移植の主要な問題点を解決する革新的技術であり、造血幹細胞の異常に基づく白血病や自己免疫疾患のみならず、間葉系幹細胞のagingに伴って発症する多様な疾患（血管障害、アルツハイマー病、糖尿病等）の根治療法の開発に直結する。</p>
<p>＜本拠点の目的＞          厚生労働省指定の難病には121疾患が指定されているが、小動物を用いた我々の実験から、この中のほとんどが、新しい骨髄移植の技術を利用することによって治療可能であることが、明らかになってきている。この方法の安全性と有効性をサルを用いたトランスレーショナル・リサーチを通して実証し、ヒトへ応用し難病を根治する。これまで100匹以上のサルを使用して、精力的に実験を行い、安全性と有効性が十分確認できたので、ヒトへ応用する。</p>
<p>＜計画：当初目的に対する進捗状況等＞          I. 新しいBMTの方法の開発          ①“灌流法”とIBM-BMTを安全に実施するための新しい器具（テフロン製）を産学共同で開発した（池原，特願中）。現在，病理解剖の際、家族の同意を得て遺体を用いて、この器具の強度と有効性を確認し、骨髄細胞の最適な採取場所を検討している（池原，福原，澤田，飯田，小林，岩坂）。          ②長管骨（上腕骨，脛骨等）以外に、腸骨や肋骨でもT細胞の混入なしに、灌流法で骨髄細胞(BMC)の採取が可能であることをサルとヒトで証明した（池原，福原，飯田，小林）。          ③BMCの分割投与：BMCを培養または凍結保存し、分割投与することによって、移植後の白血球数の減少を防ぐシステムを開発した（池原，福原，小林）。          ④最善の前処置方法の開発：放射線の分割照射(5Gy x 2)とドナーリンパ球輸注(DLI)の組み合わせが、現在のところ、最適である（池原，福原，小林）。          II. IBM-BMT（臓器移植の併用を含む）により治療可能な難病のスクリーニング          ①自然発症モデル動物（池原，稲垣，山田，伊藤）：          加齢に伴って発症する難病（アルツハイマー病、骨粗鬆症、感音難聴、肺気腫、肺線維症、動脈硬化症、糖尿病、本態性高血圧症等）のモデル動物に重点を置いて実験中である（一部は発表済，一部は投稿中）。          ②遺伝子改変マウス（池原，日下，松村，堀尾，黒崎）：          transgenic (TG) or knock out (KO)マウスを用いて、神経難病(ALS etc.)の発症予防に成功している(manuscript in preparation)。          ③IBM-BMTによって作製されたSCID/huキメラマウス（池原，藤澤，小林）：          難病患者のBMC（末梢血幹細胞でも可）をSCIDマウスにIBM-BMTすることによって、難病をSCIDマウスに移入し、病態と遺伝子異常の解析、並びに、新しい治療方法を開発中である（一部 Blood 15:2924, 2003）。          ④担癌動物（池原，上山）：          Meth A（線維肉腫）を移植したマウスにDLIとIBM-BMTを併用して腫瘍を根治する系を開発した(Stem Cells in press)。Meth A以外の腫瘍（ラットの大腸癌）の系でも同様の結果を得ている(manuscript in preparation)。          III. ヒトへの応用（池原，福原，飯田，小林，岩坂，澤田）          実験用カニクイザルを用いた研究成果により、新しい移植方法の安全性と有効性が確認できたので、平成16年12月9日に通常の骨髄移植では治療できない重度の地中海貧血(<math>\beta</math>-thalassemia major)の小児に対して中国と共同で新しい骨髄移植方法を実施し、安全性と有効性が確認できた。</p>
<p>＜本拠点の特色＞          新しい方法の安全性と有効性が、ヒトでも証明されたので、平成17年度より当大学病院（倫理委員会の承認済）においても、白血病を始めとし、種々の難病の患者に対して、この新しい方法を適用する。まず最初は、通常の骨髄移植方法では、再発をくり返している症例に対して、両親の骨髄細胞を用いて移植する。軌道に乗れば国内外の施設にもこの方法を指導し、世界中に普及させる。</p>
<p>＜本拠点のCOEとしての重要性・発展性＞          本学が開発した骨髄移植の新技術は、造血幹細胞だけでなく、間葉系幹細胞もドナーの正常な細胞に置換できるため、種々の難病の根治療法に直結するものと考えられる。小動物で有効性を証明し、サルで安全性を確認し、ヒトへ応用する。この方法を用いると、移植片対宿主病(GvHD)も発症しない(Stem Cells 22:125 2004)ので、HLA（白血球の型）の一致したドナーを探す必要もなく、誰からでも移植が可能である。</p>
<p>＜本プログラム終了後に期待される研究・教育の成果＞          白血病等の造血系疾患，免疫不全症，代謝異常症，自己免疫疾患（難病の中の半数以上を占める）、加齢に伴って発症する難病、悪性腫瘍等が治療可能となる。さらに、この骨髄移植方法を臓器移植と併用することにより、免疫学的寛容が誘導され、その結果、免疫抑制剤が不要となる。これは、従来の移植技術を根本的に変えるもので、難病の根治療法として大きな成果があがる。</p>
<p>＜本拠点における学術的・社会的意義等＞          ドナーとレシピエント（患者）のHLAを合わさなくても、移植が可能になれば、移植医療の飛躍的な発展に貢献する。造血幹細胞だけでなく間葉系幹細胞を正常な幹細胞に置換できる、この新しい移植方法は、加齢に伴って発症する難病の根治療法にも直結するものと考えられ、学術的，社会的意義は、極めて大きい。</p>

### ◇21世紀COEプログラム委員会における評価

<p>(総括評価)          このままでは当初目的を達成することは難しいと思われるので、助言等に留意し、当初計画の適切なる変更が必要と判断される。</p>
<p>(コメント)          本プログラムの目的は、新しい骨髄移植技術（灌流法、骨髄内骨髄移植法）の開発研究を動物モデルで行い、将来の臨床応用を目指すことである。ただ、将来の臨床応用を目指した研究については、十分な審議の上、慎重に行うことが必要と考える。新しい技術を評価するため、どの疾患をどのような理由で選び、何例を対象にして、エンドポイントをどこにとるのか、など十分に議論して貴大学発信のプロトコールを作成し、他の施設の協力も得て進めていく必要がある。また、人材育成の方針と連携に明確ではない所もみられる。このため、当初計画を一部変更することが必要と考える。          今後も若手研究者が大学内の意見交換を十分行える環境を保ち、学長のリーダーシップの下で、本プログラムが推進されることを期待したい。</p>