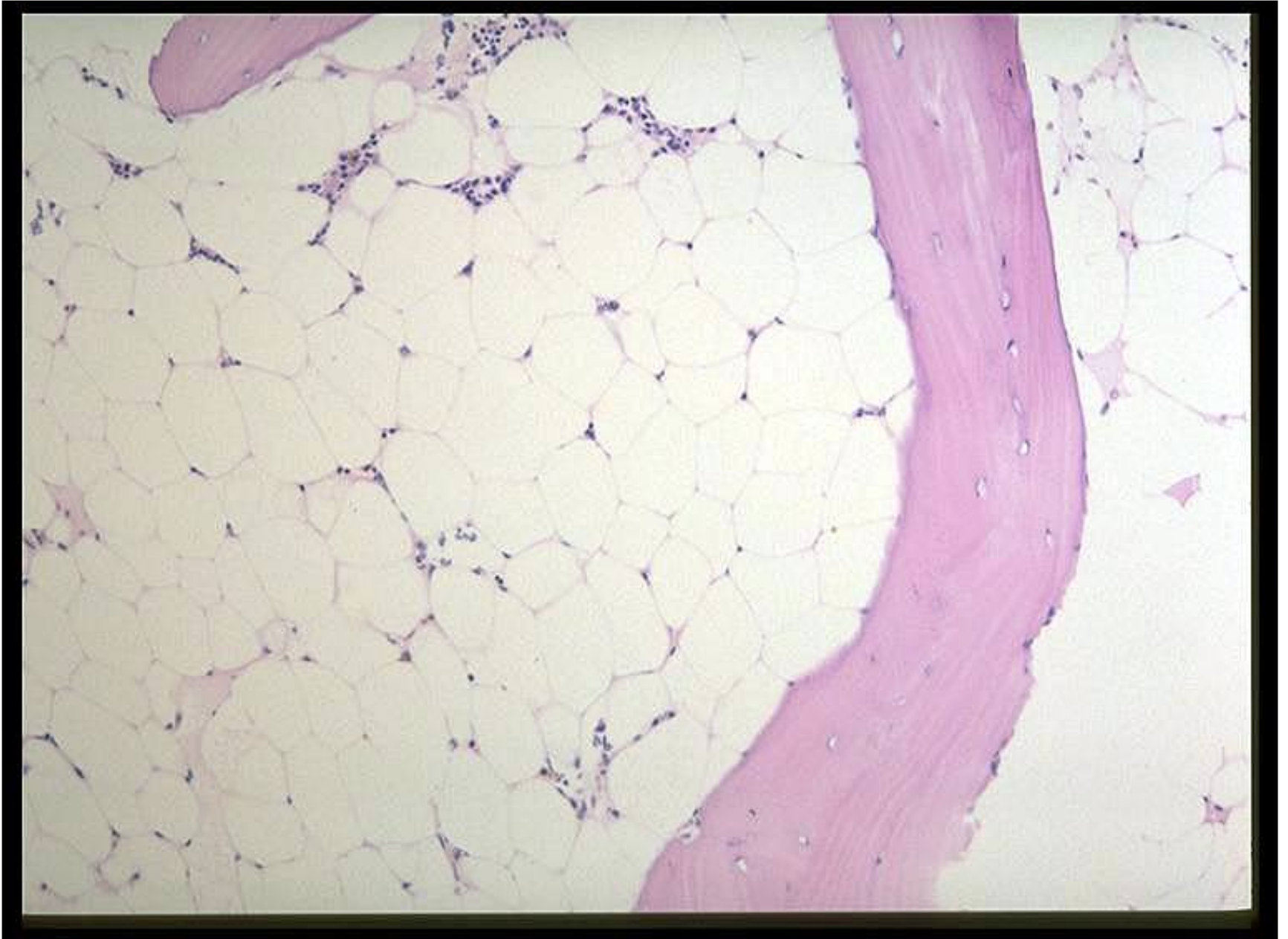




小児骨髄不全症の診断と 治療の進歩

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学
小島 勢二



1976年	名古屋大学医学部	卒業
1976年	愛知県厚生連加茂病院	研修医
1977年	名古屋大学医学部	小児科学教室入局
1978年	愛知県厚生連加茂病院	小児科勤務
1981年	静岡県立こども病院	血液腫瘍科勤務
1984年	名古屋第一赤十字病院	
	小児医療センター	血液腫瘍科勤務
1999年	名古屋大学大学院医学系研究科	
	成長発達医学	教授
2002年	名古屋大学大学院医学系研究科	
	小児科学	教授



日本小児科学会雑誌 86巻5号 794~799頁 (1982年)

Campylobacter 腸炎

(昭和56年5月21日受付)

(昭和57年2月1日受理)

厚生連加茂病院小児科

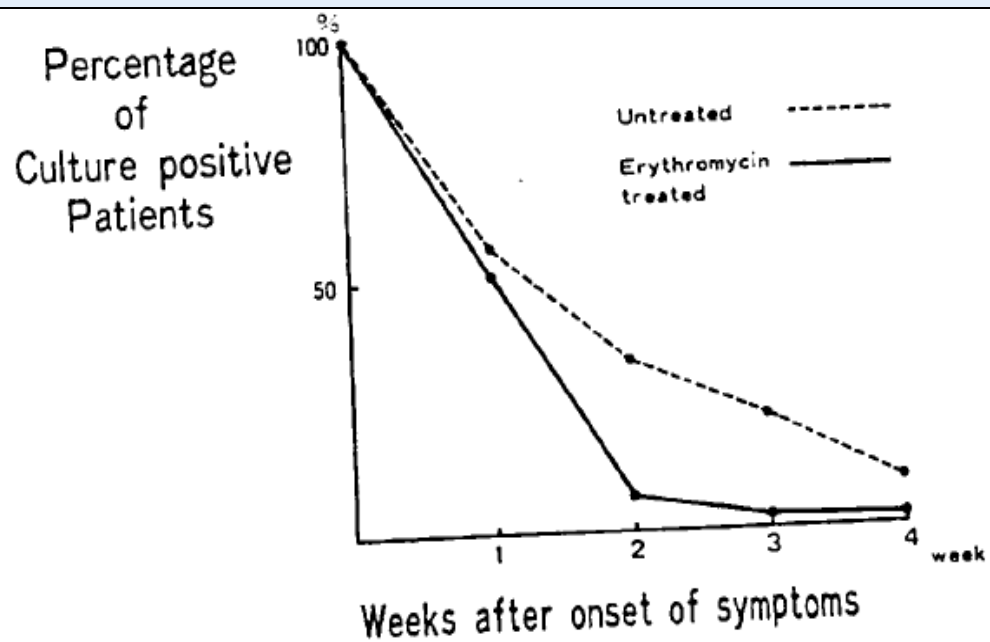
小島 勢二 月舘 幸一 岩瀬 勝彦
Kojima, Seiji Tsukidate, Kouichi Iwase, Katsuhiko

県立愛知病院内科

吉 井 才 司
Yoshii, Saiji

表3 Comparability of treatment groups.

Characteristics	Treatment group	
	None (N=48)	Erythromycin (N=40)
Age in years		
Mean \pm SD.	4.9 \pm 3.6	4.0 \pm 2.9
Range	0 ~ 15	0 ~ 11
Sex		
Male	26	23
Female	22	17
Blood in stool	9 (19%)	12 (30%)
Fever	28 (58%)	30 (75%)
Days ill before visit to our hospital		
Mean \pm SD.	3.9 \pm 3.6	3.3 \pm 1.9
Range	1 ~ 20	1 ~ 9



DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL OF ERYTHROMYCIN FOR TREATMENT OF CAMPYLOBACTER ENTERITIS

BRONWEN J. ANDERS
JOHN W. PAISLEY

BRIAN A. LAUER
L. BARTH RELLER

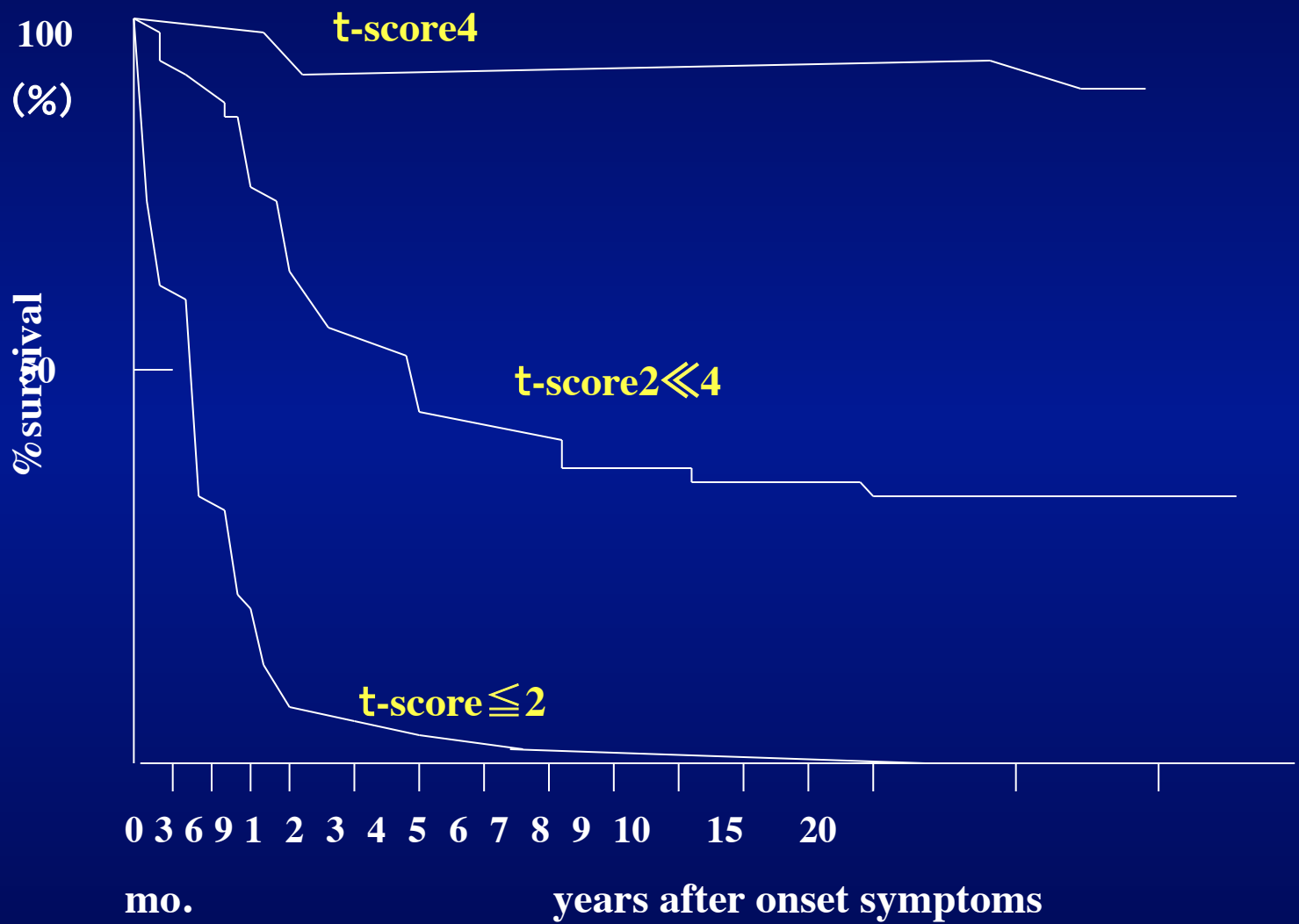
CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND RESULTS OF ERYTHROMYCIN
OR PLACEBO TREATMENT OF CAMPYLOBACTER ENTERITIS

	Placebo (n = 14)	Erythromycin (n = 15)
<i>Pretreatment:</i>		
Age { <10 yr	4	5
{ 10-20 yr	1	1
{ >20 yr	9	9
Sex (M/F)	9/5	9/6
Days of illness before therapy (mean)	6.5	5.6
Maximum number of stools per day (mean)	13.3	13
Blood in stools	7 (50%)	6 (40%)
Mucus in stools	8 (57%)	6 (40%)
<i>Post-treatment:</i>		
Bacteriological cure at 7 days	6 (42%)	15 (100%)
Mean days to normal stool	3.6	3.9
Clinical relapse	0	0

加茂病院で学んだこと

- 1) 自施設にadvantageのある対象疾患を選ぶ。
- 2) 国際的に未解決のテーマに挑む。
- 3) 無作為割り付け試験が理想。
- 4) Competitorよりも早く論文化するのが最も重要。

t-scoreによる再生不良性貧血の重症度区分別の生存曲線



名古屋大学第1内科
山田 英雄 堀田 知光

「再生不良性貧血は、
難攻不落の難病で
重症と診断された者で、
誰一人生還できた者は
いない」

名古屋大学第1内科

山田 英雄







症 例

肝炎後重症再生不良性貧血の治療に
同種骨髄移植が奏効した1症例

吉川 敏* 山口 博* 内藤 和行* 直江 知樹*
芳賀 圭五* 森島 泰雄** 平林 憲之** 渡辺 英二**
小寺 良尚** 川島 康平** 山田 一正**



NHK サイエンス スペシャル
驚異の小宇宙

人体

生命を守る
免疫

The

Universe

6
Within

NHK取材班

(著)NHK取材班
日本放送出版協会
1989/10

HLAが完全に一致する。もちろんこの部分が関与。骨髄移植の可能性

赤血球や血小板、そしてミクロの戦士たち(白血球)を生み出す骨髄を全部とり替えてしまえば骨髄移植は、研究所の血のじむような努力の末、いまや海軍不良症候群や白血病(白血球が無限に増える、いわば血液の癌)に対してもっとも有力な治療法のひとつになっていく。

仁美さんの手術を迫っていく。骨髄移植を行なう際にもちばん大切なのは、移植を受ける患者さん(レシビエント)と骨髄を提供する人(ドナー)のHLAが完全に一致していなければならないということである。心臓や肝臓、腎臓など他の臓器移植でも両者のHLAが一致しているに越したことはないが、不一致の場合でも免疫抑制剤によって、ミクロの戦士たちのはたらきを部分的に抑え、拒絶反応を抑えることができる場合もある。しかし、まさに「非自白」を攻撃する、ミクロの

戦士たちの村にもある骨髄の移植では、まったく事情が違う。HLAのへんの何番・Bの何番・Cの何番・DRの何番、とうとうたつの組み合わせが骨髄を提供する人(提供される人のあいだで完全に一致していないと、いくらか免疫抑制剤を使っても、他の臓器の移植が成功には見込みに、移植された、ミクロの戦士たちが移植を受けた人の体全体を攻撃しみなして攻撃してしまふのだ。

したがって、白がHLAが完全に一致する人がいなければ、その患者さんは骨髄移植を受けられないことになる。骨髄移植を持つ患者さんにとって、自分だまったく同じHLAをもつ人、つまり自分だまったく同じHLAのマークを体にもっている人の存在が、非常に切実な意味をもっている。骨髄移植には、もうひとりの白が必要なのである。

まったく同じHLAの「型」をもつふたりの人間は、どのくらいの間隔を存在しているのだろうか。型によって比較的多くみられる型と珍しい型があ



るので一概にはいえないが、いちばん確率が高いのは兄弟(異卵)である。兄弟間では、四分の一の確率でHLAが完全に一致する。なぜか。数学の確率の勉強書の裏面に解いていこう。

すでに書いたように、ひとりの人間はA・B・C・DRの組み合わせをよた組もっている。ひと組は父親から、もうひと組は母親から受け継いだもの。いま、ひと組の夫婦がいたとしよう。夫がもっているよた組の(A・B・C・DR)の組み合わせを(Ⅰ)と(Ⅱ)で、妻がもっているよた組の(A・B・C・DR)の組み合わせを(Ⅲ)と(Ⅳ)と仮に呼ぶことにする。この夫婦から生まれる子供は、父親からの(Ⅰ)か(Ⅱ)のいずれか、母親からの(Ⅲ)か(Ⅳ)のいずれかの組み合わせを受け継ぎ、その子供固有のHLAが決定される。

では、この夫婦から生まれる子供のHLAは、何種類の多様性をもち得る可能性があるか?

考えよう。まず、(ⅠとⅢ)(ⅠとⅣ)(ⅡとⅢ)(ⅡとⅣ)の四組である。

兄弟姉妹間では、四分の一の確率でHLAが完全に一致するのだが、以上のことから分かるだろう。

仁美さんには、高橋三平生のお姉さんがひとりいる。そして、たいへん幸運なことに、ふたりのHLAは一致していたのである。

骨髄移植の前日——仁美さんの全身に強い放射線が照射された

一〇日午時のある白。マスクをしてストレッチャーのうえに横たわった仁美さんは、看護婦さんとお母さんといっしょに連れて、南棟の四階にある病室から地下室の放射線照射室に向かった。

お姉さんの骨髄を移植する前に、自分の骨髄細胞と白血球を放射線で完全に殺してしまふため、骨髄を新しい正常なものと完全に入れ替えるためには、うまくはたらかなくなった仁美さん本来の骨髄細胞や、ミクロの戦士、たちが体のなかに残っているのは具合が悪いのである。そのため骨髄移植では、手術前に患者さんの体に強い放射線を当てて、患者さん自身の、ミクロの戦士、とのおおもとである骨髄細胞をいったん完全になくしてしまふことが必要不可欠なのだ。

いよいよ放射線照射室に入るとき、お母さんが「仁美、がんばるんだよ」と声をかけた。

照射室のベッドに横たわった仁美さんの全身に、七・五グレイという強い放射線が照射される。他の組織よりも放射線に強い骨髄細胞や白血球は、これで完全に殺されてしまうはずだ。

モニターのある隣の部屋で、小島先生をはじめとする医療チームとともに、私たちが仁美さんを見守っていた。

もちろん、放射線は目にも入るわけではない。私たちはレントゲン撮影などで強い放射線を受けても何の苦痛も感じることはない。しかし、自分の体のなかの、ミクロの戦士、たちを根絶させるために大量の放射線を照射された仁美さんは、ときどき苦しそうな手をあけて、やめて、と口を開く。そのたびに、照射は中断される。

一時間近くにわたって放射線の照射を受けた仁美さんは、ふたたびストレッチャーに横たわり、エレベーターで四階に向かう。激しい吐き気を訴え、廊下で吐いたりした。



▲全身に強い放射線の照射を受けて、仁美さんは無意識に入った。床は、心配そうに見守るお母さん(左)とお姉さん



私たちに
生命のすばらしさを
語りかける

Treatment of Aplastic Anemia in Children With Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor

By Seiji Kojima, Minoru Fukuda, Yuji Miyajima, Takaharu Matsuyama, and Keizo Horibe

Twenty children (aged 1 to 17 years) with severe or moderate aplastic anemia were treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) at a dose of 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day administered as a 30-minute intravenous (IV) infusion daily for 2 weeks. This treatment increased the neutrophil counts (2.7- to 28.0-fold) in 12 of the 20 patients. Increasing doses (800 or 1,200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day) were administered to five patients who had not responded to the initial dose, and three showed an increase in neutrophil count. Differential counts of bone marrow (BM) aspirates showed

an increase in the myeloid/erythroid ratio. The response was transient, however, and the neutrophil count returned to baseline within 2 to 10 days of discontinuing treatment. No severe toxicity attributable to rhG-CSF was observed. The results suggest that this agent is effective in stimulating granulopoiesis in children with aplastic anemia. Our study also indicates that rhG-CSF will be particularly useful in managing patients with aplastic anemia complicated by bacterial or fungal infection.

© 1991 by *The American Society of Hematology.*

Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia as a Late Clonal Complication in Children With Acquired Aplastic Anemia

By Akira Ohara, Seiji Kojima, Nobuyuki Hamajima, Masahiro Tsuchida, Shinsaku Imashuku, Shigeru Ohta, Hideki Sasaki, Jun Okamura, Kanji Sugita, Hisato Kigasawa, Yukio Kiriya, Junichi Akatsuka, and Ichiro Tsukimoto

The improved outcome of acquired aplastic anemia (AA) has revealed later complications, such as myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myelogenous leukemia (AML). We retrospectively analyzed 167 children with severe acquired AA. Eleven of 50 children treated with cyclosporin (CSA) and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) developed MDS/AML; 8 of these were within 36 months of the diagnosis of AA, much earlier than previous reports. Six of the 11 children received rhG-CSF exceeding 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, and 9 received rhG-CSF therapy for over 1 year.

Ten children showed monosomy 7 at diagnosis of MDS. All of the 11 children were administered both CSA and rhG-CSF. There was no development of MDS/AML among 41 children treated with either CSA or rhG-CSF or among 48 children who underwent bone marrow transplantation. A well-controlled clinical trial is warranted to determine whether therapeutic modalities affect the development of MDS/AML in children with severe acquired AA.

© 1997 by The American Society of Hematology.

娘の死 無駄にしたいくない...

香典寄付し 難病シンポ

来月、名古屋で

厚生労働省が、難病の調査・対策を推進し、人権を大切にする
国民の責務を呼びかけ、シンポを開催する。来月、名古屋
各府県に、難病の調査・対策を推進し、人権を大切にする
国民の責務を呼びかけ、シンポを開催する。来月、名古屋

医師、家族ら参加

大津の『医療の地域格差痛感』
夫妻

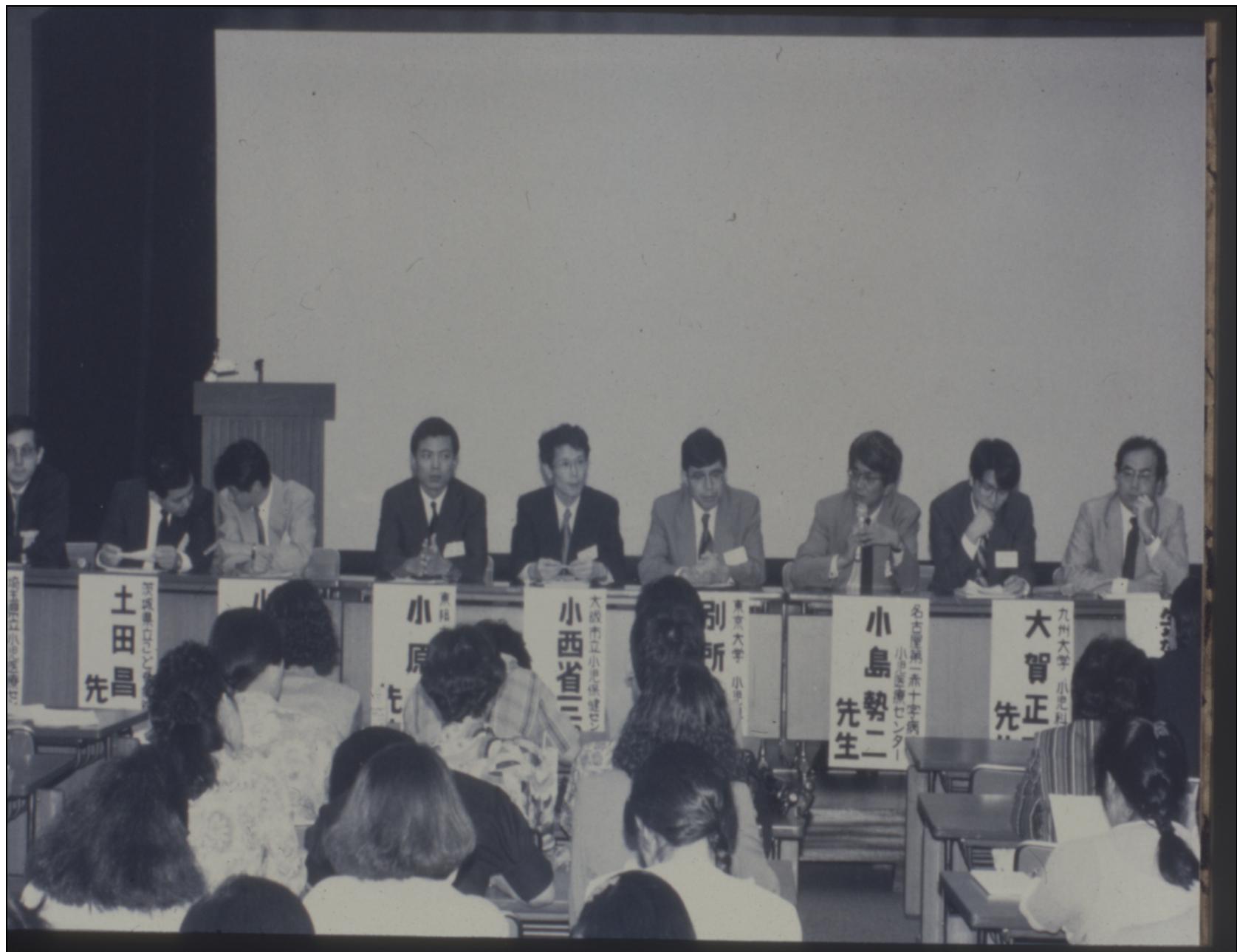


大津市立病院の看護士さん
抱っこした娘の笑顔

厚生労働省が、難病の調査・対策を推進し、人権を大切にする
国民の責務を呼びかけ、シンポを開催する。来月、名古屋
各府県に、難病の調査・対策を推進し、人権を大切にする
国民の責務を呼びかけ、シンポを開催する。来月、名古屋

大津市立病院の看護士さん
抱っこした娘の笑顔

大津市立病院の看護士さん
抱っこした娘の笑顔

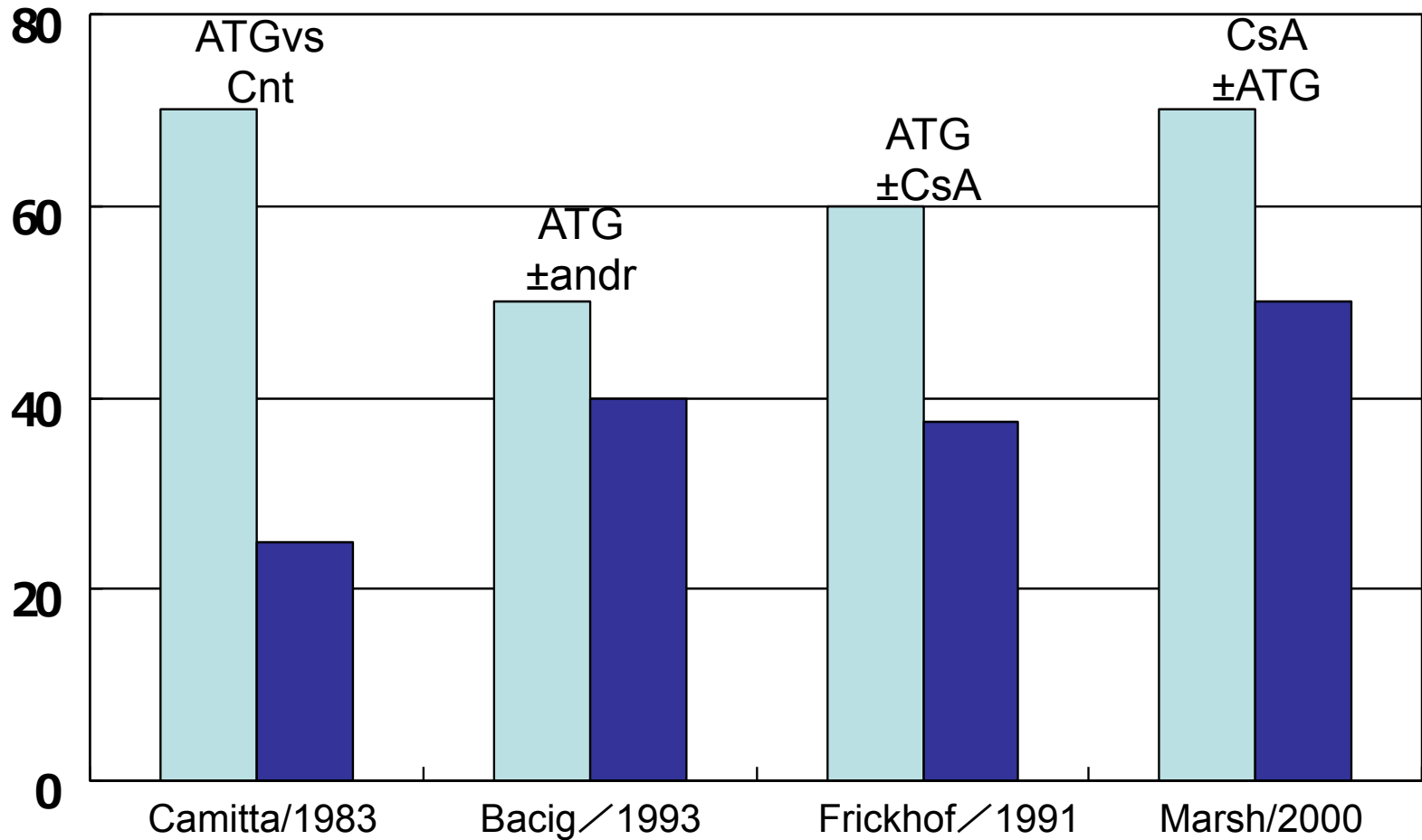


阪本記念シンポジウムにおける決議事項

- I. 小児再生不良性貧血における全国実態調査をおこなう。
- II. 小児再生不良性貧血の共同治験研究を進める。
- III. 再生不良性貧血の治療薬(抗リンパ球グロブリン、シクロスポリン等)の保険採用を働きかける。



再生不良性貧血に対する無作為割付臨床試験



Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia

Seiji Kojima, Shigeyoshi Hibi, Yoshiyuki Kosaka, Masuji Yamamoto, Masahiro Tsuchida, Hideo Mugishima, Kanji Sugita, Hiromasa Yabe, Akira Ohara, and Ichiro Tsukimoto for the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group

A prospective multicenter trial of 119 children 1 to 18 years of age with newly diagnosed aplastic anemia (AA) was conducted, comparing treatment using antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine (CyA), and danazol (DAN) with or without rhG-CSF (400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, day on days 1-90). All children with very severe AA received rhG-CSF (VSAA group, $n = 50$). The other children were randomized to receive ATG, CyA, DAN, and rhG-CSF (G-CSF+ group, $n = 35$) or ATG, CyA, and DAN without rhG-CSF (G-CSF- group, $n = 34$). After 6 months, the hematologic response rate was 71%, 55%, and 77%

in the VSAA group, G-CSF+ group, and G-CSF- group, respectively. There was no difference in the incidence of febrile episodes and documented infections between the G-CSF+ and G-CSF- groups. Bone marrow transplantation (BMT) was attempted in 22 patients in whom initial immunosuppressive therapy (IST; $n = 18$) failed or in whom a relapse occurred after an initial response ($n = 4$). Nineteen of the 22 patients are alive and well after a median follow-up of 18 months (range, 3 to 66 months) since BMT. The probability of survival at 4 years was $83\% \pm 7\%$ in the VSAA

group, $91\% \pm 5\%$ in the G-CSF+ group, and $93\% \pm 6\%$ in the G-CSF- group. Myelodysplastic syndrome (MDS)/acute myeloid leukemia (AML) developed in one patient in each of the three groups; the overall risk for MDS/AML was $3\% \pm 2\%$ at 4 years. Because the results of IST were encouraging, it is suggested that children with AA receive IST as first-line therapy if there is no human leukocyte antigen-matched sibling donor. (Blood. 2000;96:2049-2054)

© 2000 by The American Society of Hematology



Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children

Seiji Kojima, Akira Ohara, Masahiro Tsuchida, Toru Kudoh, Ryoji Hanada, Yuri Okimoto, Takashi Kaneko, Toshikuni Takano, Koichiro Ikuta, and Ichiro Tsukimoto, for the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group

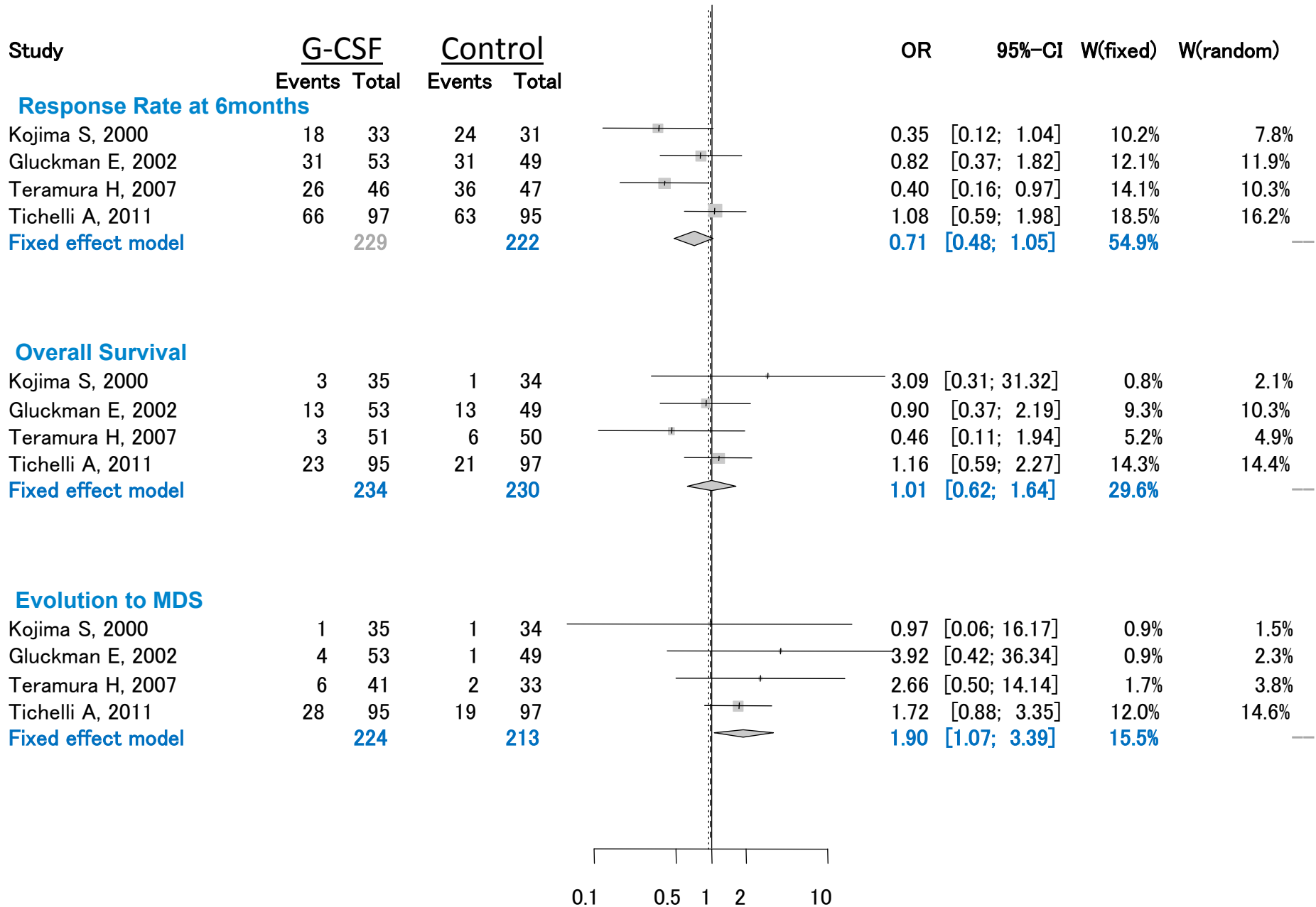
Long-term survivors of acquired aplastic anemia (AA) have an increased risk of developing myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) after immunosuppressive therapy (IST). It is uncertain whether the increased survival time simply discloses the natural history of AA as a premalignant disease or whether secondary disease is related to the therapy itself. Between November 1992 and September 1997, 113 AA children with normal cytogenetics at diagnosis were treated with IST using antithymocyte

globulin, cyclosporin, and danazol with or without granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). We assessed risk factors for developing MDS/AML by Cox proportional hazards models. Twelve of 113 patients developed MDS between 9 and 81 months following the time of diagnosis, giving a cumulative incidence of $13.7 \pm 3.9\%$. The following cytogenetic abnormalities were observed at the time of diagnosis of MDS: monosomy 7 (6 patients), monosomy7/trisomy21 (1 patient), trisomy 11 (1 patient), del (11) (9?:14) (1 patient), add

(9q) (1 patient), add 7 (q 32) (1 patient), and trisomy 9 (1 patient). The number of days of G-CSF therapy and nonresponse to therapy at 6 months were statistically significant risk factors by multivariate analysis. The present study suggests a close relationship between long-term use of G-CSF and secondary MDS in nonresponders to IST. (Blood. 2002;100:786-790)

© 2002 by The American Society of Hematology

Comparison between AA patients treated with or without G-CSF



名古屋骨髓献血希望者を募る会の
発足を伝える中日新聞記事
(1988年8月3日付)

骨髄バンク 広がる輪

東海の患者も提供者を募る会

医師グループ支援
きょう結成

全国的な規模に



名古屋骨髓献血希望者を募る会（名古屋骨髄バンク）は、8月3日、名古屋市中区に発足した。同会は、白血病や再生不良性貧血、骨髄移植が必要な疾患の患者の救済を目的として、同病患者や健康な市民から骨髄を提供する希望者を募集し、骨髄バンクを拡大しようとする。同会発足のきっかけとなったのは、同病患者の救済を目的として、同病患者や健康な市民から骨髄を提供する希望者を募集し、骨髄バンクを拡大しようとする。同会発足のきっかけとなったのは、同病患者の救済を目的として、同病患者や健康な市民から骨髄を提供する希望者を募集し、骨髄バンクを拡大しようとする。

同会発足のきっかけとなったのは、同病患者の救済を目的として、同病患者や健康な市民から骨髄を提供する希望者を募集し、骨髄バンクを拡大しようとする。同会発足のきっかけとなったのは、同病患者の救済を目的として、同病患者や健康な市民から骨髄を提供する希望者を募集し、骨髄バンクを拡大しようとする。



Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program

Seiji Kojima, Takaharu Matsuyama, Shunichi Kato, Hisato Kigasawa, Ryoji Kobayashi, Atsushi Kikuta, Hisashi Sakamaki, Koichiro Ikuta, Masahiro Tsuchida, Yasutaka Hoshi, Yasuo Morishima, and Yoshihisa Kodera

We retrospectively analyzed results for 154 patients with acquired severe aplastic anemia who received bone marrow transplants between 1993 and 2000 from unrelated donors identified through the Japan Marrow Donor Program. Patients were aged between 1 and 46 years (median, 17 years). Seventy-nine donor-patient pairs matched at HLA-A, -B, and -DRB1 loci, as shown by DNA typing. Among the 75 mismatched pairs, DNA typing of 63 pairs showed that 51 were mismatched at 1 HLA locus (18 HLA-A, 11 HLA-B, 22 HLA-DRB1) and 12 were mis-

matched at 2 or more loci. Seventeen patients (11%) experienced either early or late graft rejection. The incidence of grade III/IV acute graft versus host disease and chronic graft versus host disease was 20% (range, 7%-33%) and 30% (range, 12%-48%), respectively. Currently, 99 patients are alive, having survived for 3 to 82 months (median, 29 months) after their transplantations. The probability of overall survival at 5 years was 56% (95% confidence interval, 34%-78%). Multivariate analysis revealed the following unfavorable factors: transplantation more than

3 years after diagnosis (relative risk [RR], 1.86; $P = .02$), patients older than 20 years (RR, 2.27; $P = .03$), preconditioning regimen without antithymocyte globulin (RR 2.28; $P = .04$), and HLA-A or -B locus mismatching as determined by DNA typing. Matching of HLA class I alleles and improvement of preparative regimens should result in improved outcomes in patients with severe aplastic anemia who receive transplants from unrelated donors. (Blood. 2002;100:799-803)

© 2002 by The American Society of Hematology

Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia

Yoshiyuki Kosaka,¹ Hiroshi Yagasaki,² Kimihiko Sano,³ Ryoji Kobayashi,⁴ Hiroshi Ayukawa,⁵ Takashi Kaneko,⁶ Hiromasa Yabe,⁷ Masahiro Tsuchida,⁸ Hideo Mugishima,⁹ Akira Ohara,¹⁰ Akira Morimoto,¹¹ Yoshitoshi Otsuka,¹² Shouichi Ohga,¹³ Fumio Bessho,¹⁴ Tatsutoshi Nakahata,¹⁵ Ichiro Tsukimoto,¹⁶ and Seiji Kojima,² on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group

We conducted a prospective multicenter study to compare the efficacy of repeated immunosuppressive therapy (IST) with stem-cell transplantation (SCT) from an alternative donor in children with acquired aplastic anemia (AA) who failed to respond to an initial course of IST. Patients with severe ($n = 86$) and very severe disease ($n = 119$) received initial IST consisting of antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine. Sixty patients failed to respond to IST after 6 months

from the initial IST and were eligible for second-line treatment. Among them, 21 patients lacking suitable donors received a second course of IST. Three patients developed an anaphylactoid reaction to ATG and could not complete the second IST. A trilineage response was seen in only 2 of 18 (11%) evaluable patients after 6 months. Thirty-one patients received SCT from an alternative donor. At 5 years from the initiation of second-line therapy, the estimated failure-

free survival (FFS), defined as survival with response, was 83.9% ($\pm 16.1\%$, SD) in the SCT group compared with 9.5% ($\pm 9.0\%$) in the IST group ($P = .001$). These results suggest that SCT from an alternative donor offers a better chance of FFS than a second IST in patients not responding to an initial IST. (Blood. 2008;111:1054-1059)

© 2008 by The American Society of Hematology



or



Horse v.s Rabitt (ATGAM vs. Thymo)

Prospective Randomized Study, NIH (n=120)

Group I	Horse ATG ATGAM (40 mg/kg/d x 4 days)	+CSA
Group II	Rabitt ATG Thymoglobulin (3.5 mg/kg/d x 5 days)	+CSA

Table 2. Hematologic Response at 3 and 6 Months to Horse ATG and Rabbit ATG.

Response	Horse ATG (N = 60)		Rabbit ATG (N = 60)		P Value
	no. (%)	95% CI	no. (%)	95% CI	
At 3 mo	37 (62)	49–74	20 (33)	21–46	0.002
At 6 mo	41 (68)	56–80	22 (37)	24–49	<0.001

ARTICLE

Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children

Dae Chul Jeong¹, Nack Gyun Chung,¹ Bin Cho,¹ Yao Zou,² Min Ruan,² Yoshiyuki Takahashi,³ Hideki Muramatsu,³ Akira Ohara⁴, Yoshiyuki Kosaka,⁵ Wenyu Yang,² Hack Ki Kim,¹ Xiaofan Zhu,² and Seiji Kojima³

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Korea; ²Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Pekin Union Medical College, China; ³Nogaya University Graduate School of Medicine, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan; and ⁵Division of Hematology and Oncology, Hyogo Children's Hospital, Japan

A Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Different Dosages of Rabbit Antithymocyte Globulin(Thymoglobuline®) in Patients with Severe Aplastic Anemia

A Study for the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group(APBMT),
Severe Aplastic Anemia Working Party

Principal Investigator	Seiji Kojima MD,PhD Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
------------------------	--

Co-Investigators	Shinji Nakao MD.PhD Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan
------------------	---

	Jong Wook Lee, MD,PhD Division of Hematology, Seoul St.Mary's Hospital The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
--	---

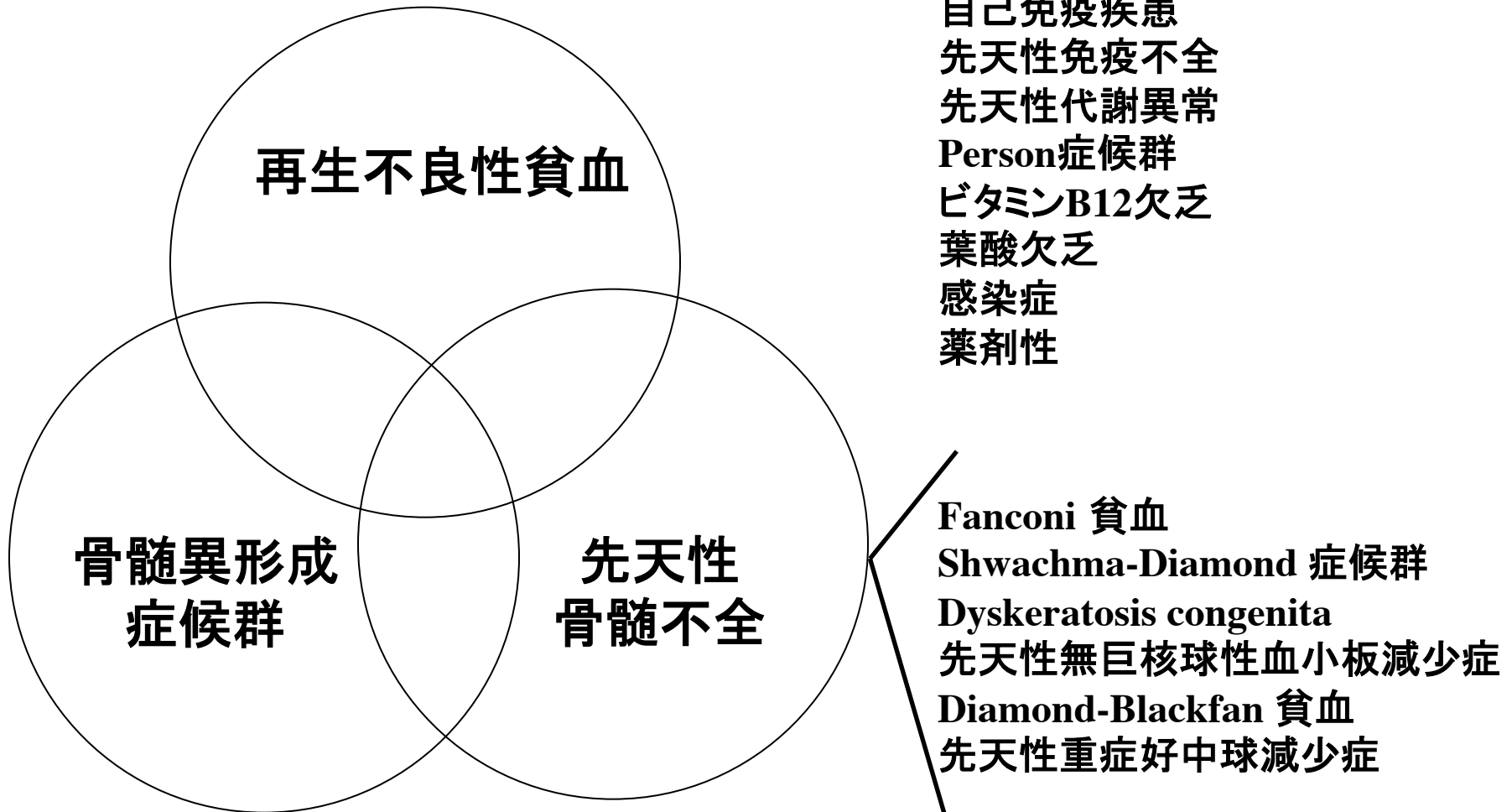
	Xiao-fan Zhu, MD Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Institute of Hematology & Hospital for Blood Disease Tianjin, China
--	---

加茂病院で学んだこと

- 1) 自施設にadvantageのある対象疾患を選ぶ。
- 2) 国際的に未解決のテーマに挑む。
- 3) 無作為割り付け試験が理想。
- 4) Competitorよりも早く論文化するのが最も重要。



小児骨髄不全の鑑別診断



日本小児血液学会AA/MDS中央診断システム

PB and BM smear

**Nagoya University
St. Luke's Hospital**

Pathology

**Japanese Red Cross
Nagoya 1st Hospital**

PNH Telomere length

Nagoya University

JMML/CBMFs associated gene analysis

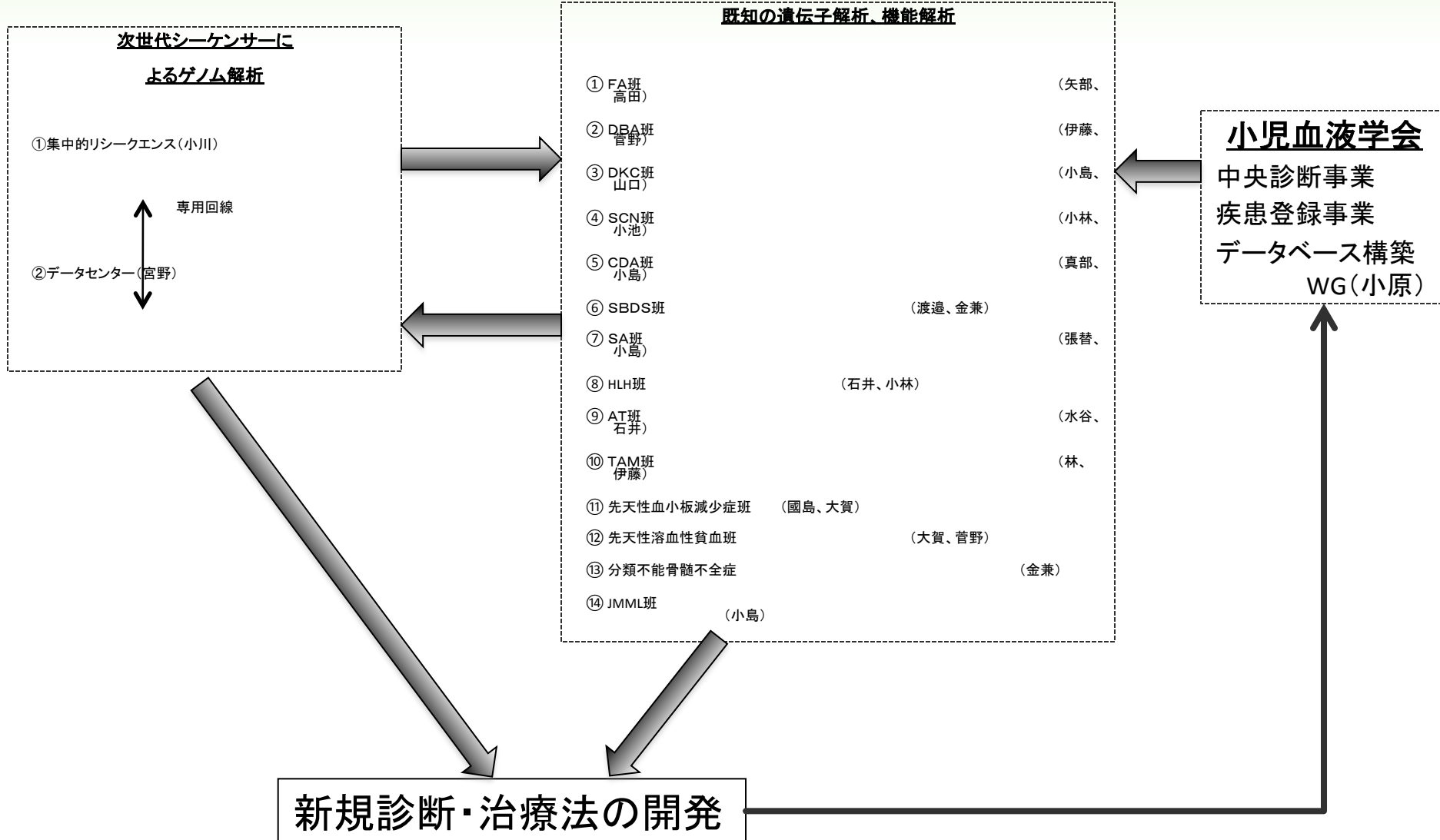
- **Nagoya University**
- **Shinshu University**
- **Others**

先天性骨髄不全症に対する遺伝子診断

疾患	遺伝子	施設
FA	<i>FANCA</i>	Tokai Univ.
DC	<i>DKC1, TERC, TERT, NOP10, NHP2, TINF2, TCAB1</i>	Nagoya Univ.
SDS	<i>SBDS</i>	Kyoto Univ.
CAMT	<i>MPL</i>	Nagoya Univ.
CDA	<i>CDAN1, SEC23B, KLF1</i>	Nagoya Univ.
DBA	<i>RPS10, RPS14, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35a</i>	Hirosaki Univ.
SCN	<i>ELA2, GFI1, WAS, HAX1, G6PC</i>	Hiroshima Univ.

稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究

研究統括（小島）



新規原因遺伝子の発見

1. 先天性血小板減少症
ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia.
Am J Hum Genet, 2013
2. JMML
Exome sequencing identifies secondary mutations of *SETBP1* and *JAK3* in juvenile myelomonocytic leukemia
Nat Genet, 2013
3. TAM
The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders
Nat Genet, 2013
4. DBA
Loss of function mutations in *RPL27* and *RPS27* identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia.
Br J Haematol, 2014
5. Fanconi貧血
Mutations in the E2 conjugating enzyme *UBE2T* gene cause Fanconi anemia
Am J Hum Genet, 2015
6. 先天性溶血性貧血
ATP11C is a major flippase in human erythrocytes and its defect causes congenital hemolytic anemia
Haematologica, 2016

紹介時診断

#1. CVID (B細胞欠損、TREC低値)

#2. てんかん

#3. ITP合併妊娠、流産の既往

#4. 早発閉経

#5. 低身長(146.0cm -2.3SD)

#6. カフェオレ斑(腹部に3か所)

#7. 染色体異常

→成人発症のCVID?

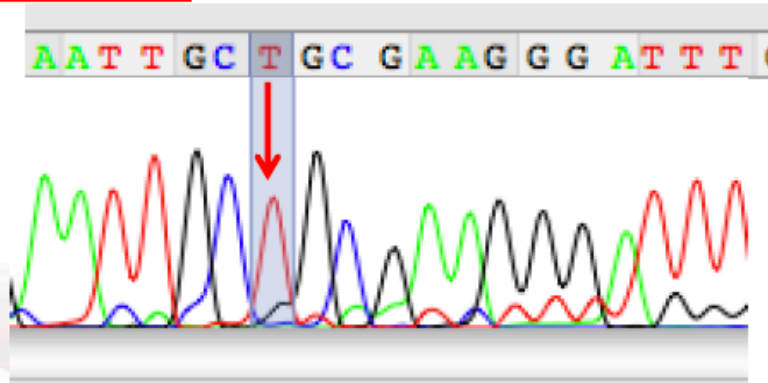
→抗てんかん薬による2次性?

LIG4、PMS2、BLM遺伝子: Wild Type → Exome解析へ

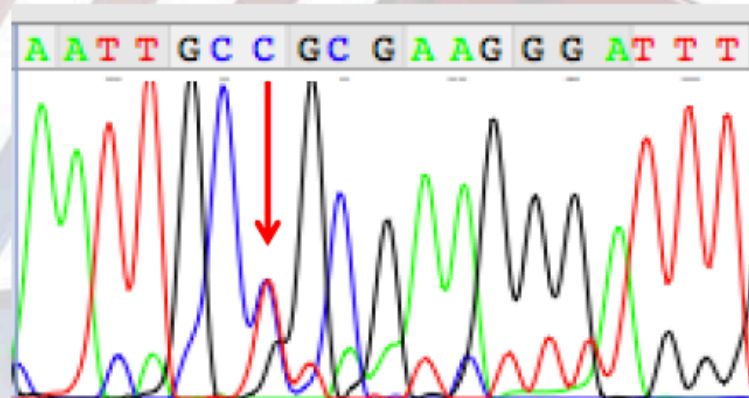
FANCE Compound heterozygous mutation

① c.T419C → p.L140P
heterozygous mutation

Control

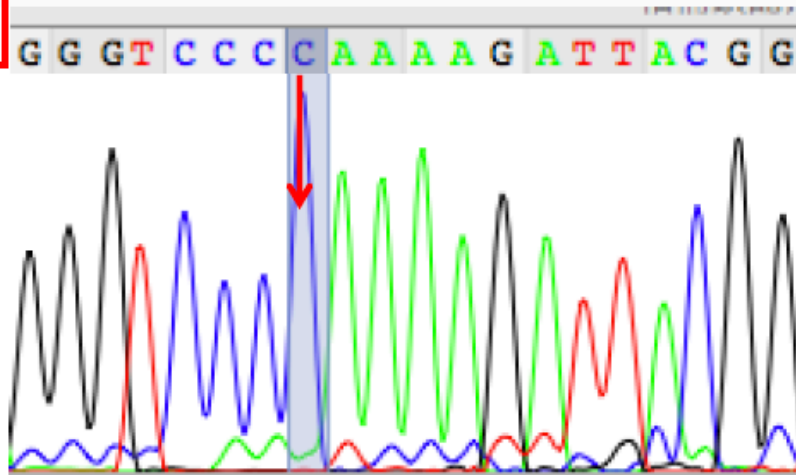


Patient

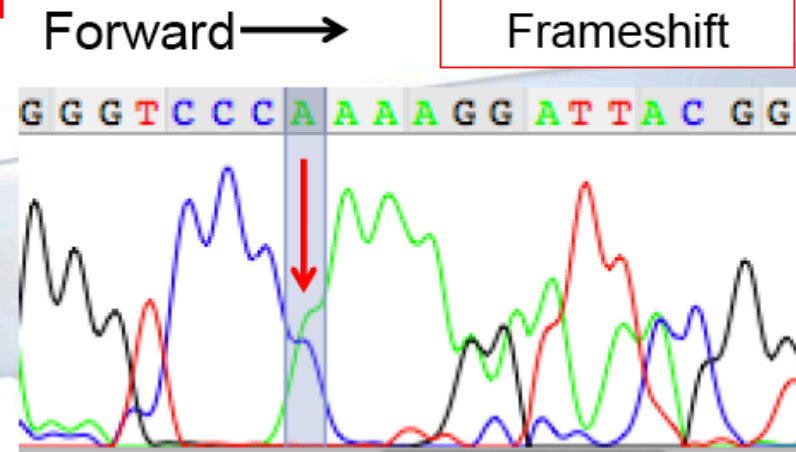


② c.648delC → p.V216fs
heterozygous mutation

Control



Patient



Fanconi Gene Mutations by Exome Analysis

PNGS	Clinical Dx	Exome results	Allele 1	Allele 2	Mol Dx	Memo
240	FA	FANCA com hetero	c.G2870A:p.W957X	c.T2725C:p.S909P	A	
241	FA	FANCP hetero	c.G2629A:p.A877T		s/o P	not yet validated
242	FA	FANCG com hetero	c.C1066T:p.Q356X	c.307+1G>C	G	
243	FA	FANCG hetero	c.1386delC:p.A462fs		s/o G	
244	FA	FANCA homo	c.C1303T:p.R435C	c.C1303T:p.R435C	A	
245	FA	FANCG homo	c.C1066T:p.Q356X	c.C1066T:p.Q356X	G	
246	FA	FANCA com hetero	c.A2170C:p.T724P	c.G505T:p.E169X	A	
263	FA	FANCG homo	c.307+1G>C	c.307+1G>C	G	
264	FA	FANCI hetero	c.3346_3347insT:p.L111fs		s/o I	
266	FA	FANCA com hetero	c.2602-2A>T	c.C4198T:p.R1400C	A	
267	FA	FANCA com hetero	c.2602-2A>T	c.C4198T:p.R1400C	A	
268	FA	FANCG com hetero	c.907_908del:p.303_303del	c.307+1G>C	G	
270	FA	No candidate				RepliG sample, low coverage
271	FA	FANCG homo	c.307+1G>C	c.307+1G>C	G	
291	FA	No candidate				Novel?, normal MLPA, no D2-Ub
292	s/o FA	BRCA2 hetero	c.5967_5968del:p.1989_1990del		s/o D1	
293	s/o FA	No candidate				DKC?
294	s/o FA	FANCA com hetero	c.3919_3920insT:p.Q1307fs	c.2546delC:p.S849fs	A	reversion?
407	FA	FANCM hetero	c.G601A:p.G201R		s/o M	normal MLPA
408	FA	FANCA homo	c.2546delC:p.S849fs	Exon 1-28 deletion	A	MLPA positive
224	FA	FANCA com hetero	c.2546delC:p.S849fs	Exon 1-5 deletion (copy number analysis)	A	
225	FA	FANCB homo	c.G516A:p.W172X	-	B	single allele on X chrom
226	FA	FANCA homo	c.2546delC:p.S849fs	c.2546delC:p.S849fs	A	
231	FA	FANCA com hetero	c.4015_4017del:p.1339_1339del	c.3638_3639del:p.1213_1213del	A	
232	FA	FANCA hetero	c.978_979del:p.326_327del		s/o A	
234	FA	No candidate				Brother of 233, normal D2-Ub
230	FA	No candidate				low quality of DNA
233	FA	No candidate				Brother of 234, normal D2-Ub

¿ Question ?

Clinical whole-exome sequencing is feasible for molecular diagnosis of congenital bone marrow failure syndromes?

250 clinical samples

>>> WHOLE EXOME SEQ

Methods: Patients

250 patients lacking genetic diagnoses were examined.

Clinical diagnosis	No. of patients
Fanconi anemia (FA)	73
Diamond-Blackfan anemia (DBA)	61
Congenital hemolytic anemia (HA)	44
Dyskeratosis congenita (DC)	29
Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)	12
Congenital sideroblastic anemia (CSA)	9
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)	7
Hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	6
Pediatric myelodysplastic syndromes (MDS)	4
Severe congenital neutropenia (SCN)	3
Unclassifiable CBMFSs	2
Total	250

Summary of genetic diagnoses

Clinical Dx	No. of patients tested	No. of patients with genetic Dx	Clinical Dx and genetic Dx	
			Matched	Unmatched
Fanconi anemia (FA)	73	35	35	0
Diamond-Blackfan anemia (DBA)	61	11	11	0
Congenital hemolytic anemia (HA)	44	7	6	1
Dyskeratosis congenita (DC)	29	7	7	0
Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)	12	3	1	2
Congenital sideroblastic anemia (CSA)	9	0	0	0
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)	7	1	0	1
Hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	6	3	2	1
Pediatric myelodysplastic syndromes (MDS)	4	1	1	0
Severe congenital neutropenia (SCN)	3	0	0	0
Unclassifiable CBMFSs	2	0	0	0
Total	250	68 (27.2%)	63	5

Target sequencing

GATA2	TET2
IKZF1	TP53
AK2	EZH2
ADA	DNMT3
PTPN11	A
NRAS	IDH1
KRAS	IDH2
CBL	KIT
NF1	NPM1
SETBP1	SF3B1
JAK3	SRSF2
ASXL1	ZRSR2
FLT3	U2AF1
RUNX1	DKC1
B2M



General Information

User: hideki-muramatsu@med.nagoya-u.ac.jp File Type: SureSelect DNA Design Report
Workgroup: HidekiMuramatsu_nagoya_suredesign Created By: SureSelect DNA Standard Design Wizard
Folder: HidekiMuramatsu_nagoya_suredesign Date: 10-Feb-2013

Design Information

Design Name: ...
Species: H. s...
Platform: Illu...
Target Summary:
69 Target IDs v...
1 Target IDs v...
Region Size: ...
Probe Summary:
Total Probes: ...
Total Probes: ...
Coverage: 99...
Recommendation: ...
Pricing: Tier...

- Target deep sequencing with bait for ~200 genes
- Agilent SureDesign
- US\$200/ sample
- We can sequence >180 genes associated with bone marrow failure disease in many patients.

Target gene list

total ~180 genes

[Aplastic anemia]

PRF1
TERF1
TERF2

[Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia]

MPL

[Congenital dyserythropoietic anemia]

CDAN1
KLF1

SEC23B

[Chromosome fragile syndrome]

ATM
BLM
DCLRE1C
LIG4
NBN
RAD50

[Diamond-Blackfan anemia]

GATA1
RPL11

RPL26
RPL31
RPL35A
RPL5
RPS10

RPS14
RPS17

RPS19
RPS24
RPS26

RPS29

RPS7

[Dyskeratosis congenita]

C16orf57
CTC1

[Fanconi anemia]

BRCA2
BRIP1
FANCA
FANCB
FANCC
FANCD2
FANCE
FANCF
FANCG
FANCI
FANCL
FANCM
PALB2
RAD51C
SLX4

[Dyskeratosis congenita]

C16orf57
CTC1
DKC1
NHP2
NOP10
RTEL1
TERC
TERT
TINF2
WRAP53
POT1
TERF2IP

NCOR2
NPM1

[Congenital thrombocytopenia]

ACTN1
FLI1

GP1BA
GP9
ITGA2B
ITGB3

MYH9
TUBB1

VWF

[Paroxysmal nocturnal hematuria]

PIGA

[Congenital sideroblastic anemia]

ABCB7
ALAS2
GLRX5
HFE
PUS1
SLC19A2
SLC25A38

YARS2

[Congenital neutropenia]

CSF3R

ELANE
G6PC3
GFI1
HAX1
VPS45

[Shwachman-Bodian-Diamond syndrome]

SBDS

[Wiskott-Aldrich syndrome type 2]

[Wiskott-Aldrich syndrome]

WAS

[WHIM syndrome]

CXCR4

[X-linked lymphoproliferative disorder]

SH2D1A
XIAP

Results of target sequencing

Clinical Diagnosis	Tested Pts	Positive diagnosis	Genes (patients)
Anemia	21	10 (48%)	<i>ALAS2</i> (1), <i>SLC25A38</i> (1), <i>PIEZO1</i> (2), <i>KLF1</i> (1)
DBA	26	11 (42%)	<i>RPL5</i> (2), <i>RPS17</i> (3), <i>RPS19</i> (2)
DC	12	5 (42%)	<i>TINF2</i> (2), <i>DKC1</i> (2), <i>SBDS</i> (1)
FA	22	19 (82%)	<i>FANCA</i> (11), <i>FANCF</i> (1), <i>FANCG</i> (3)
MDS	16	10 (63%)	<i>ETV6+RUNX1</i> (1), <i>GATA2+SH2B3+NF1+RUNX1</i> (1), <i>TET2</i> (2), <i>PTPN11</i> (1), <i>KRAS+GNAS</i> (1), <i>NF1+SETBP1+ASXL1</i> (1), <i>RUNX1</i> (1), <i>FANCA+SETBP1</i> (1),
Neutropenia	4	1 (25%)	<i>HBB</i> (1)
Other BMFs	11	3 (27%)	-
SDS	6	4 (67%)	<i>SBDS</i> (4)
SCN	7	2 (29%)	<i>ELANE</i> (1), <i>HAX1</i> (1)
Thrombocytopenia	12	4 (33%)	<i>VWF</i> (1), <i>RUNX1</i> (3)
Total	137	68 (50%)	

Target Sequence Report Form

【検出されたバリエーション一覧】

Target-ID Target-114

【1】

(1) 遺伝子	(2) RefSeqID	(3) 塩基置換	(4) アミノ酸置換
<i>LAMB4</i>	NM_00735	T3382C	C1128R
(5) アリル頻度	(6) 接合性	(7) 病的意義	(8) SNPデータベース
46%	ヘテロ	報告なし	登録あり
(9) コメント			
SNPデータベースに低頻度で登録されている、意義不明のバリエーションです。			

【2】

(1) 遺伝子	(2) RefSeqID	(3) 塩基置換	(4) アミノ酸置換
<i>RB1</i>	NM_00032	G2222A	R741H
(5) アリル頻度	(6) 接合性	(7) 病的意義	(8) SNPデータベース
53%	ヘテロ	報告なし	登録なし
(9) コメント			
SNPデータベースに報告のない、意義不明のバリエーションです。			

【3】

(1) 遺伝子	(2) RefSeqID	(3) 塩基置換	(4) アミノ酸置換
<i>RPS19</i>	NM_00102	G3C	M1I
(5) アリル頻度	(6) 接合性	(7) 病的意義	(8) SNPデータベース
48%	ヘテロ	報告あり	登録なし
(9) コメント			
病的意義の報告がある変異です。(Blood Cells Mol Dis 2000; 417)			

【4】

(1) 遺伝子	(2) RefSeqID	(3) 塩基置換	(4) アミノ酸置換
(5) アリル頻度	(6) 接合性	(7) 病的意義	(8) SNPデータベース
(9) コメント			

To avoid human error, we confirm at least one personal SNV by Sanger sequencing.

ORIGINAL ARTICLE

Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia

T. Yoshizato, B. Dumitriu, K. Hosokawa, H. Makishima, K. Yoshida, D. Townsley, A. Sato-Otsubo, Y. Sato, D. Liu, H. Suzuki, C.O. Wu, Y. Shiraishi, M.J. Clemente, K. Kataoka, Y. Shiozawa, Y. Okuno, K. Chiba, H. Tanaka, Y. Nagata, T. Katagiri, A. Kon, M. Sanada, P. Scheinberg, S. Miyano, J.P. Maciejewski, S. Nakao, N.S. Young, and S. Ogawa

Whole Exome and Target Sequencing

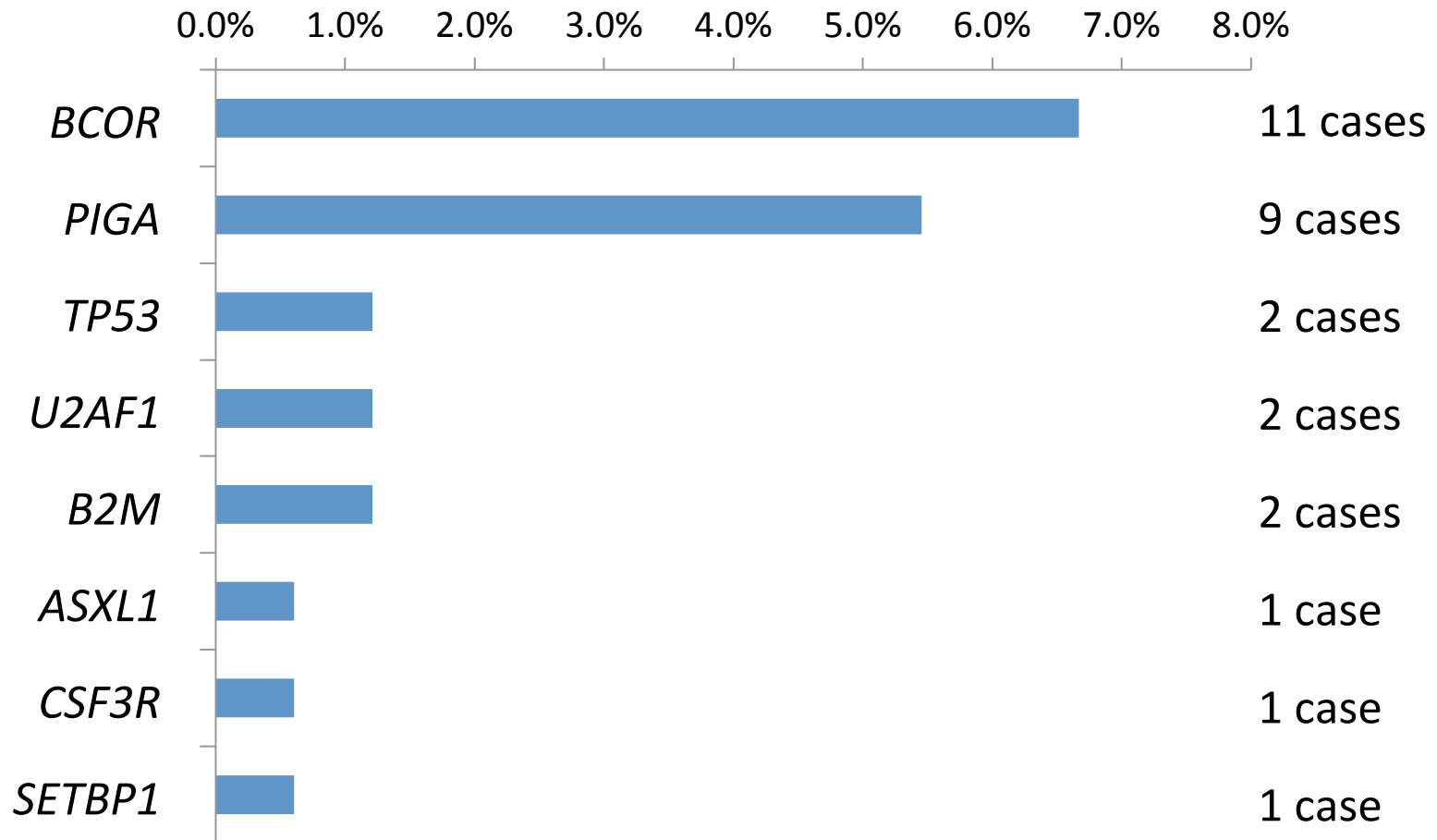
- Target sequencing (n = 165) was performed for 88 IBMFS-associated genes and 96 myeloid malignancy-related genes.
- Whole-exome sequencing (WES, n = 27) was performed with matched bone marrow/control samples.
- The mean depth for targeted sequencing was 451x, and the mean depth for WES was 103x.
- SureSelect XT Custom (Agilent), HiSeq 2500 (Illumina)

Patients characteristics

	All patients (N=165)
Age, years, median (range)	8 (0-17)
Gender, n (%)	
Male	92 (56)
Female	73 (44)
Etiology, n (%)	
Idiopathic	149 (90)
Hepatitis-associated	14 (9)
Others	2 (1)
Severity, n (%)	
Moderate	45 (27)
Severe	71 (43)
Very severe	49 (30)
Diagnosis, n (%)	
AA	38 (23)
RCC	44 (27)
RCMD	24 (15)
Unclassified	59 (35)

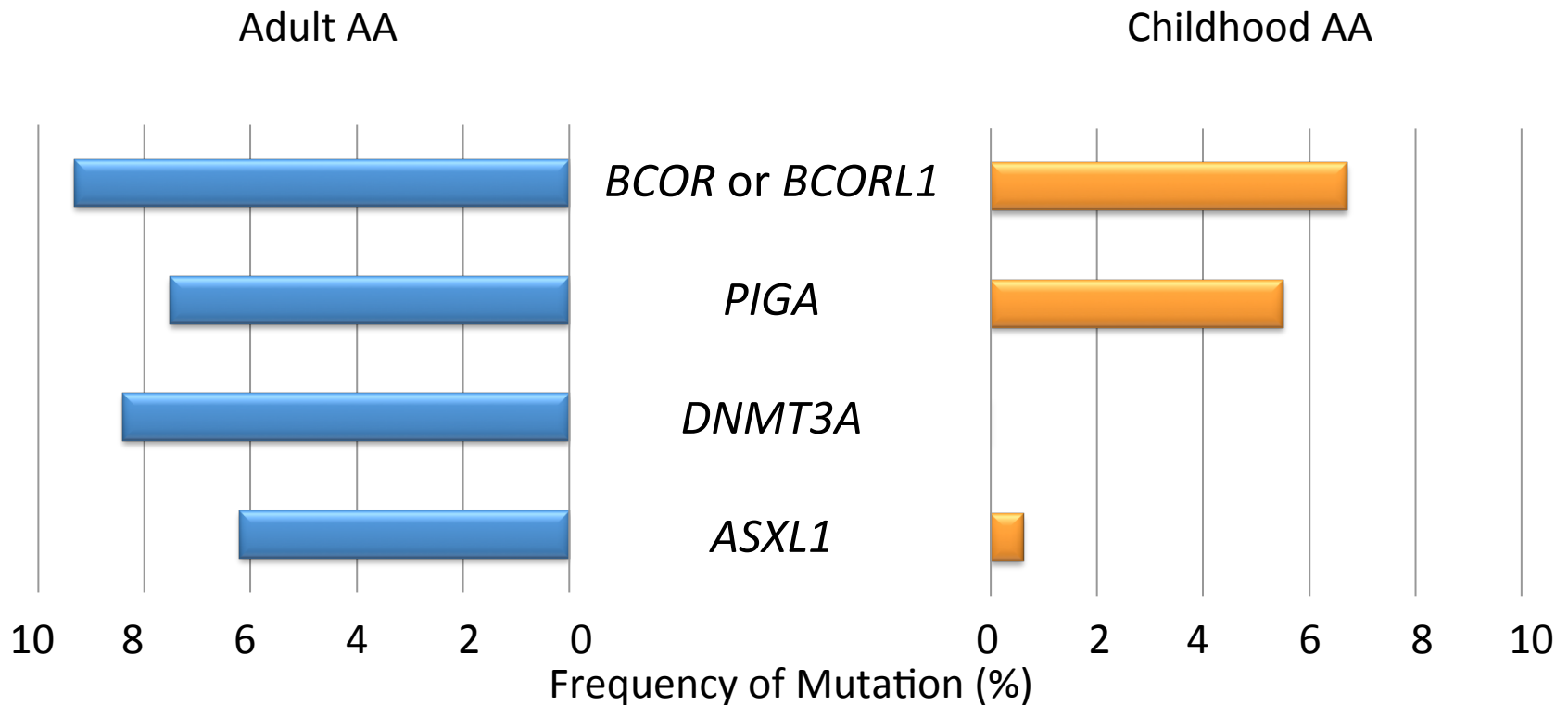
Somatic mutations

29 somatic mutations were detected in 25 patients (15.2%).

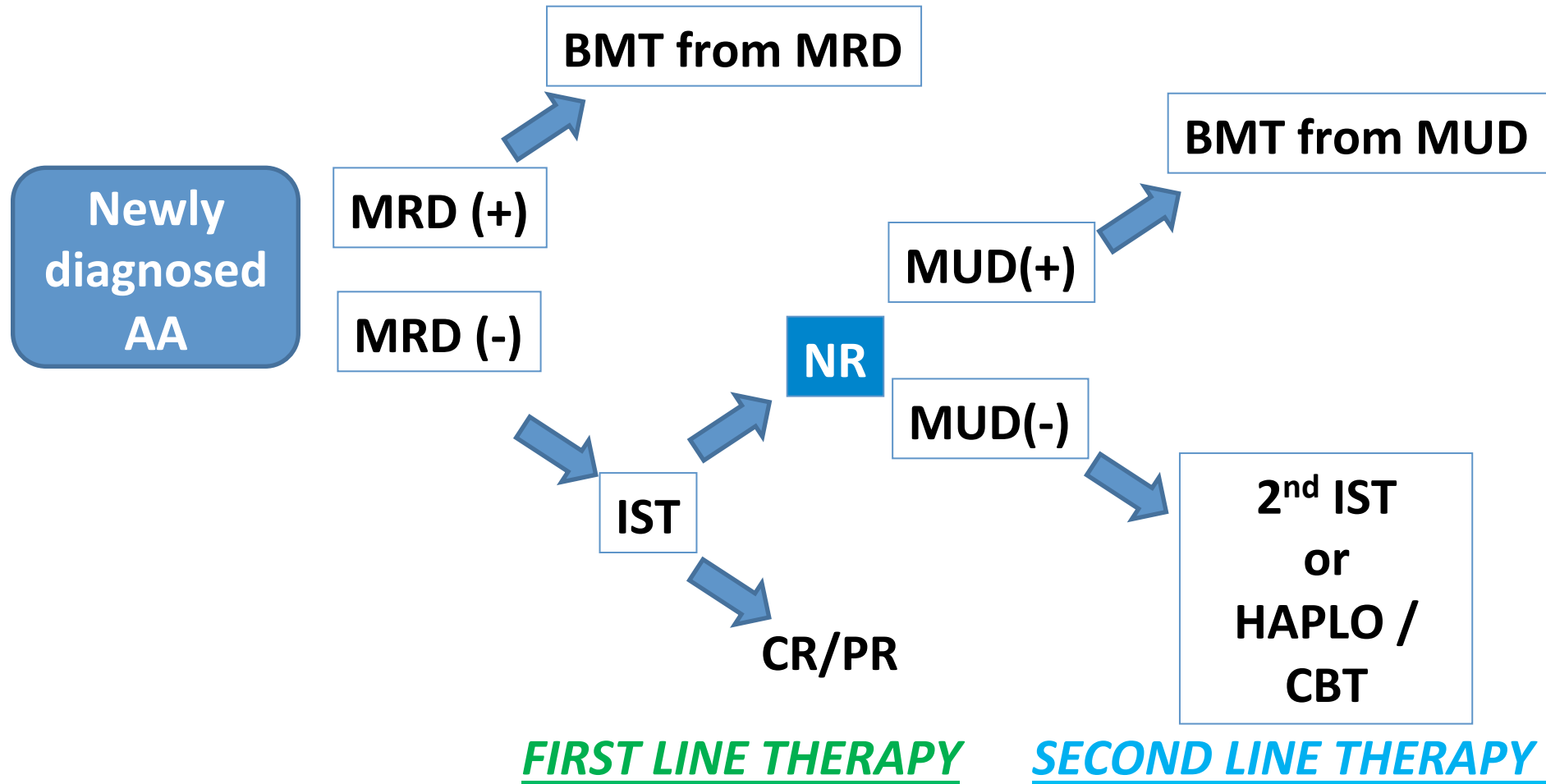


Comparison of Adult AA and Childhood AA

	Adult AA (NIH study)	Childhood AA (Current study)	<i>p</i> value
Frequency of Mutations	156/439 (36%)	25/165 (15%)	$P < 0.001$
Multiple mutations	56/156 (36%)	4/25 (16%)	$P < 0.001$



TREATMENT ALGORITHM FOR CHILDREN WITH AA



How can we predict the response to IST?

Minor population of CD55⁻CD59⁻ blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia

Chiharu Sugimori, Tatsuya Chuhjo, Xingmin Feng, Hirohito Yamazaki, Akiyoshi Takami, Masanao Teramura, Hideaki Mizoguchi, Mitsuhiro Omine, and Shinji Nakao

We investigated the clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)-type blood cells in patients with acquired aplastic anemia (AA). We quantified CD55⁻CD59⁻ granulocytes and red blood cells (RBCs) in peripheral blood from 122 patients with recently diagnosed AA and correlated numbers of PNH-type cells and responses to immunosuppressive therapy (IST). Flow cytometry detected 0.005% to 23.1% of GPI-AP⁻ cells in 68% of patients with AA. Sixty-eight of 83 (91%) patients with an

increased proportion of PNH-type cells (PNH⁺) responded to antithymocyte globulin (ATG) + cyclosporin (CsA) therapy, whereas 18 of 39 (48%) without such an increase (PNH⁻) responded. Failure-free survival rates were significantly higher (64%) among patients with PNH⁺ than patients with PNH⁻ (12%) at 5 years, although overall survival rates were comparable between the groups. Numbers of PNH-type and normal-type cells increased in parallel among most patients with PNH⁺ who responded to IST, suggesting that

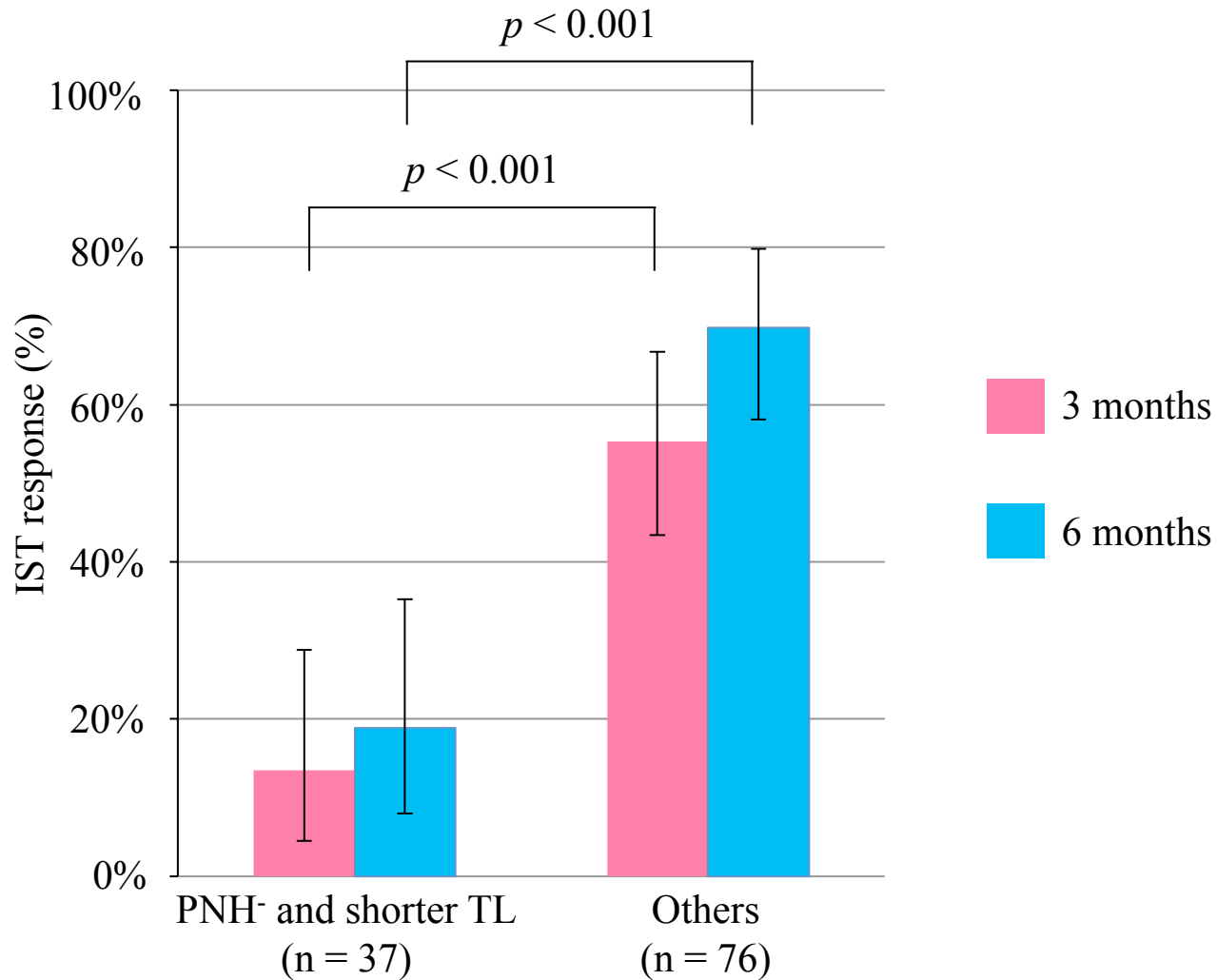
these cells are equally sensitive to immune attack. These results indicate that a minor population of PNH-type cells represents a reliable marker of a positive IST response and a favorable prognosis among patients with AA. Furthermore, immune attack against hematopoietic stem cells that allows PNH clonal expansion might occur only at the onset of AA. (Blood. 2006;107:1308-1314)

© 2006 by The American Society of Hematology

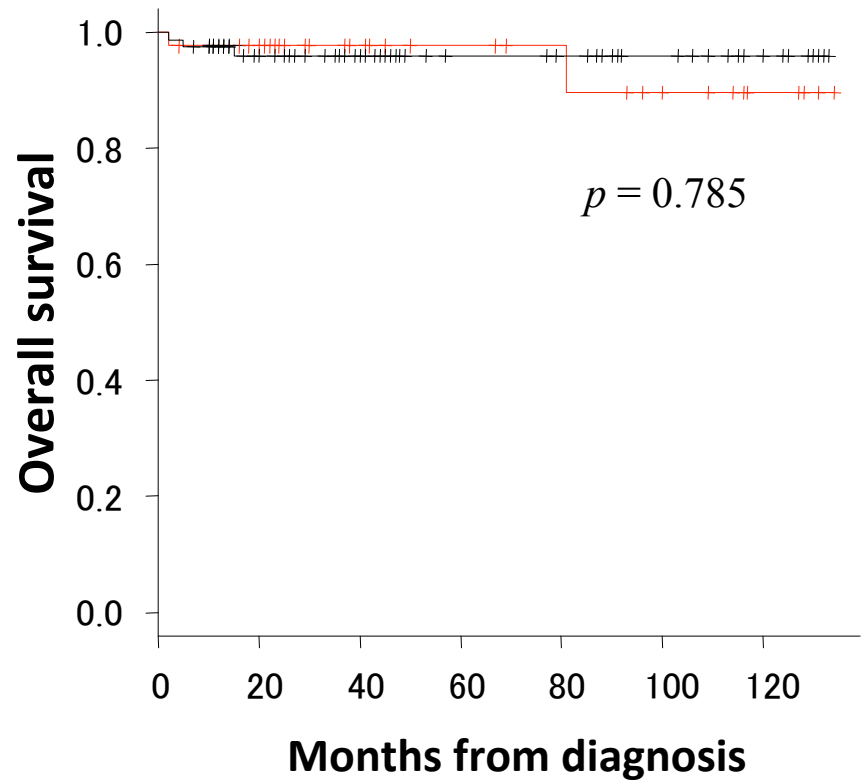
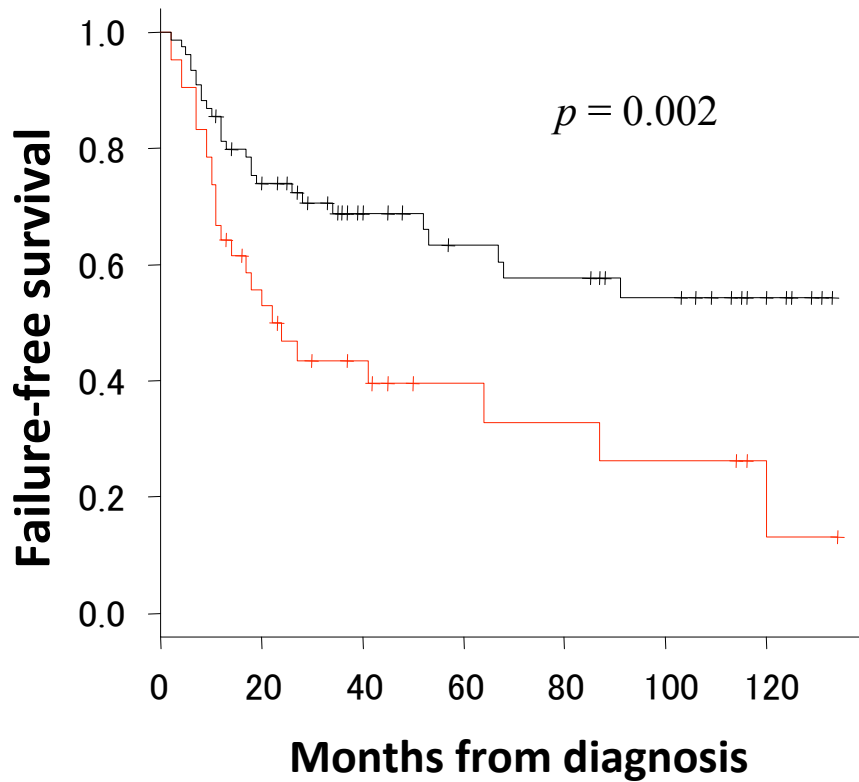
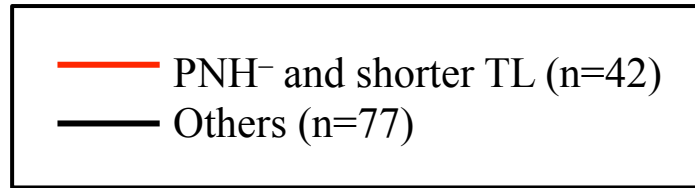
Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia

Hirotohi Sakaguchi,^{1,2*} Nobuhiro Nishio,^{1*} Asahito Hama,¹ Nozomu Kawashima,¹ Xinan Wang,¹ Atsushi Narita,¹ Sayoko Doisaki,¹ Yinyan Xu,¹ Hideki Muramatsu,¹ Nao Yoshida,² Yoshiyuki Takahashi,¹ Kazuko Kudo,³ Hiroshi Moritake,⁴ Kazuhiro Nakamura,⁵ Ryoji Kobayashi,⁶ Etsuro Ito,⁷ Hiromasa Yabe,⁸ Shouichi Ohga,⁹ Akira Ohara,¹⁰ and Seiji Kojima;¹ on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group

Response rates of IST after 3 and 6 months



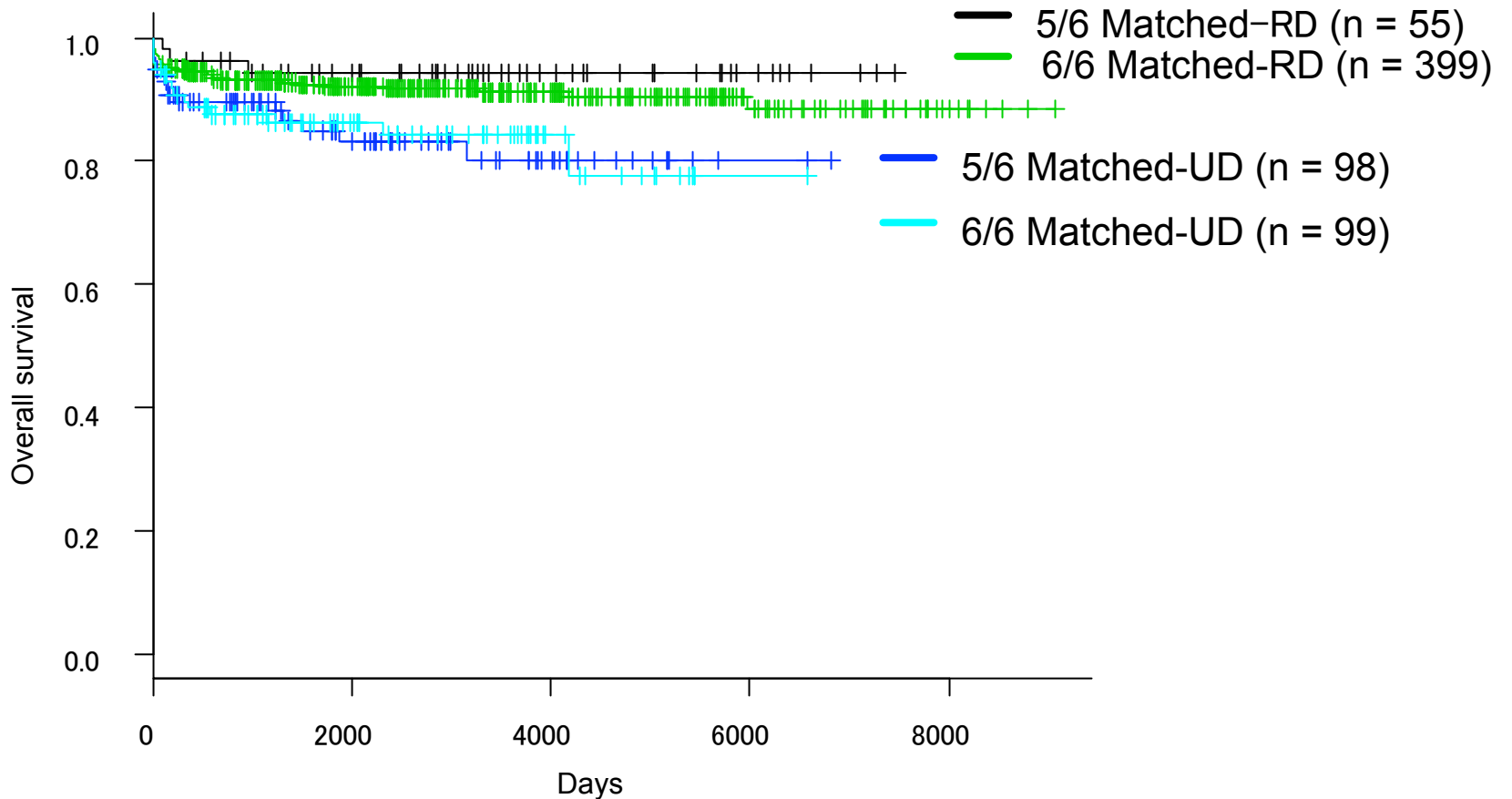
Prognosis after IST





Allogeneic SCT from HLA-mismatched related/unrelated donors in children with AA

- 651 children (0-19 y) with AA
- Received BMT between 1986-2009
- Registered to *The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation*



Standard conditioning regimens for children with acquired BMF

AA/RCC

Matched related donor:

CY (200 mg/kg) + ATG ± low dose TBI

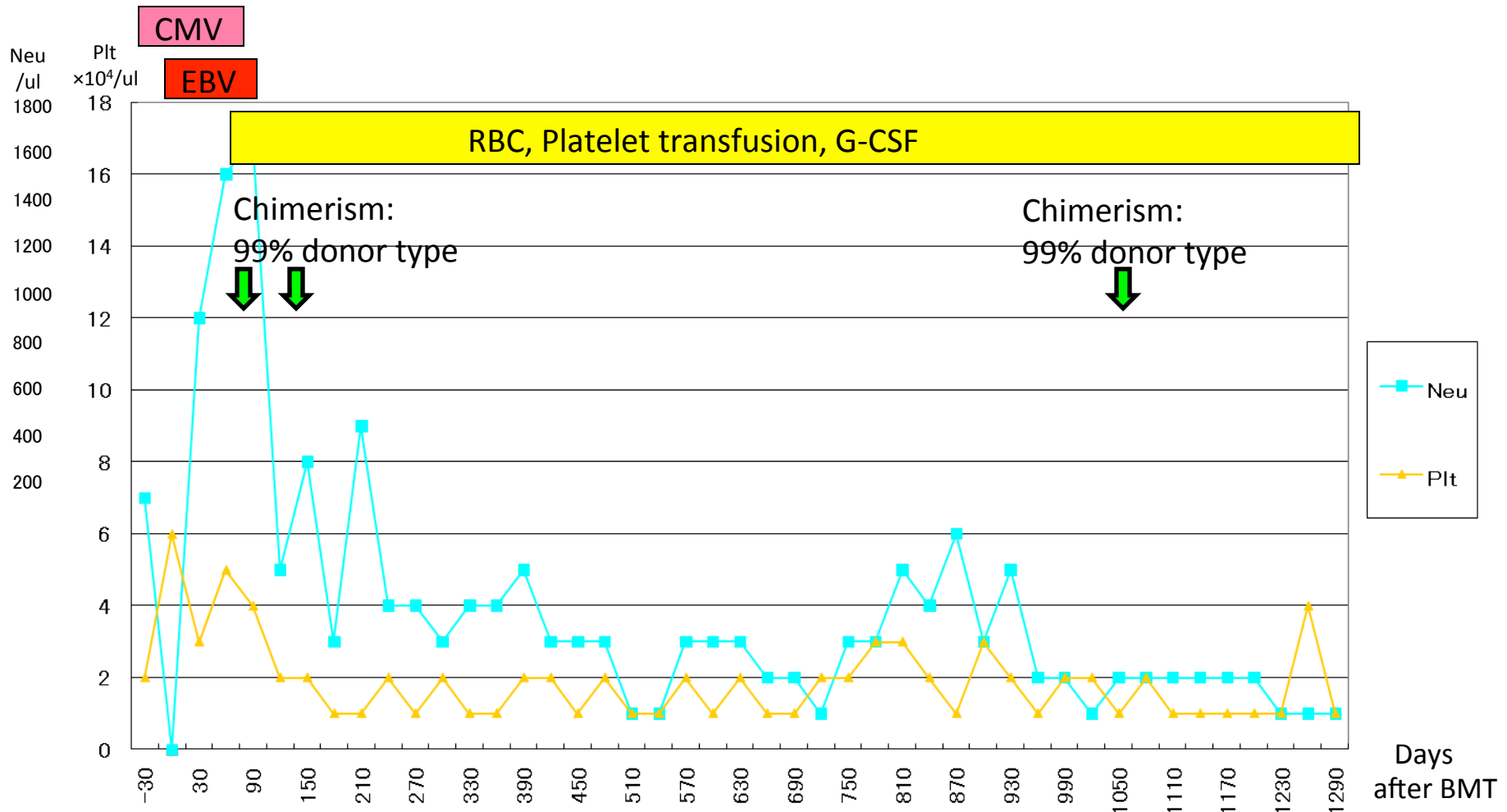
Alternative donor:

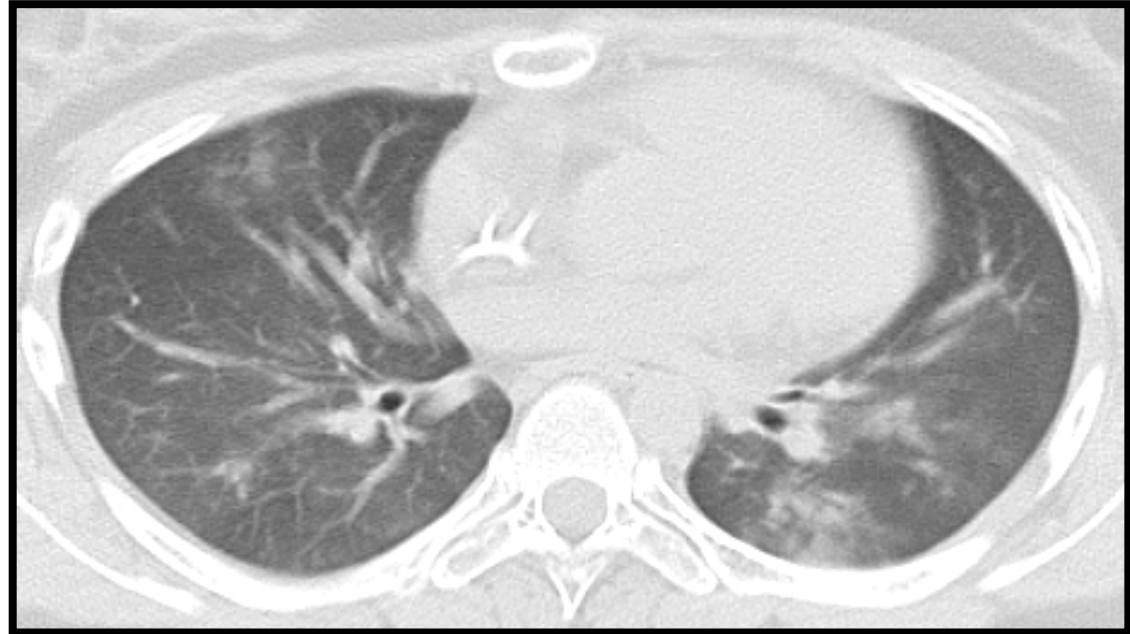
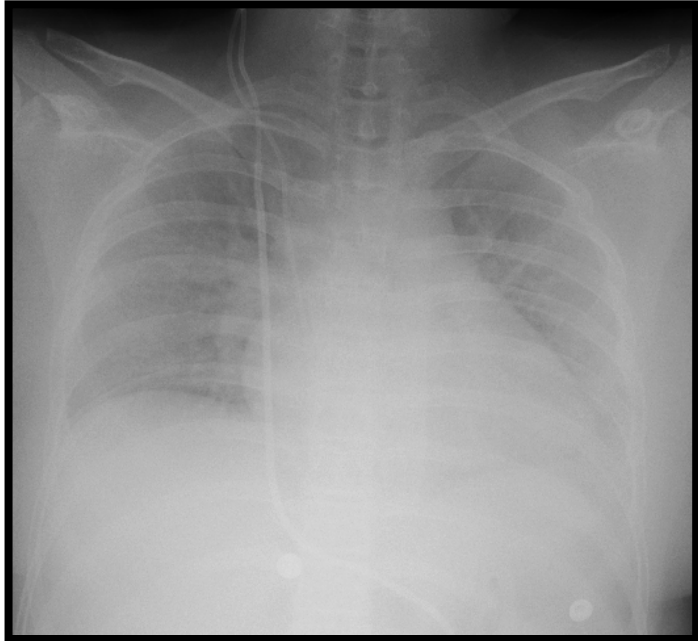
FLU + CY (100 mg/kg) + ATG ± low dose TBI

→ Is everything all right?

Clinical course

11yF, RCC, Donor: matched unrelated,
Conditioning regimen: FLU+CY+Campath+TBI(3Gy),
GVHD prophylaxis: FK506, Cell dose: 1.5×10^8 /kg, aGVHD: grade 1,
CMV antigenemia (+), EBV-LPD (+), Onset of aplasia after BMT: day110





Day 1360

WBC1200, Neutro 0

“Donor-type aplasia”

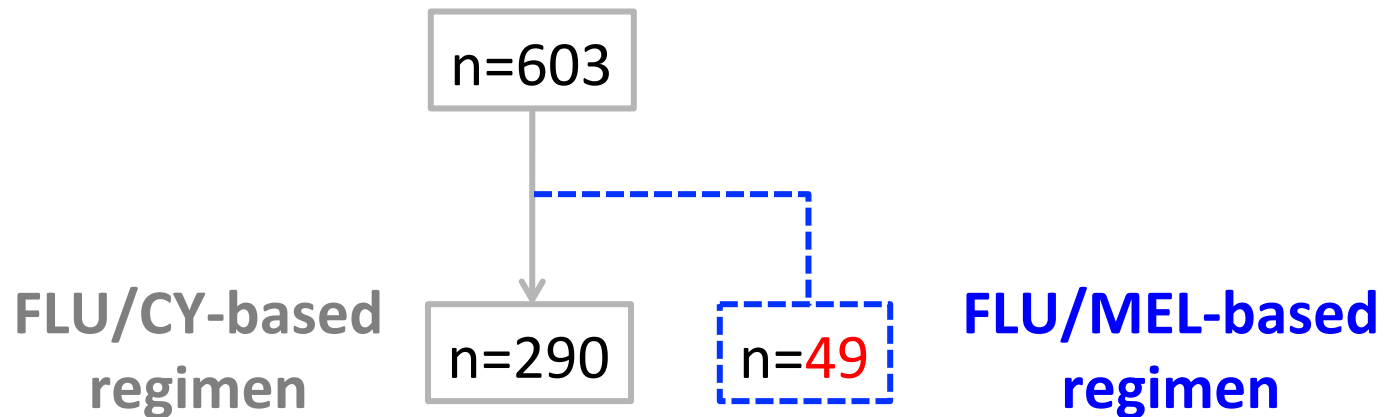
Especially in the recent years, we have experienced a certain number of patients who presented with bone marrow aplasia with full donor chimerism after SCT.

... One of the main causes of treatment failure after SCT in children with acquired BMF

Outcomes of SCT with FLU/MEL conditioning

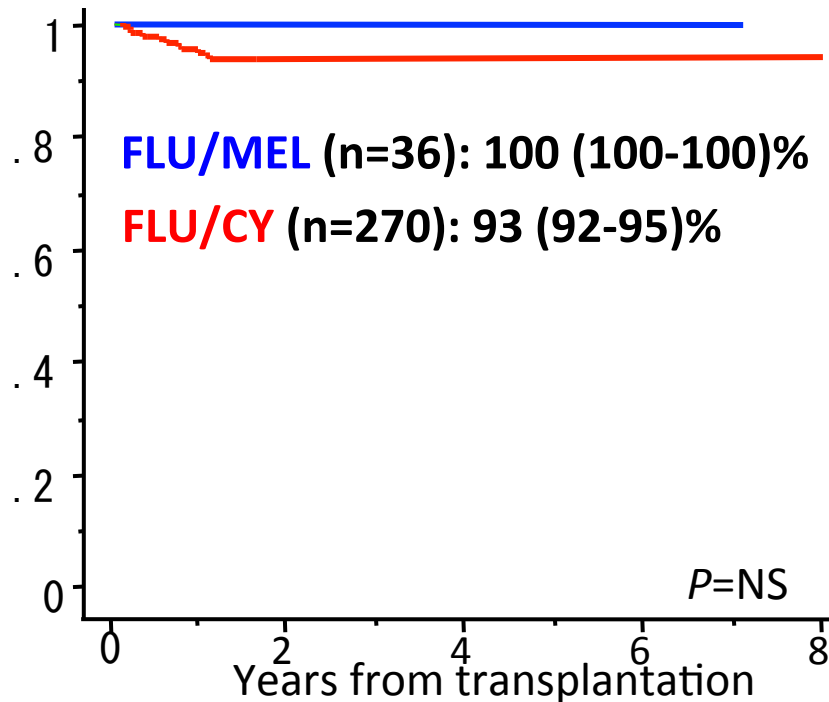
- A report from the JSHCT pediatric AA/MDS WG -

The clinical data of 603 patients with acquired BMF (AA, RCC) younger than 16 years who received the first SCT from 2000 to 2013 and were registered in the JSHCT Registry was reviewed.

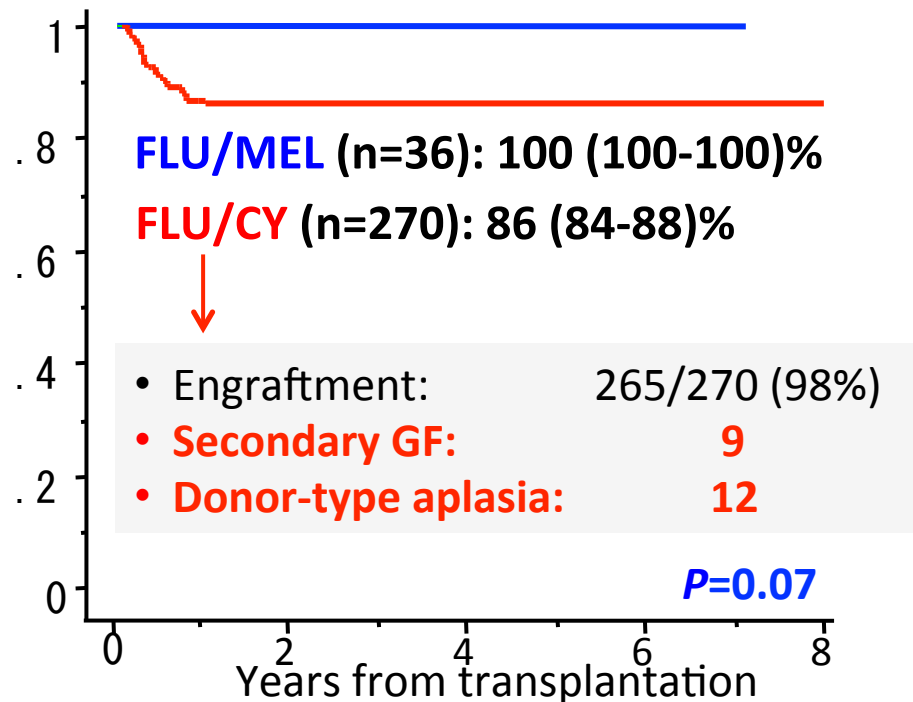


FLU/MEL vs. FLU/CY -Survival after BMT-

✓ OS



✓ EFS



... The FLU/MEL-based regimen provided excellent outcomes especially in the setting of BMT.

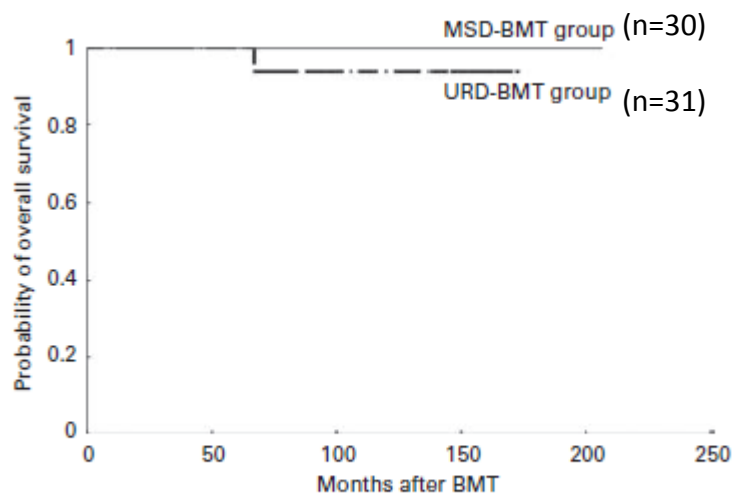
- ✓ **High risk of donor-type aplasia**
= Bone marrow just before transplantation
is not “aplastic”



- **MR-BMT**
FLU (125 mg/m²) + MEL (140 mg/m²) + ATG (5mg/kg)
- **UR-BMT**
FLU (125 mg/m²) + MEL (140 mg/m²) + ATG (5mg/kg)
+ TBI 3Gy

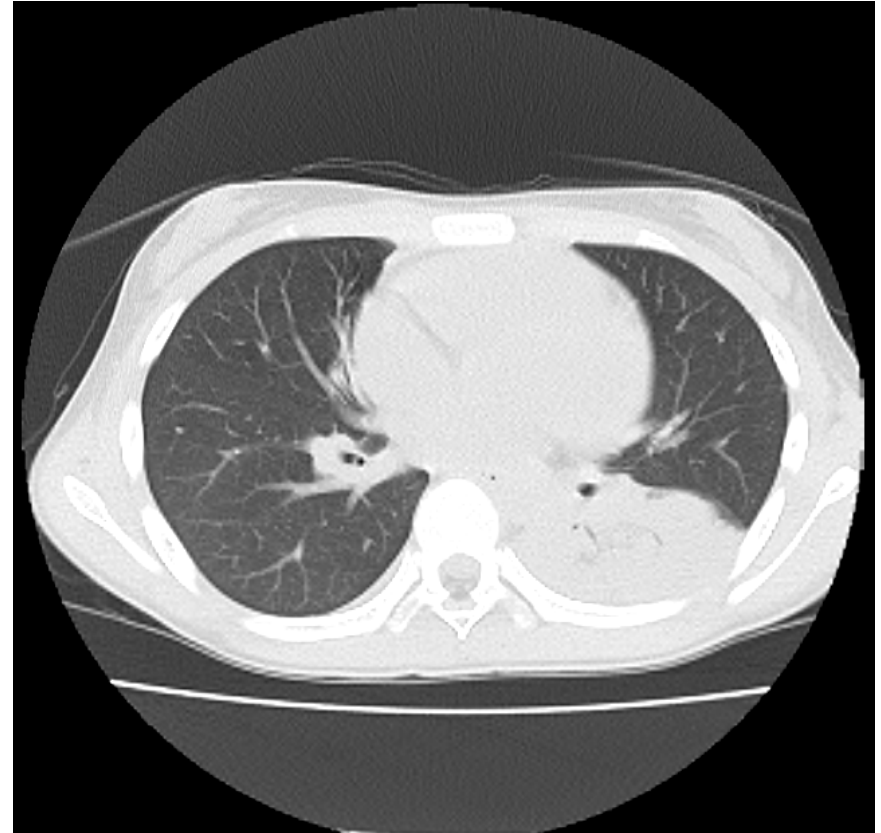
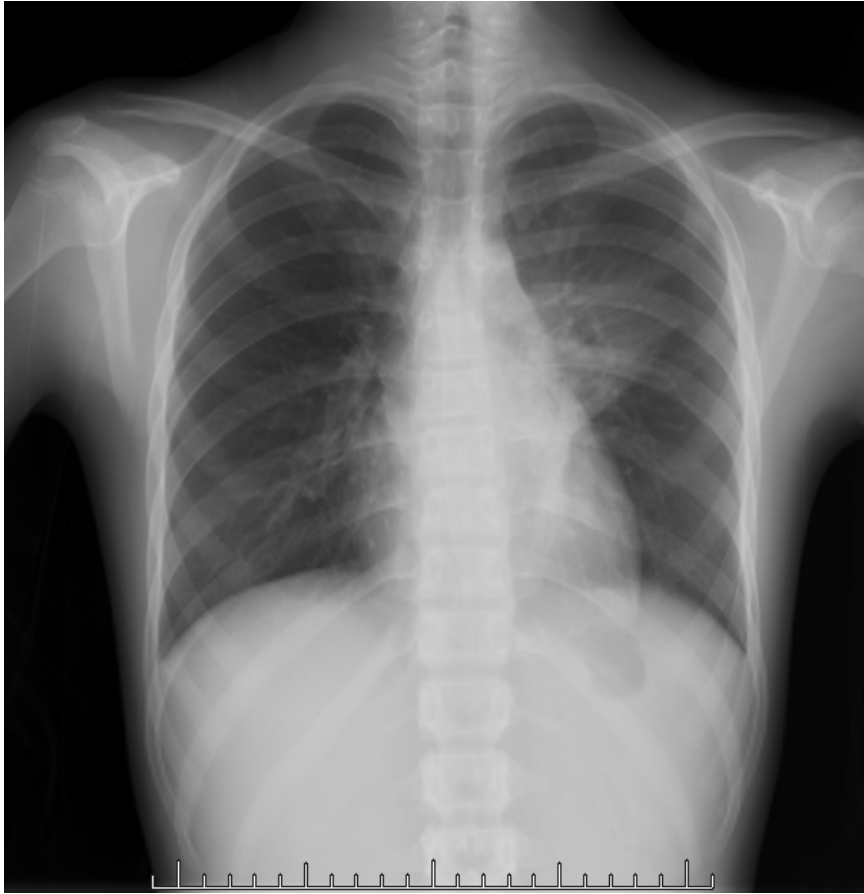
Upfront Alternative transplantation can be indicated
for childhood Aplastic Anemia?

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of matched-sibling donor BMT and unrelated donor BMT in children and adolescent with acquired severe aplastic anemiaH Yagasaki¹, Y Takahashi¹, A Hama¹, K Kudo¹, N Nishio¹, H Muramatsu¹, M Tanaka¹, N Yoshida¹, K Matsumoto², N Watanabe³, K Kato², K Horibe³ and S Kojima¹¹Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ²Division of Hematology and Oncology, Children's Medical Center, Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan and ³Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, JapanKaplan-Meier estimates of OS after MSD-BMT and URD-BMT, respectively (100% vs 93.8%) ($P = 0.252$).**Table 2** Outcome of transplantation

	MSD-BMT group	URD-BMT group	P
<i>Acute GVHD</i>			
Evaluable patient	30	30	
II–IV	0	11 (37%)	$P < 0.001$
III–IV	0	6 (20%)	$P = 0.012$
<i>Chronic GVHD</i>			
Evaluable patient	30	30	
Limited/extensive	1/0 (3%)	6/2 (27%)	$P = 0.013$
<i>CMV</i>			
Evaluable patient	30	30	
Reactivation	5 (17%)	23 (77%)	$P < 0.001$
<i>EBV</i>			
Evaluable patient	ND	20	
Reactivation	ND	11 (55%)	
Development to LPD	0	2 (10%)	
Rituximab therapy	0	5	

12 years old Female



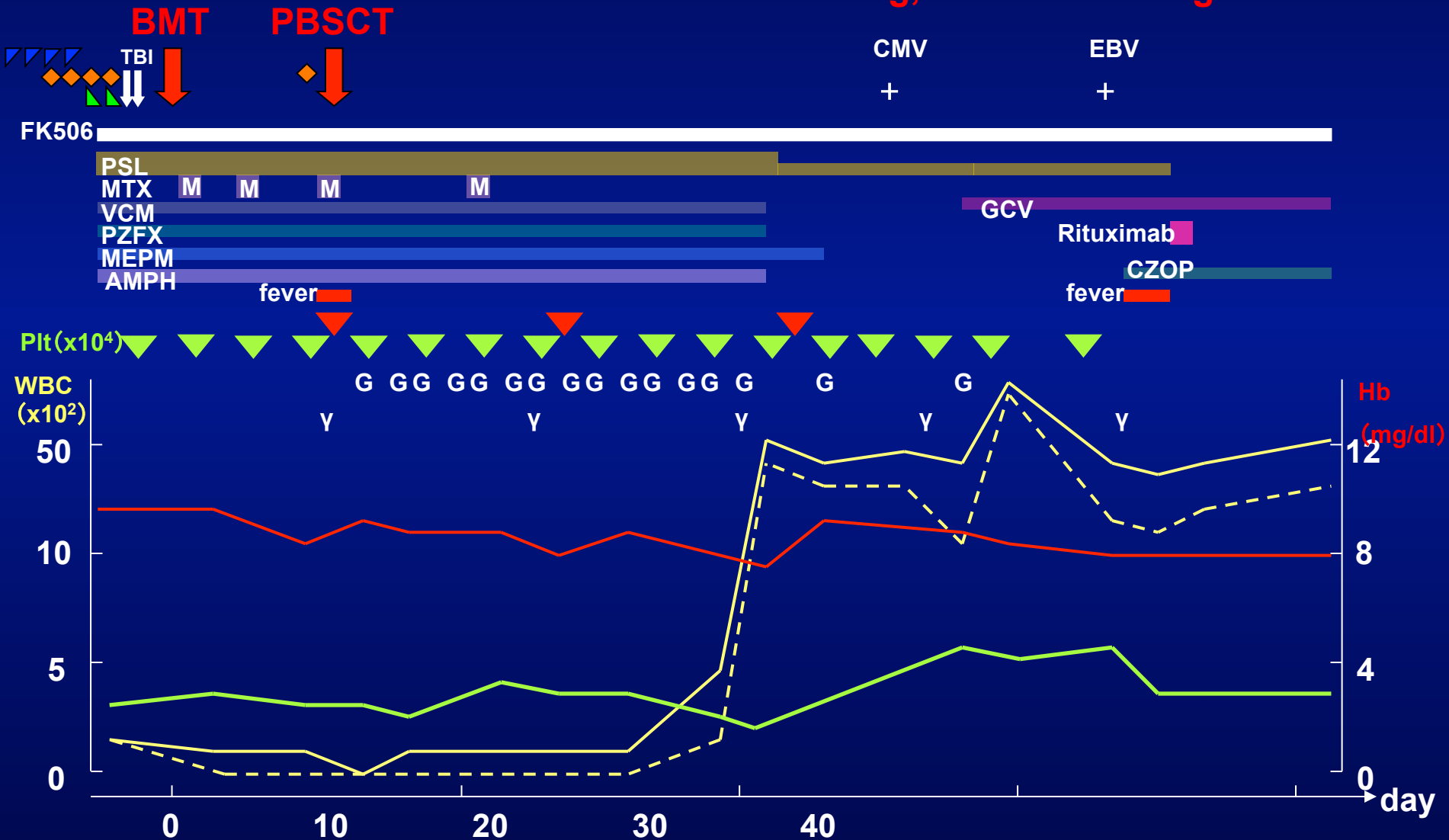
WBC 200/ μ l, Neutr 0/ μ l, Hb 9.3g/dl, Ret 0%, Plt 2000/ μ l, CRP 26mg/dl

Blood, Throat, Stool culture : *Pseudomonas aeruginosa* (+)

Clinical Course

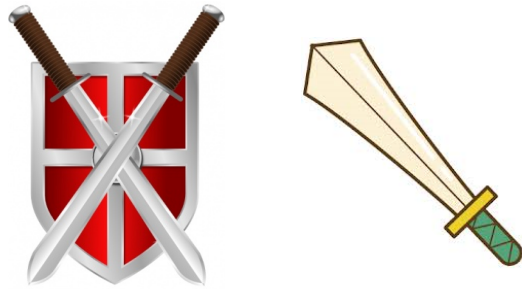
BMT: NCC 1.3×10^8 /kg, CD34 4.7×10^6 /kg

PBSCT: NCC 4.1×10^8 /kg, CD34 1.3×10^6 /kg

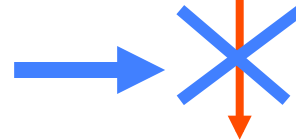


HLA不一致移植で、より安全な移植医療を目指して ウイルス特異的CTLとMSCを移植前に準備

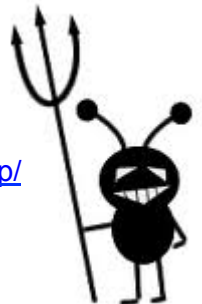
<http://free-illustrations.gatag.net/tag/盾>



Mesencymal stem cell
複数ウイルスモニタリング
ウイルス特異的CTL



致死的合併症：
生着不全
ステロイド抵抗性GVHD
ウイルス感染



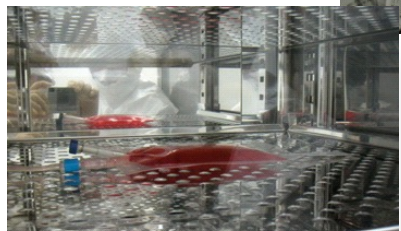
<http://motoki-y.sakura.ne.jp/illust/skeleton.shtml>

<http://www.civillink.net/esoza/iryokaze.html>

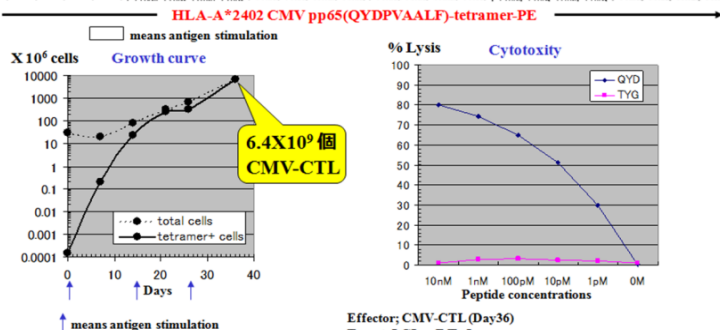
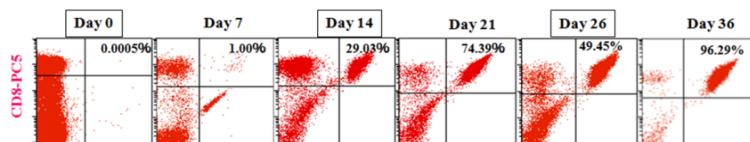
同種造血幹細胞移植後において生じるEBV関連リンパ球増殖症に対するEBV抗原特異的CTLを用いた治療の安全性に関する臨床第I相試験

同種造血幹細胞移植後において生じる難治性CMV感染症に対するCMV抗原特異的CTLを用いた治療の安全性に関する臨床第I相試験

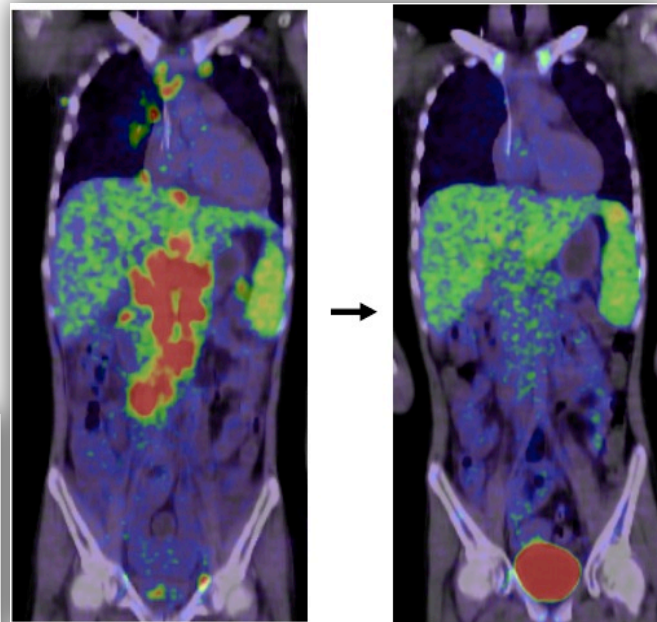
Cell processing center in Nagoya Univ. hospital



CMV抗原特異的CTLの調製例



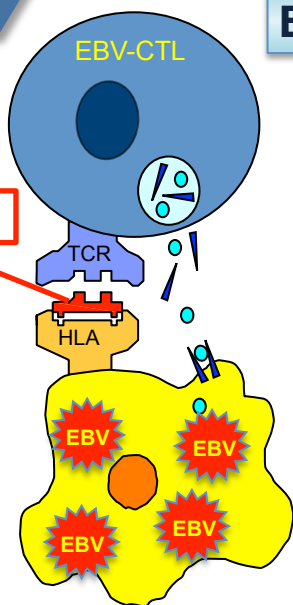
Effector: CMV-CTL (Day36)
 Target: LCL E/T=5
 QYD: HLA-A*2402 restricted CMV epitope peptide(QYDPVAALF)
 TYG: HLA-A*2402 restricted EBV epitope peptide(TYGPVFMSL)



同種造血幹細胞移植後のEBV関連リンパ球増殖症に対する第三者由来抗原特異的CTL療法の安全性に関する臨床第I相試験 名古屋大学医学部附属病院 小児科・血液内科

EBV-CTL療法*

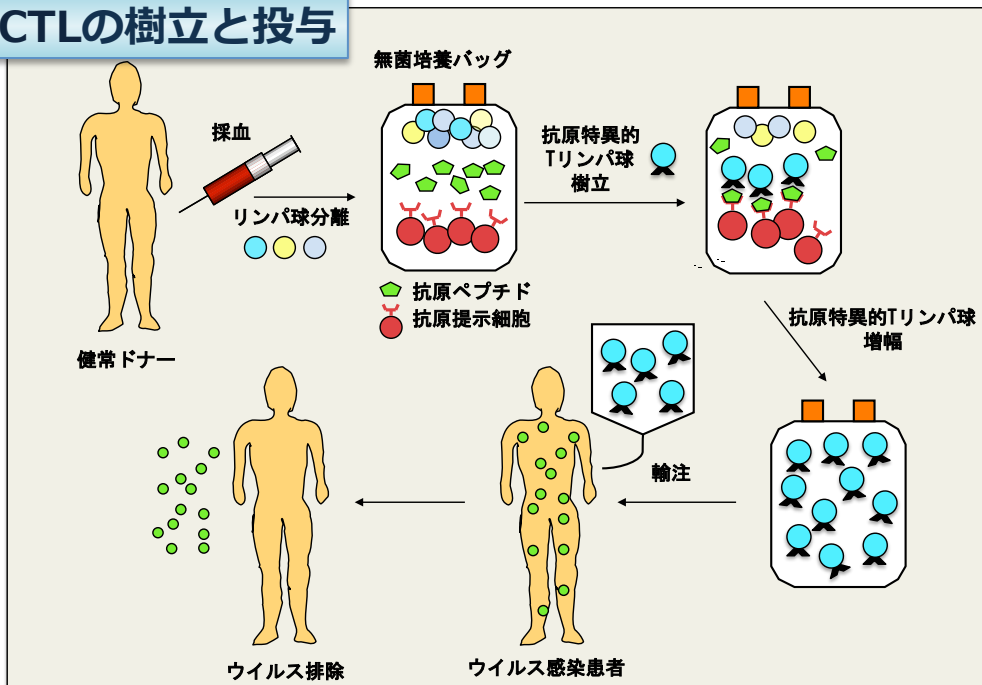
* EBV(エプスタインバーウイルス)抗原特異的細胞傷害性T細胞(CTL)療法



EBV抗原

EBV-CTLは、感染細胞表面のHLA上に発現しているEBV抗原を認識、感染細胞を傷害する

EBV-CTLの樹立と投与



臨床試験 (第三者由来EBV-CTL療法)

【試験目的】 移植ドナー以外の第三者末梢血200mlからEBV抗原特異的CTLを誘導・増幅抗ウイルス剤抵抗性の移植後EBV感染患者に輸注、その安全性と有効性を評価する。

【EBV-CTL輸注】

1回輸注後1週後、EBV-DNAが基準以上の場合は再輸注する
輸注後4週間EBV-DNAが基準以下なら治療終了する

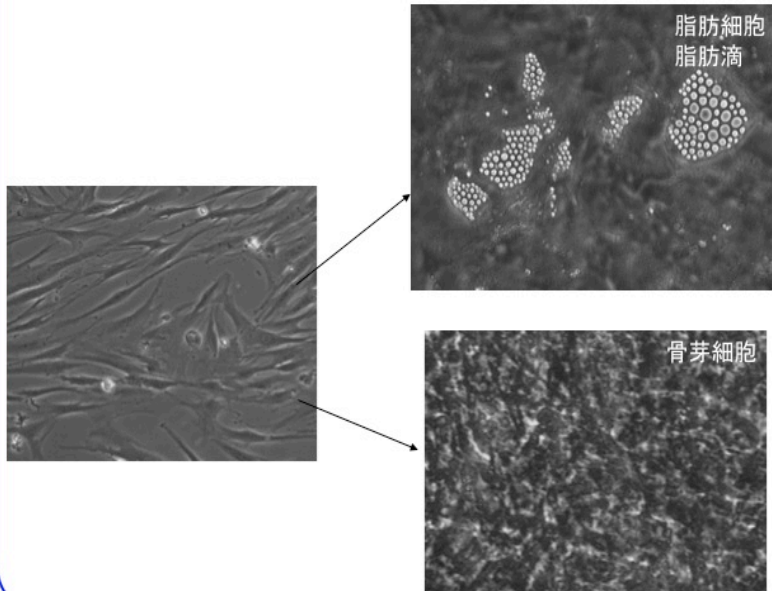
【試験参加期間】 最終輸注3ヶ月後まで

EBV-CTL細胞数漸増試験

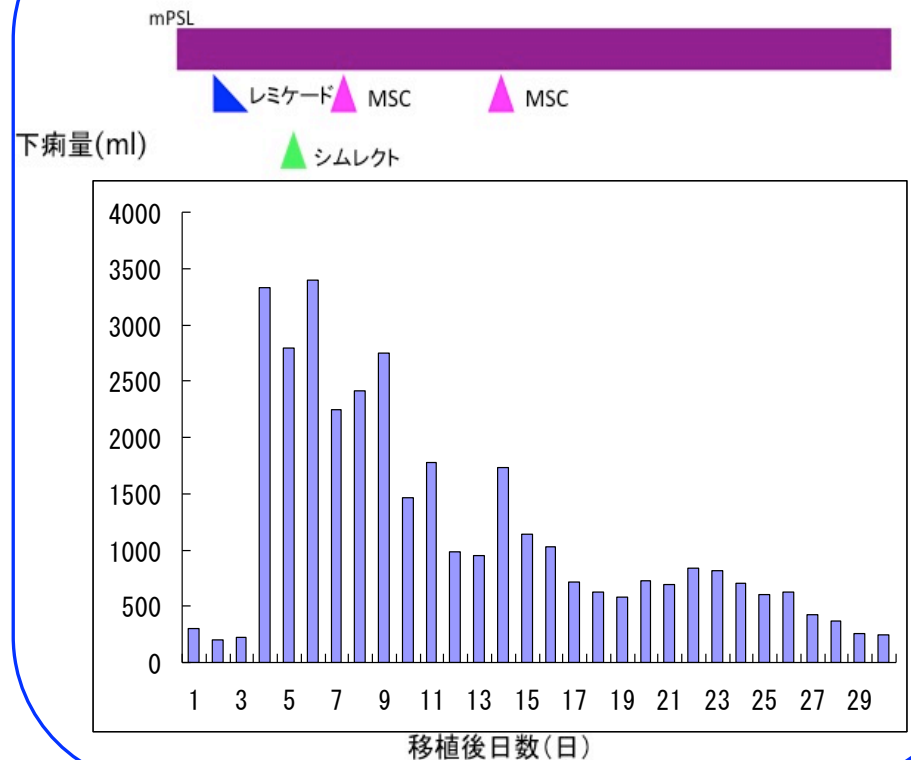
	症例数	1回輸注量
コホート1	3 症例	2×10^5 cells/kg
コホート2	3 症例	6×10^5 cells/kg
コホート3	3 症例	18×10^5 cells/kg

同種造血幹細胞移植後において生じるステロイド抵抗性急性GVHDに対するドナー骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)を用いた治療の安全性に関する臨床第1相試験

MSCの分化



ステロイド抵抗性GVHDに対するMSC療法



日本で販売承認を得たMSCについて



JCRファーマのHPより抜粋

2015.09.18「テムセル®HS注」

- 日本初の他家由来 再生医療等製品 - 製造販売承認取得

2003年に米国オサイリス社から技術導入し、急性GVHD治療薬として開発
造血幹細胞移植後の急性GVHDを適応症として、厚生労働省から製造販売承認

ところが、、

In 2009, Prochymal failed in two late-stage clinical trials, showing **little to no advantage over placebo in treating graft-versus-host disease**. The company is also trying to develop Prochymal as a treatment for Crohn's disease, diabetes, heart attacks and other illnesses, but has had some failures there as well.

The New York Times MAY 17, 2012

Failure of mesenchymal stem cells in GVHD – is devil in the cell prep?

As we all know, Phase III clinical trial, sponsored by Osiris Therapeutics and assessed efficacy of mesenchymal stem cells (MSC) (product “Prochymal”) for treatment of Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) failed more than 3 years ago. The possible reasons of failure were not analyzed and discussed publicly by community. **Contrary to Osiris trial, similar “academic trials” in Europe were quite successful in Phase II.** Recently, for the first time, Jacques Galipeau presents Prochymal failure analysis, based on discrepancy between MSC-based product characterization and preparation for US industry-sponsored trial versus European academic trials.

by Alexey Bersenev, Jan 26, 2013

I) GVHD治療薬テムセル®HS注(JCRファーマ)の薬価

- 薬価 : 868,680円／1パック
- 用法 : 成人では1回2パックを 2回／週、4週間投与する。
症状の程度に応じて、さらに1週間1回、4週間投与することができる。
- 総額 : 1,400万円 ~2,100万円

II) 名古屋大学で自施設で製造、投与する場合

●製造費用	10万円
●細菌・ウイルス検査費用	20万円
<hr/>	
計	30万円

Haploidentical transplantation for severe aplastic anemia

No.	Patient age/sex	First/Second transplant	Neutrophils before transplant (/ul)	Donor/age	HLA mismatch	Engraftment (days)	Acute GVHD	Chronic GVHD	Outcome	Months after transplant
1	10/F	first	0	mother/ 36	B, DR	29	–	–	alive	>136
2	5/F	first	0	father/ 35	A, B	15	III	–	alive	> 109
3	12/F	first	0	brother/ 15	B, DR	21	–	–	alive	> 84
4	15/F	second	0	father/ 47	A, DR	21	III	extensive	alive	> 41
5	14/M	second	0	father/ 40	A, B, DR	21	–	extensive	alive	> 32
6	10/F	first	400	father/ 32	B, DR	18	–	–	alive	> 30
7	3/F	first	300	mother/ 30	A, B, DR	17	–	–	alive	> 21



Shanghai Beijing Tianjin Samsung Asan Taipei Nagoya

**Number of
AA patients/
year**

50

80

60

—

10

6

10

**Number of
HSCT/year**

115

100

—

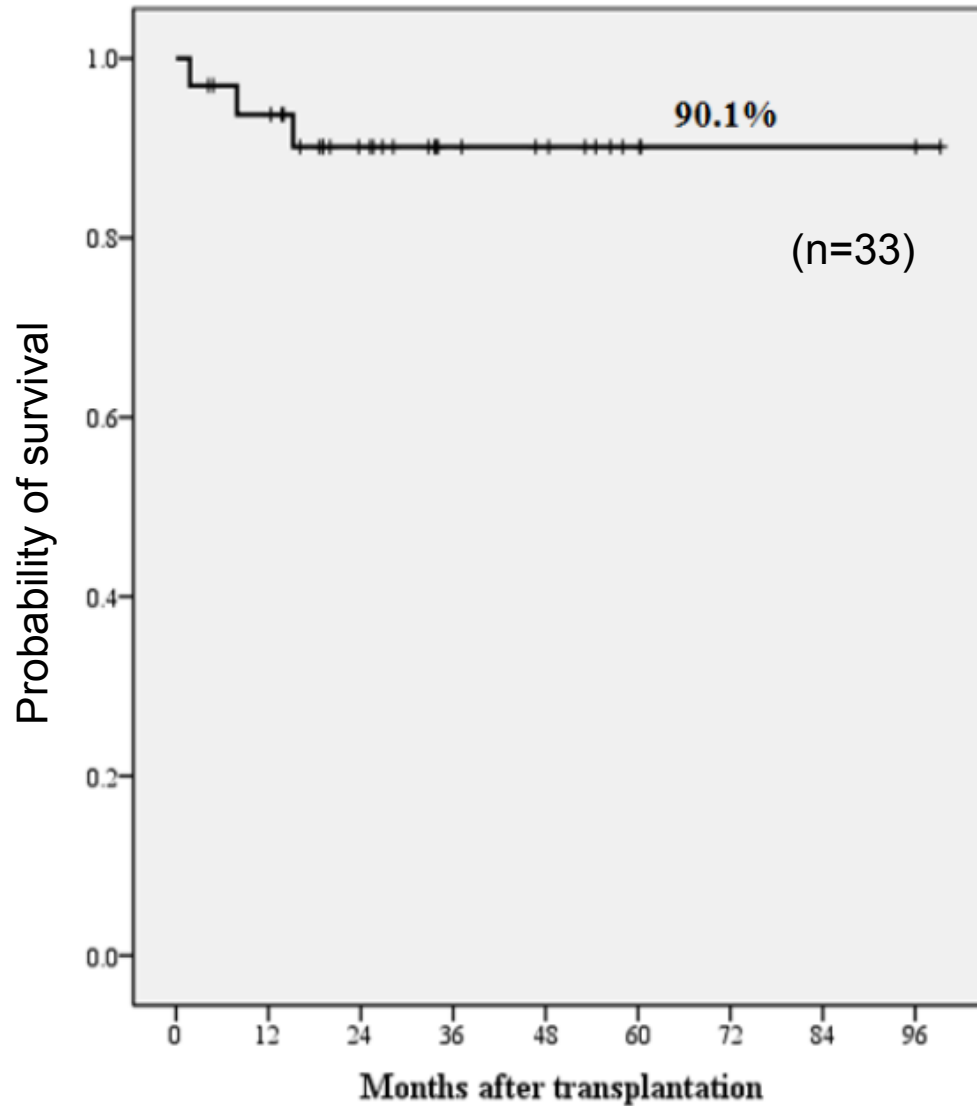
100

55

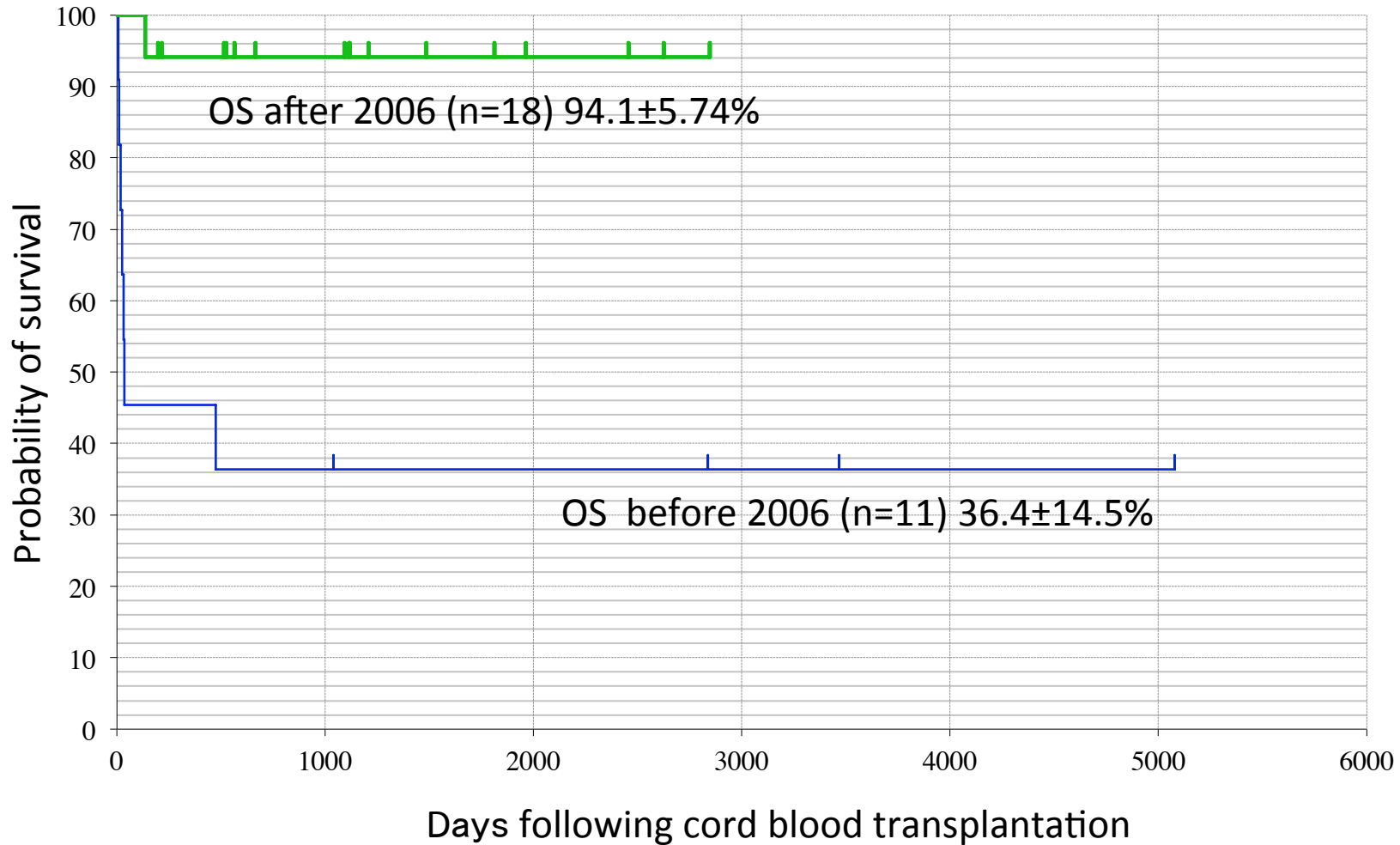
23

45

Haploidentical HSCT for Childhood SAA

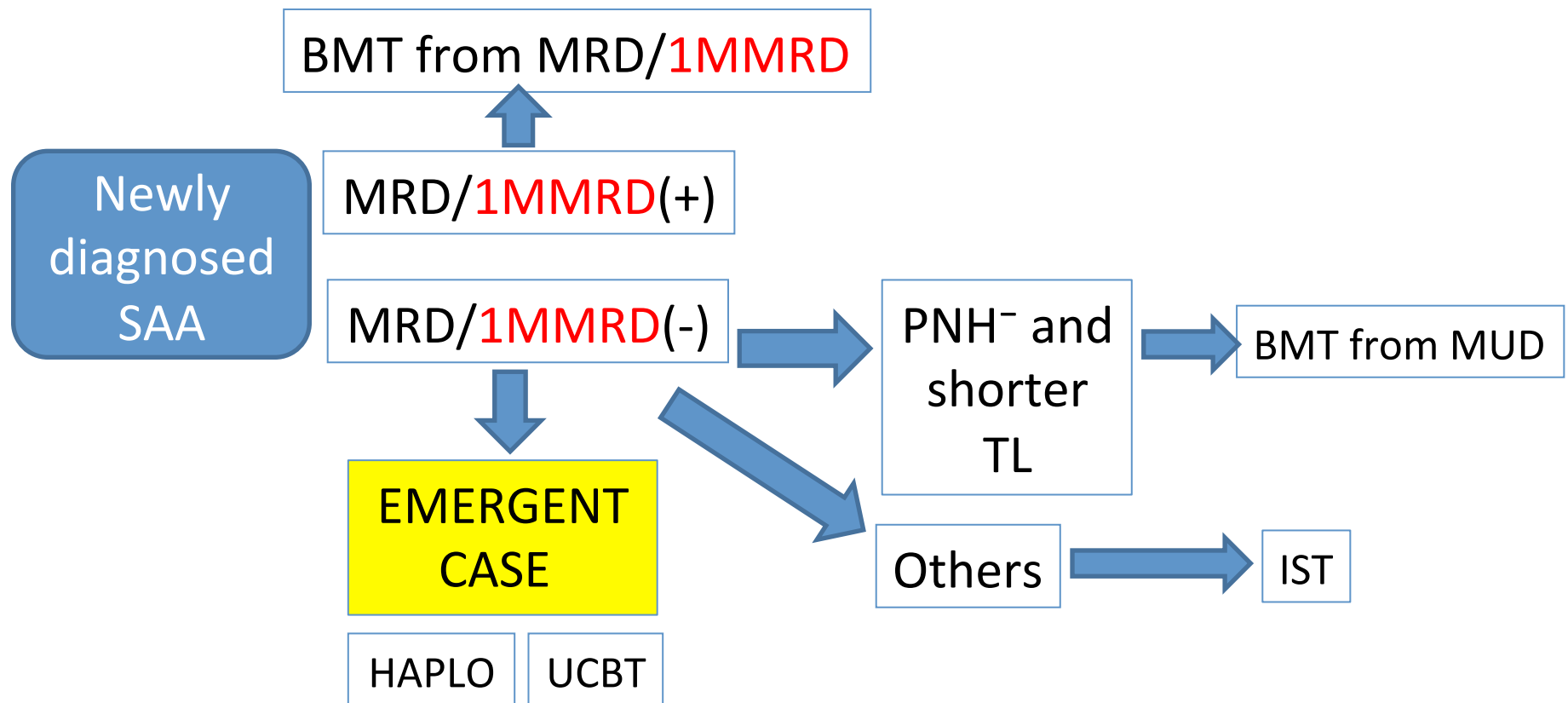


Unrelated Cord Blood Transplantation for Childhood SAA



UPDATED

TREATMENT ALGORITHM
FOR CHILDREN WITH SAA





1.

T-Cell acute lymphoblastic leukemia with a t(8;14) possibly involving a *c-myc* locus and T-Cell–Receptor α -chain genes

Hayashi Y, Yamamoto K, Kojima S.

N Engl J Med 1986; 314:650-651 March 6, 1986

350.

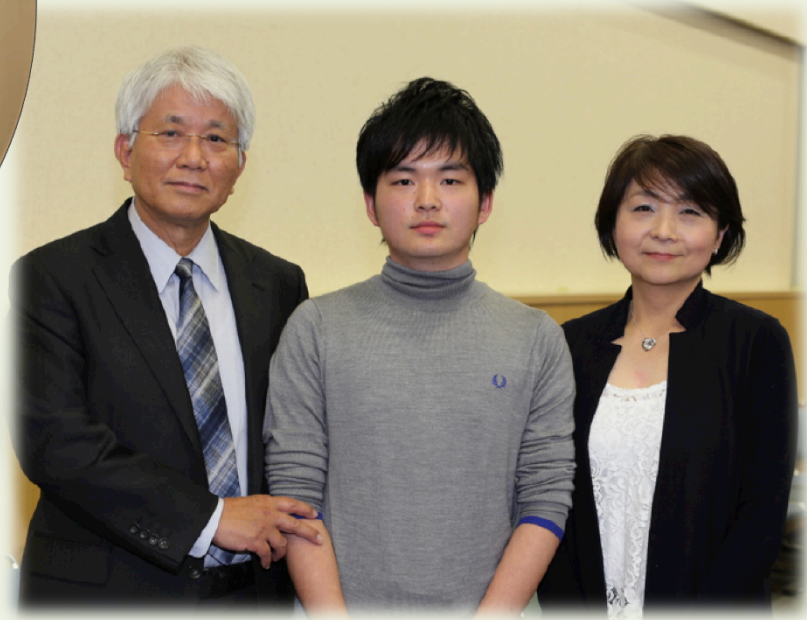
Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies

Kojima D, Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Tsuge I, Takahashi Y, Kojima S

J Allergy Clin Immunol (in press)







2016年3月18日付
中日新聞朝刊掲載記事

2016年(平成28年)3月18日(金曜日)

難病遺伝子素早く解析

先天性免疫不全症 名大チーム開発

生まれつき免疫機能に異常がある「先天性(原発性)免疫不全症」の原因となる遺伝子を素早く解析する診断法を名古屋大のグループが開発した。小児患者らの適切な治療法を早期に選ぶことが可能になるといふ。

(幸木幸彦)

名大大学院医学系研究科の小島勢二教授(小児科学)らのグループによると、原因となる遺伝子は三百種類以上あり、従来は、診断によって異常があると想定される遺伝子を一つ一つ解析していた。しかし、診断が難しく、結局、原因不明

となったり、遺伝子が複数あつて解析に長期間かかったりするケースがあつた。グループは、従来の機器に比べ、圧倒的に速く高度な遺伝子解析ができる「次世代シーケンサー」と呼ばれる機器に着目。この機器を活用して、免疫不

全症の疑いがある乳幼児ら九十七人分の遺伝子解析を実施したところ、従来の方法で変異を解析できた二十八人分すべてに加え、変異が検出されていなかった八人分でも変異を診断することに成功した。以前は見落とされていた可能性がある遺伝

子の異常を早い段階で察知し、対応できることが分かった。

重症複合型の免疫不全症は今後、新生児の先天性異常の有無を調べる「新生児マススクリーニング検査」の対象にもなるとみられており、グループの村松秀城助教(小児科)は「診断法を応用して、国内で最初に導入したい」と話す。成果は十八日付の米国の学会誌電子版に掲載された。



先天性(原発性)免疫不全症

遺伝性で生まれた時から免疫機能が損なわれている。日本では出生1万人に1人の割合で発症。年間200人ほど生まれるが、症状が軽い場合もある。生後6月から2歳以降に発症する例が多く、適切な治療を受けないと感染症を繰り返す。最も症状が重い「重症複合型免疫不全症」は複数の遺伝子欠損が原因で、生後6カ月以内に肺炎や下痢などを発症。治療しないと歳までに死亡するとされる。生まれた後に発症するエイズウイルス(HIV)感染症などは「後天性(二次性)免疫不全症」で、先天性より発症者が多い。

2016年3月18日付
中日新聞朝刊掲載記事

優芽が生きた証しに



遺影を掲げ、柳田優芽ちゃんへの思いを語る父隆さんと母陽子さん＝名古屋市中南区で

日本有数の小児がん研究機関・名古屋大医学部小児科を応援するために発足の見通しとなった「名古屋小児がん基金」。小島勢二教授らが基金づくりを思い立った原点は、昨年一月に二歳で亡くなった柳田優芽ちゃん＝名古屋市中南区。〈編集委員 安藤明夫〉

優芽ちゃんは難治性の急性リンパ性白血病で、骨髄移植と腫瘍血移植を受けたものの再発した。残された唯一の手子は、白血病細胞を殺す遺伝子を用いたリンパ球に組み込み、増殖させて体内に戻

名古屋小児がん基金 両親の継承期待

「前金で一億五千万円」。名大なら、五十万円でもいいのに」とスタッフはほげえんとした。その後、善意の輪が広がり、一億一千四百萬円の資金が集まったが、米田病院の事情や、優芽ちゃんの病状悪化により、願いはかなわなかった。募金は、両親が病病の子たちのために寄付した。名大の同窓会は、米田とは違う手法。現在は国庫許可を待つ。待って患者への投与が可能な段階で進んでいる。

名大で進めているさまざまな研究を充実させ、臨床応用を早めることが基金の目的。小島教授は「大学なら低コストでできる先端医療が、投資家の利益を優先する製薬企業だと百倍以上になってしまふ」と指摘。「小児がん拠点病院である大学病院として、研究を自分の前の患者さんに生かせる仕組みが必要と痛感した。産学協同を進める国の方針とは異なるかもしれない」と話した。

が、市民の協力を得て進めた」と話す。

代表的な小児がんである急性リンパ性白血病では、日本の治療成績は伸び悩み、五年生存率が81%と、欧米主要国に10%前後の差を取る。患者の再発リスクを確かめる際、欧米では遺伝子検査で白血病の残存細胞の有無を確かめるのが一般的だが、日本では一部の症例にとどまっていることが影響している。

名大では、次世代シークエンサー（DNA解析装置）を使い、欧米を上回る精度で残存細胞を検出する方法を開発して診療に役立てており、こうした先進的な検査の費用にも基金を充てたいという。

基金の準備会には優芽ちゃん両親も参加。父・隆さん（60）は「基金ができれば、優芽が生きた証しになり、とてもうれし。新しい臨床研究でうしろめ、早く聞きたい」と話した。

最先端医療 安価に



基金づくりの思いを語る名古屋大の小島勢二教授＝名古屋市中区で（安藤明夫撮影）

小児がんの子の命を守るため、市民の協力を得て大学主導の研究・治療を充実させてまふと名古屋小児がん基金は、五月に発足する見通しになった。名古屋大医学部小児科の小島勢二教授（60）が、今月末の退官を前に準備を進めている。海外の大学病院、研究機関では研究を支援する個別の基金が広く見られるが、日本の小児がん分野では初めて。優芽が生きた証しに映画

名大病院の研究支援

名古屋に小児がん基金

基金は一般社団法人として設立。財源は個人や企業からの寄付で、既に数件の申し出が寄せられている。寄付金を運用し、名大病院での小児がんの新規治療や副作用の予防・軽減療法の開発、医療スタッフの増員、アジアの発展途上国の患者サポートなどに充てられる。

顧問として、河村たかし名古屋市長、作家の鎌田實諏訪中央病院名病院長、木下平重知梨がんセンター総長、名古屋市立大・愛知医大・藤田保健衛生大の小児科教授らが就任予定。有識者で構成する理事会が、基金の使途を協議する。

名大病院は、全国トップの年間約百人の小児がん患者が受診。骨髄移植後の難治性ウイルス感染症に対する免疫細胞療法などの臨床研究でも世界に知られている。二〇一三年に小児がん拠点病院に選定された際の審査では、研究点、総合点とも全国一位の評価を得た。

小島教授は二日、退官記念の会を兼ねた準備会で「大手製薬企業が薬剤を開発・販売する米国の先進医療が広がり、超高額の治療費が国民皆保険制度を脅かしている。私たちが目指すのはヨーロッパ型。大学が患者さんのために低コスト

で開発し、治療に用いるための研究だ。寄付金を研究費に充てる仕組みを築いていきたい」と意欲を述べた。小児がん関連では、全国規模の基金はあるが、一つの大病院の研究支援を目的とするものは初めて。

◇ 同基金の問い合わせ先、名古屋小児科・大川、浪崎さん＝電話052（744）22981へ。募金窓口は、ゆうちょ銀行「名古屋小児がん基金設立準備会」。銀行からの振り込みは、店名〇八九、当座預金、口座番号01153642。郵便局からは、記号0082019、番号153642。



発行所 中日新聞社
名古屋市中区三の丸一丁目6番1号
〒460-8511 電話 052(201)8811

2016年(平成28年)
3月18日(金)