

## 小児科血液グループ

### 診療内容の特徴と治療実績

#### 1) 悪性疾患

当科では小児における白血病などの血液悪性疾患および、固形腫瘍を対象に診療を行っている。白血病については、特に Ph1 染色体陽性例、乳児白血病などの予後不良例、再発例等、難治例を主たる対象としており、強力な化学療法を日常的に施行している。また、予後不良例に対しては同種（血縁、非血縁）造血幹細胞移植を行っているが、幹細胞のソースとして骨髄、末梢血のみならず臍帯血移植も積極的に行っている。固形腫瘍に対しては外科的治療、放射線療法、化学療法を併用した集学的治療を行っており、特に骨肉腫に対しては整形外科と毎週カンファレンスを行い密接な協力体制にて、手術前後の化学療法を順調に施行している。また、当院脳外科との協力体制も整い、頭蓋内胚細胞腫など化学療法に感受性のある腫瘍を中心に脳腫瘍の治療例数が増加中である。殊にその効果が報告され始めている超大量化学療法を髄芽腫などを対象に施行している。造血細胞移植は、同種移植は過去92例施行しており、過去5年間では全38例行い、27例（75%）が生存しているが、ハイリスク症例が多いことを考慮すると良好な成績と考えられる。過去5年の新規入院患者の内訳は急性リンパ性白血病20、急性骨髄性白血病14、非ホジキンリンパ腫6、再生不良性貧血3、血球貪食症候群4、神経芽腫7、網膜芽細胞腫7、ウィルムス腫瘍1、骨肉腫7、横紋筋肉腫4、未熟奇形種1、PNET2、Rhabdoid 腫瘍2、肝未分化肉腫1、肝芽腫2、脳腫瘍2で、良性腫瘍では褐色細胞腫1、血管腫2であった。

#### 2) 新しい移植法

造血幹細胞移植における alternative donor として近年、母児間の免疫寛容（microchimerism）を利用した HLA 座不一致移植が注目されている。当科でも ALL, AML, NHL で refractory あるいは臍帯血移植後の拒絶状態の患者、計5例に母より末梢血幹細胞移植を行い一定の成果を得ている。今後一層の臨床研究が必要であるが HLA 一致ドナーの見つからない症例や、refractory な症例では細胞療法を組み合わせた血縁者間 HLA 座不一致移植は唯一の根治的治療法として注目される。

#### 3) 非悪性疾患

予後不良の非悪性腫瘍に関しても造血幹細胞移植による治療を行っている。当科の免疫・アレルギーグループと共に原発性免疫不全症に関してはその原因遺伝子を同定し、これまで4人の患者に骨髄移植を行い、生存率100%の成績を得ている。また、代謝・内分泌グループと共に世界初となるガラクトシアリドーシス2型の骨髄移植や移植施設の少ないハンター病への移植を行いいずれも経過良好である。また、再生不良性貧血や慢性肉芽腫症に対する Reduced intensity stem cell transplantation を成功させ、さらにドナーの得られない最重症再生不良性貧血に対する臍帯血移植など Regimen related toxicity の軽減と至適時期での移植を目指した臍帯血の積極利用を両立させている。

## 研究室から

### 1) 再生医療

我々の教室では造血幹細胞のみならず、ES細胞、神経幹細胞など多岐にわたる幹細胞の研究を行っているが、とりわけ、その多分化能の制御や体外増幅および最近注目されている可塑性につき検討しその臨床応用を目指している。造血幹細胞は既にサイトカインの組み合わせにより4倍以上に増幅できる知見を得ていることからその臨床応用を行う段階に達している。また、我々が開発した新たな免疫不全マウスである NOD/SCID/gnull マウスはヒトT細胞造血をも含めた全ての血球系の再構築を支持する系で今後ますます細胞療法における評価系としても重要性が高まっている。造血幹細胞の増幅以外にも筋肉や肝臓への可塑性、肝幹細胞及び神経幹細胞の分離と維持、霊長類ES細胞からの効果的血球分化などの基盤的な技術はすでに当教室で確立しており、今後これらの知見を通じてヒトES細胞を含むヒト幹細胞システムの制御をめざし再生医療を実践するための研究を継続中である。

### 2) 分子標的療法

我々はすでに HDAC 阻害剤の一種である depsipeptide が骨肉腫細胞に対して (a) in vivo で apoptosis を誘導して腫瘍縮小効果を示すこと、(b) in vitro での細胞死誘導機序は Fas リガンド-caspase 8 の系が重要であること、(c) 抗 Fas 抗体に対する感受性を増強させ、depsipeptide と抗 Fas 抗体の併用により細胞死が著明に増加すること、を報告した。(Oncogene in press) 現在、再生研、戸口田教授とともに、小児、成人領域で予後不良で有効な治療法のない肉腫に対する新規治療法の開発を目指している。すでに皮下移植により骨肉腫の肺転移マウスモデルを作製しており、depsipeptide の肺転移抑制効果の検討を行っている。また depsipeptide 耐性株及び revertant 株の樹立

にも成功しており、今後 cDNA microarray 法により、HDAC 阻害剤による新規細胞死誘導遺伝子の同定も目指す。