



第50回

日本母性衛生学会学術集会 ランチオンセミナー



テーマ

臍帯血医療 ～再生医療のフロントランナー～



久保隆彦先生

国立成育医療センター
周産期診療部 産科医長

はじめに

本日はさい帯血医療をテーマにお二人の先生にお話をいただきます。
さい帯血に含まれる幹細胞は、今後、日本はもとより
世界の医療に新しい展開をもたらすものと確信しています。
さい帯血のソースには公的バンクと民間バンクがあります。
まず初めに中林正雄先生から、10周年を迎えた公的バンクの活動について
お話いただき、続いて大野典也先生に民間バンクに保管された
自己さい帯血を用いた再生医療をご紹介します。
それぞれのお立場でさい帯血医療を推進してこられた先生方のお話から
有益な情報が得られるものと期待しています。



開催日 2009年9月27日(日) 13:00~14:00

会場 パシフィコ横浜 301・302号室

座長 久保隆彦 先生

国立成育医療センター周産期診療部 産科医長

演者 中林正雄 先生

母子愛育会愛育病院 院長 日本さい帯血バンクネットワーク会長

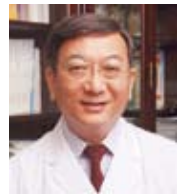
大野典也 先生

東京慈恵会医科大学 名誉教授

公的さい帯血バンク 10 周年を迎えて

中林正雄先生

母子愛育会愛育病院院長 日本さい帯血バンクネットワーク会長



2009年8月29日、早稲田大学国際会議場・井深大記念ホールにおいて、日本さい帯血バンクネットワーク設立記念大会が開催されました。記念式典には秋篠宮両殿下のご来臨を賜り、国際シンポジウムにはさい帯血移植を牽引してきた著名な先生方をお招きしました(図1)。10周年に際し、さい帯血の採取、移植に関わる先生方をはじめ、多くの皆様に改めて感謝申し上げます。

さい帯血移植の歴史は、1982年に中畑龍俊先生がさい帯血中に造血幹細胞があることを発見されたことに始まります。1988年には国際シンポジウムにお招きしたフランスのグルックマン先生が兄弟間のさい帯血移植を行い、日本でも1994年に、東海大学で国内初の兄弟間移植が行われました。1997年には横浜市大で国内初の非血縁者間の移植が行われています。日本さい帯血バンクが誕生したのは1999年のことですが、現在では北海道から福岡まで全国に11のさい帯血バンクが存在し、公開中の保存さい帯血数は31,842、非血縁者間さい帯血移植数5,435、さい帯血採取施設(産科)102、さい帯血移植登録施設数192、移植登録診療科数239に達しています。

さい帯血細胞は、1人の赤ちゃんのさい帯血で成人への造血幹細胞移植が可能ほど、優れた造血能を備えています。一方、免疫能についても、非自己の認識が未熟なため移植時のGVHDが軽度であるという特徴があります。初期のさい帯血移植の患者さんはほとんどが小児でしたが、段階的に保存さい帯血の細胞数基準を引き上げたことが功

を奏し、現状では大半が成人で、骨髄移植が困難な50歳以上の患者さんへの移植例も増えてきました。2008年の年間移植数はさい帯血移植が約800件、骨髄移植が1,000件余りとなっています。骨髄移植とさい帯血移植にはそれぞれ、長所と短所がありますが(図2)、この2つは、今や移植医療における車の両輪であり、さい帯血移植は治療の第一選択肢にもなりうると認識されています。

移植後の生存率について、東京大学医科学研究所の注目すべきデータ(図3)があります。寛解期にさい帯血移植を行った場合には、生存率が90%を超え、血縁者の骨髄や末梢血を移植した場合よりも良い成績が得られることがわかりました。現在、東京大学医科学研究所の移植方式を厳格に踏襲したスタディが全国で行われています。

さい帯血移植の今後の課題として、生着不全の克服に向けて 10×10^8 以上のさい帯血を20,000以上保存することを目標に細胞数の多いさい帯血の集中保存に取り組んでいるほか、複数のさい帯血を移植する研究(第II相臨床試験)や、血中の幹細胞を体外で増幅させるという研究(先端医療センターで研究中)、さい帯血の骨髄内移植する研究も行われています。細胞数は採取血液量と非常によく相関します。できるだけ多くの血液を採取するには、カンガルーケアが有効であることが明らかになっています(図4)。愛情形成のためにも、細胞数の確保のためにも、採取施設の先生方にはカンガルーケアをぜひ取り入れていただくことをお願いしたいと思います。

国際シンポジウム
“さい帯血移植への新たな世界的洞察”
 - Global and New Insights into CBSCT -

- ①「さい帯血移植における生着率向上に向けた取り組み」
 講師: ハル・ロブゴックスマイヤー (ネインジリアナ医科大学)
 さい帯血の基礎的知見から、さい帯血移植の臨床応用の基礎を論じた先生です。
- ②「さい帯血移植の発展—経験から学んだもの」
 講師: エリアーヌ・グルックマン (パリ大学)
 1988年に世界で初めてフランスからフランスのファンコニー貧血へのさい帯血移植成功例を発表した先生です。
- ③「さい帯血移植の現在の状況と将来」
 講師: ジョン・ワグナー (テキサス大学)
 アメリカにおけるさい帯血移植の牽引者です。

図 1

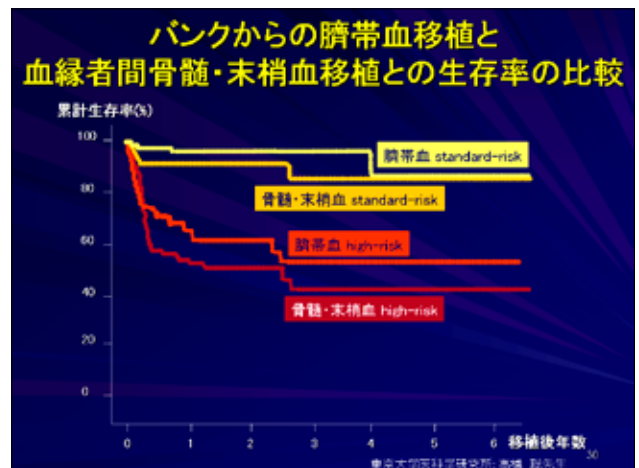


図 3

骨髄移植とさい帯血移植の比較

	骨髄移植	さい帯血移植
ドナーの負担	大きい(入院、全身麻酔)	なし
コーディネート	長時間を要する	必要なし
移植スケジュールの変更	困難	容易
HLA適合度	1座不一致まで可	2座不一致まで可
ドナー検出	困難	容易
移植細胞数	十分	少ないことあり
造血機能回復	早い	遅い
GVHD	比較的重い	比較的軽い

図 2

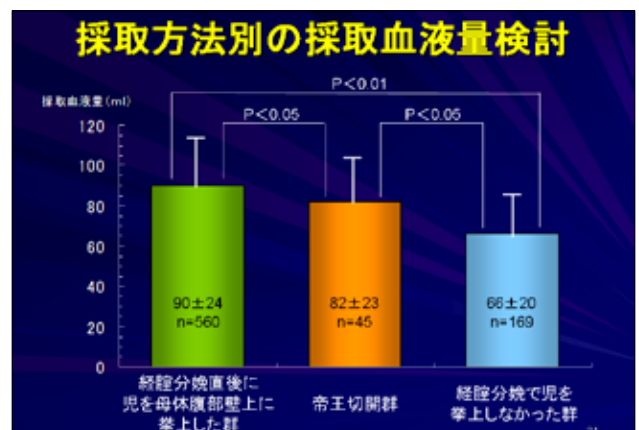


図 4

自己さい帯血による脳障害治療

大野典也先生

東京慈恵会医科大学 名誉教授



第50回という記念すべきときに発表の機会をいただきましたことに御礼を申し上げます。日本母性衛生学会が設立された1959年は、天皇皇后両陛下のご成婚の年でありました。それから50年の間にさまざまな医学的なエポックがあり、1999年の日本さい帯血バンクネットワーク設立もその1つです。ちなみにその年に、日本初の民間バンクとしてステムセル研究所も設立されています。さい帯血に含まれている幹細胞にはすべての血液細胞を作り出す造血機能だけでなく、それ自身が分化せずに増殖する「セルフリニューアル」という特徴があることが明らかになっています。現在、自己のさい帯血を用いたさまざまな研究が進められていますが、本日は神経細胞を作り出す機能に着目した脳障害治療の研究についてご紹介します(図1)。

研究の中心的な役割を担っているのは、米国デューク大学のカーツバーグ先生のチームです。すでに、脳性麻痺や低酸素虚血性脳症(HIE)、先天性水頭症、急性脳損傷(溺れ、外傷)の患者さんに対する臨床研究に取り組んでいます。HIEについては200症例の臨床治験が計画されています。脳神経系疾患の再生医療を行う場合、大きな障壁となるのが免疫上の「自己」、「非自己」の問題ですが、自分自身のさい帯血を使用することによって、難問をクリアできます。米国にある2社の民間バンクが保管していた自己さい帯血を用いたデューク大学の臨床研究は、すでに150例を超えています。

治療は細胞処理センターでバッグ詰めしたさい帯血を静脈に点滴投与するという方法で行います。実際にデューク大学を訪問して治療の様子を見学したところ、カーツバ

グ先生が点滴用の挿管から細胞投与(約15分間)、その後の生理食塩水での共洗い(約4時間)までの全工程を自ら担当されていました。使用されたさい帯血は図2のとおり、量や保管期間はまちまちで、症例中最も少ないさい帯血は7mlでした。いずれの症例も副作用はなく、程度に差はあるものの改善が認められています。臨床研究を開始した2005年は年間3例でしたが、昨年は28例、今年は7月までに21例と治療件数が急増しており、これは米国のニュース番組などで治療の様子と驚異的な改善例が紹介されたことが影響していると考えられます。2009年4月には初めて、日本人への治療が行われました。感染症による脳障害で左手の片麻痺、左下肢不全、言語障害のある幼児の治療に使用したステムセル研究所の保存さい帯血は、分離細胞生存率が97%と非常に高いという評価を得ました。

同時にデューク大学で行われている先天性水頭症に伴う脳神経障害に対する治療では、15例中14例が「著効」と報告されています。自己のさい帯血を静脈に点滴するだけでなぜこのような効果が得られるかについては、図3のような作用機序が考えられ、中でも移植細胞が脳血液関門を通過して脳の損傷部位に移行し、酵素やサイトカインを補充するという説が有力です。さい帯血治療は現在、白血病・悪性腫瘍・骨髄不全・先天性の免疫不全・代謝不全などに行われていますが、将来的には胎児への移植治療や臓器の再生などへの応用が期待されています。さい帯血採取の状況では、米国が出生数の5%であるのに対して、日本は0.6%に過ぎません。さい帯血の可能性が社会に浸透することによって、日本の状況も増加に向かうと予測しています。

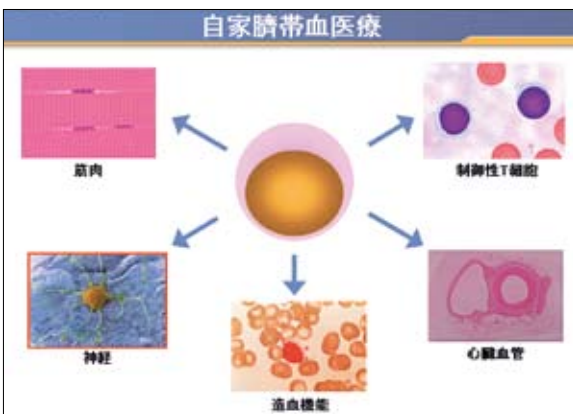


図1



凍結保管されたさい帯血を融解し、点滴投与して治療



デューク大学



カーツバーグ先生

症例No.	治療日	性/年齢	病名	臍帯血の量(ml)	さい帯血量(ml)	分離細胞生存率(%)
21	2006/05	男/1歳	脳性麻痺	自己	86	23
22	2006/06	男/2歳	脳性麻痺	自己	51	42
23	2006/06	女/2歳	脳性麻痺	自己	110	46
24	2006/06	女/2歳	低酸素虚血性脳症	自己	82	<1
25	2006/07	女/2歳	脳性麻痺	自己	28	23
26	2006/07	男/2歳	脳性麻痺	自己	112	24
27	2006/07	女/2歳	脳性麻痺	自己	68	27
28	2006/07	女/1歳	脳性麻痺	自己	27	18
29	2006/08	男/1歳	脳性麻痺	自己	77	12
30	2006/08	女/4歳	脳性麻痺	自己	28	60
31	2006/09	男/29月	先天性骨髄不全	自己	102	2
32	2006/09	女/3歳	脳性麻痺	自己	24	41
33	2006/09	女/4歳	脳性麻痺	自己	125	68
34	2006/09	男/2歳	脳性麻痺	自己	82	22
35	2006/09	女/14月	非特異性	自己	46	1
36	2006/10	女/44月	非特異性	自己	74	4
37	2006/10	女/7歳	脳性麻痺	自己	78	81
38	2006/11	男/2歳	脳性麻痺	自己	130	22
39	2006/11	男/2歳	脳性麻痺	自己	82	27
40	2006/11	男/8歳	脳性麻痺	自己	46	118

図2

自己臍帯血治療の作用機序とは？

- 骨髄免疫系の乖離
- 投与細胞による置き換え
- 移植白血球細胞によるサイトカイン産生
- サイトカインの脳血液関門の通過
- 移植細胞が脳血液関門を通過して、脳の損傷部位に移行して、酵素やサイトカインを補充する
- 造血幹細胞以外の幹細胞の生着

図3

質疑応答

質問1
 公的バンクで公開されている保存さい帯血数は約30,000件とお聞きしました。一方、年間の移植数は約800件とのことで、保存数に対して移植数が少ないという印象を持ちましたが、この状況をどのように評価されますか？
 また、移植の対象疾患については今後広がっていく可能性があるとお考えでしょうか？

移植に際しては、HLAの適合度という問題があります。骨髄バンクには現在約300,000件の登録があり、その中から年間約1,000件のHLA適合が確認され移植に結びついています。それと比較してみると、30,000件の中から800件という実績は必ずしも少なくはないと言えますが、細胞数の多いものから移植に用いられることを考えれば、10億個以上の細胞数を持つさい帯血の保存数をいかに高めるかが今後の課題だと思えます。

対象疾患については、大野典也先生が詳しくご説明されたように、脳性麻痺の臨床研究がセンセーショナルな話題となっていますが、こうした再生医療の領域への応用は、免疫の障壁をクリアしなくてはなりません。自己さい帯血の採取・保存は、現状ではステムセル研究所をはじめとする民間バンクが担っていますが、再生医療に対する社会的なニーズが高まれば、公的バンクが自己さい帯血の採取・保存事業を検討する必要が生じることも考えられます。(中林正雄先生)

質問2
 さい帯血を用いた脳性麻痺の臨床研究に興味深くお聞きしました。さい帯血を保存しておかなかった患者さんに対しては、自己の骨髄を移植するという選択肢は考えられませんか？ さい帯血と骨髄は類似した機能を備えていると思うのですがいかがでしょうか？

自己の骨髄を用いた治験の事例もごく少数発表されていますが、デューク大学で行われているような大規模な臨床研究はないと思われまます。骨髄の採取に比べて、さい帯血を採取しておくのは非常に簡単であることも、さい帯血での研究が主流になった要因の1つであるように思います。自己の骨髄と違って、自己のさい帯血には出産後肺呼吸に

変わった瞬間に、サイトカインの分布に著しい変化が起きるといふ特徴があります。「幼若」な状況であることがさい帯血細胞の特徴ですから、骨髄細胞に置き換えるには、骨髄細胞をもう一度幼若細胞に再分化するような操作をすることが必要と考えられ、そうした意味からも骨髄細胞でさい帯細胞のすべての機能を補完することは難しいと考えています。(大野典也先生)

質問3
 水頭症の患者さんに、さい帯血移植を治療の1つの選択肢として説明をしてあげるべきでしょうか？ また、胎盤早期剥離での出産で脳性麻痺(CP)になる可能性が高いと判断できる場合には、帝王切開時にさい帯血を採取しておいて、事後に承諾を得るといふようなシステムは実現可能でしょうか？

水頭症にともなう脳神経障害の治療の本当の選択肢になるかどうかは、現在は治験中なのでその結果を待たなくてはなりません。しかし、1つの可能性としてデューク大学での実績を説明し、患者さんのご両親の判断に任せることは有益だと思います。

胎盤早期剥離のケースについては、すでにアメリカでは娩出後に胎盤を吊ってそこから臍帯血を採取するという方法がとられています。採取した後に、ご両親に治療への応用の可能性などを伝え、承諾が得られれば保管するということは十分可能だと考えられます。(大野典也先生)

質問4
 アメリカでは事後契約の例もあるとのことですが、日本の民間バンクでも事後契約は可能ですか？ 採取と保存のコストについても教えてください。

国内最大の保管実績を持つステムセル研究所の例では、分離費用、10年間の保管費用、諸経費合せて220,500円となっています。契約のタイミングについては、事前の申し込みが原則ですが、患者さんのためになることであれば、事後契約を含めたフレキシブルな対応も検討いたします。(大野典也先生)

GMP水準のステムセル研究所CPC



- 細胞の交叉混入を防止するため、作業はOne-Way管理で運営しています。
- さい帯血の分離・精製作業を独立したクリーンルームで行う、業界初のシステムを確立しました。
- 幹細胞の分離は、クラス100(グレードA)以上の極めてクリーン度の高い環境で行っています。

安心と安全を追求した保管施設



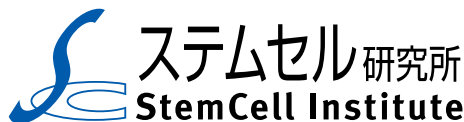
▲世界的な耐震基準に基づいた強度と24時間の監視体制を備えた保管施設(神奈川県横浜市)



▲保管タンク内の温度や液体窒素の残量などはステムセル研究所本社でリアルタイムに管理



「日本初」の民間さい帯血バンクが、10周年を迎えます。



〒105-0004 東京都港区新橋5-22-10 TEL03-5408-5279
 ホームページ <http://www.stemcell.co.jp>



*ご利用いただけない機種もございます。
 その場合はこちらをご覧ください。
<http://sci-m.jp/>