

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号	2022A-2	
研究開発課題名	難治性急性 GVHD の幹細胞治療有効性向上を目指す研究	
分類※	<input checked="" type="checkbox"/> ① <input checked="" type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	
区分	<input checked="" type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> S	
主任研究者	所属	国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター
	役職	センター長
	氏名	阿久津 英憲
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日	

### 成果の概要

国立成育医療研究センターでは、実施期間中に小児がんセンターにおいて合計 33 件の造血細胞移植を実施し、内、13 件が自家移植、20 件が同種移植であった。20 件の同種移植の内、ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症したのは 3 件であった。これらの患者に対して、ヒト間葉系幹細胞製剤であるテムセルを投与し、テムセルの残余薬剤を解析対象とした。患者の臨床情報および経過とテムセルの生物学特性の解析結果との相関に関して、今後の解析に向けてデータを集積した。また、移植関連学会に参加して、ステロイド抵抗性急性 GVHD に対する予防および治療方法の最新動向について情報収集および情報交換を行うとともに、造血細胞移植関連の多施設共同の後方視的解析に参画し、非悪性疾患における GVHD-free/Failure-free-Survival の解析結果などの成果報告をした。

残余薬剤から、4 ロットに関して RNA を抽出し、同時に RNA シーケンスを実施した。主に免疫の抑制系サイトカインを中心に、各ロットの遺伝子発現解析を実施している。事前評価モデルの開発では、GVHD 試験管内モデルの開発として、テムセルのような骨髓幹細胞あるいは間葉系幹細胞製剤移植後体内正着性などを事前に評価する混合リンパ球反応試験系の基盤を構築することができた。これまでは、一般的に PBMC を使用していたが、ロット間差が大きく汎用的な実用化に大きな課題があったが、ヒト iPS 細胞から T 細胞および樹状細胞 (DC) を作製し、MLR 試験系へ搭載することに成功した。今後は、分化血液細胞の成熟度を上げ堅牢性をあげることを引き続き行っていくテムセルの個別評価系の開発を進める基盤が構築できた。

間葉系幹細胞の「ヘテロ」性に対する解析系の開発では、極少数細胞で同時にゲノム解析と遺伝子発現を可能とするシングルセル解析を試行した。昨年度からの技術開発により、微量細胞試料に対してもゲノム診断技術を適応できる基盤技術を整備することができた。