京都大学	博士（医学）	氏　名	小　野　寺　理　恵
論文題目	Bone marrow mononuclear cells versus G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells for treatment of lower limb ASO: pooled analysis for long-term prognosis （下肢閉塞性動脈硬化症の治療における骨髄単核球細胞とG-CSF動員末梢血単核球細胞との比較：長期予後に関する統合解析）		

（論文内容の要旨）

【背景と目的】重症下肢虚血（CLI）は末梢動脈閉塞性疾患が進行して、安静時疼痛（Fontaine 分類 III）さらには潰瘍や壊死（Fontaine 分類 IV）が生じる病態である。CLI に対する既存の治療法には限界があり、これまで複数の細胞治療が開発されている。中でも自家骨髄単核球細胞（BMMNC）と G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞（M-PBMNC）の筋肉内移植が最も多く実施されている。本試験の目的は、CLI の原因の一つであり最も予後が不良の閉塞性動脈硬化症（ASO）を対象に、M-PBMNC または BMMNC を筋肉内移植した患者の長期予後を比較し、予後因子を同定することである。

【対象と方法】BMMNC または M-PBMNC を用いた細胞治療の長期予後を各々評価した研究の個人単位のデータを用いて統合解析を行った。Fontaine 分類 III または IV の ASO 患者で、2000 年 11 月から 2006 年 8 月の間に 11 施設にて BMMNC を移植された 74 例と 2001 年 12 月から 2006 年 12 月の間に 6 施設にて M-PBMNC を移植された 111 例を対象とした。エンドポイントは全生存期間（OS）と下肢温存生存時間（AFS）とした。細胞治療群間の比較として交絡因子を同定し調整した上で Cox 回帰分析によりハザード比を求めるとともに、OS および AFS に関する予後因子を同定した。

【結果】M-PBMNC 治療群と BMMNC 治療群の長期予後は、交絡因子であった透析歴と Fontaine 分類で調整した結果、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（OS に関する HR: 1.49, 95%CI: 0.74-3.03, P= 0.26、AFS に関する HR: 0.96, 95% CI: 0.61-1.51, P= 0.87）。また、OS と AFS の両方に影響する独立した予後因子は採取できた CD34＋細胞数、透析歴、性別であり、OS のみに影響する因子は年齢、AFS のみに影響する因子は Fontaine 分類であった。採取できた CD34＋細胞数についてみると、5 x 10^7 個より多く採取できた患者の方が 5 x 10^7 個以下しか採取できなかった患者より予後が良かった（OS に関する HR: 0.45, 95%CI: 0.21-0.96, P= 0.04、AFS に関する HR: 0.48, 95%CI: 0.28-0.81, P= 0.006 ）。また、OS と AFS において男性は女性より約 2 倍リスクが高く、透析患者は非透析患者より OS において 4.4 倍、AFS において 2.0 倍リスクが高かった。さらに、高齢になるほど死亡のリスクが高くなり、Fontaine 分類 IV は III に比し、AFS において 3.5 倍リスクが高かった。

【結論と考察】ASO 起因の CLI 患者の長期予後について、BMMNC 治療群と M-PBMNC 治療群との間に有意な差は検出されなかった。予後因子としては、採取できた CD34＋細胞数、透析歴、性別、年齢、Fontaine 分類が同定された。中でも採取できた CD34＋細胞数が重要な予後因子であることが判明したが、予後に影響するのが採取できた細胞数なのか、移植された細胞数なのかは今後検討されるべき課題である。

（論文審査の結果の要旨）

既存の治療法に反応しない重症下肢虚血（CLI）に対して開発されている複数の細胞治療において、細胞治療後の長期の予後の差を評価することは治療法の選択の上で重要である。本研究は、CLI の中で最も予後が不良の閉塞性動脈硬化症（ASO）の Fontaine 分類 III または IV の患者を対象にし、細胞治療の中で最も多く実施されている自家骨髄単核球細胞（BMMNC）と G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞（M-PBMNC）の筋肉内移植の長期予後を比較検討し、予後因子を同定した。解析対象は、2000 年 11 月から 2006 年 8 月の間に 11 施設にて BMMNC を移植された 74 例と、2001 年 12 月から 2006 年 12 月の間に 6 施設にて M-PBMNC を移植された 111 例であった。個人単位のデータを用いて統合解析を行った結果、BMMNC 治療群と M-PBMNC 治療群との間に有意な差は検出されなかった（全生存期間に関する HR: 1.49, 95%CI: 0.74-3.03, P = 0.26、下肢温存生存時間に関する HR: 0.96, 95% CI: 0.61-1.51, P = 0.87）。全生存期間と下肢温存生存時間の両方に影響する独立した予後因子は採取できた CD34＋細胞数、透析歴、性別であり、全生存期間のみに影響する因子は年齢、下肢温存生存時間のみに影響する因子は Fontaine 分類であった。また、5 x 10^7 個より多く CD34＋細胞数が採取できた高採取の患者は、5 x 10^7 個以下の低採取の患者より予後が良かった。

以上の研究は、ASO を起因とする CLI 患者における BMMNC と M-PBMNC を用いた細胞治療の長期予後の差および予後に関係する因子の解明に貢献し、今後、細胞治療法の選択に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 10 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降