

平成 2 7 年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）交付申請書

平成 2 7 年 1 0 月 2 7 日

独立行政法人  
日本学術振興会理事長 殿

所属研究機関の本部の 所在地及び名称	〒 1 1 3 - 8 5 1 0 東京都文京区湯島 1 - 5 - 4 5		
	名称 東京医科歯科大学		
所属研究機関の長の 職名・氏名	職名 学長	氏名 吉澤 靖之	
研究代表者の部局名（番号）・ 職名（職番号）・研究者番号	部局番号： 619 部局名 医学部附属病院	職番号： 25 職名 非常勤講師	研究者番号：  90262196
	フリガナ ナガサワ マサユキ 研究代表者の氏名 長澤 正之 印		

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究(C)（一般））について、  
次のとおり交付を申請します。なお、交付された助成金は、交付条件に従い適正に使用します。

研究課題名	GVHDモデルを用いた血管内皮障害に対するトロンボモジュリンの有効性の検討						
補助事業期間	平成 2 7 年度 ~ 平成 2 9 年度						
助成金額（交付予定額）	直接経費合計		間接経費合計		直接経費と間接経費の合計（ + ）		
	3,700,000 円		1,110,000 円		4,810,000 円		
	年度別・費目別 内訳	直接経費（円）					間接経費 （円）
		物品費	旅費	人件費・謝金	その他	計	
	平成 2 7 年度	1,300,000	300,000	0	200,000	1,800,000	540,000
	平成 2 8 年度	1,000,000	200,000	0	200,000	1,400,000	420,000
	平成 2 9 年度	200,000	200,000	0	100,000	500,000	150,000
	平成 3 0 年度	0	0	0	0	0	0
平成 3 1 年度	0	0	0	0	0	0	
合計	2,500,000	700,000	0	500,000	3,700,000	1,110,000	
主要な物品の内訳（1 品又は 1 組若しくは 1 式の価格が 5 0 万円以上のもの）							
品名	仕様 （製造会社名・型）	数量	単価 （円）	金額 （円）	納入予定時期		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
					平成 年 月		
キーワード	造血幹細胞移植	GVHD	血管内皮障害	トロンボモジュリン			
機関番号	12602	研究種目	基盤研究(C)（一般）		課題番号	15K09639	
経費管理担当者・部局・職・氏名		部局・職 財務施設部・科研経理係	氏名 大谷 拓也		( 1 / 4 )		

（注）・印刷に当たっては、A 4 判（縦長）・両面印刷すること。

## 研究の目的

造血幹細胞移植の経過中に起こるGVHDを含めたさまざまな移植関連合併症について、今までの研究を通じて血管内皮障害・凝固の制御異常が根底に大きく関わっている可能性を明らかにしてきた。その結果、特にステロイド不応性GVHDと血管内皮障害・凝固異常との関連に注目してきた。申請者は細胞レベルの解析、およびマウスモデルを用いた難治性GVHDのメカニズムの解析を行ってきたが、血管内皮障害・凝固制御による難治性GVHDの治療や移植合併症の克服については、ヒトの移植における検討が最終的に必要であると考え。本研究では、今まで得られた知見を確認・証明する目的で、前方視的観察研究とヒト臨床検体の解析を行うとともに、マウス移植モデルを用いた病理学的検討を組み合わせ、血管内皮障害に対する新規薬物治療の有効性の確認を行うことを目指す。

## 平成 27 年度の研究実施計画

「小児造血幹細胞移植における早期DICの出現とそれに対するトロンボモジュリン・アルファの安全性・有効性についての観察研究」臨床計画書の日本小児血液・がん学会での倫理審査を経たのち、各参加施設の倫理審査を受け、臨床研究をスタートさせる。

観察研究の過程で、経時的に血清・クエン酸血漿検体を採取し、網羅的サイトカイン解析および移植後の血管内皮障害・凝固異常として重要とされているADMTS13, vWF, vWF multimer測定を行い、臨床データ・臨床経過とを総合して解析する。網羅的サイトカイン解析は東海大学再生医療科学で、ADMTS13などの解析は奈良県立医大輸血部が担当して行う。

マウス移植モデルの再検討を行う。今までの検討では骨髄破壊の条件である9 Gy照射による移植を用い、急性GVHDモデル、慢性GVHDモデルで検討していたが、急性GVHDへの効果を上手く検出することができないと考えられた。今回新たに、いわゆるRIST (reduced intensity stem cell transplantation) の条件下における移植に変更して、臓器ダメージを軽減したモデルにより、thrombomodulin-alfaの効果を検討する。マウス移植実験については、申請者と平成24-26年度 科学研究費補助金 基盤研究C2で共同研究を行ってきた金沢大学小児科教室が引き続き担当して行う。

## 平成 28 年度の研究実施計画

臨床観察研究は2年間の登録であるため、平成27年度と同様に観察研究の継続と、臨床検体の解析を行う。

前年度でマウス移植モデルが計画通り進んだ場合には、thrombomodulin-alfaと同様にprotein Cを介した抗凝固・抗炎症作用をもつ治療薬である活性化protein C治療薬とthrombomodulin-alfaの治療効果につて病理学的検討を加えて比較し、thrombomodulin-alfa特有の抗炎症作用の解明を進める。

また、近年注目されている細胞由来マイクロパーティクルに焦点を当て、T細胞由来のマイクロパーティクルのアクセシ系を確立し、in vitro および臨床検体での測定をおこない、マイクロパーティクルの生理的機能解析・意義について検討を加える。

## 平成 29 年度の研究実施計画

臨床観察研究の解析をまとめる。総合解析・検討については申請者・分担研究者を含めて行う。  
研究計画は申請者が発案・計画を行い、また分担研究者および研究協力者との連絡・調整を全て行い、研究全体の責任を持って行う。

様 式 D - 2 - 1 別紙（補助事業者一覧）

この別紙は、研究分担者がいる場合のみ作成・添付してください。

補助事業者	研究者番号	機関番号	部局番号	職番号	補助事業期間全体を通じた役割分担等 （補助事業期間全体を通じた研究実施計画に対する分担事項等を具体的に記入すること。）	補助事業期間全体を通じた直接経費 （研究者別内訳） （円）
	氏 名	所属研究機関・部局・職				
研究代表者	9 0 2 6 2 1 9 6	1 2 6 0 2 6 1 9 2 5	東京医科歯科大学・医学部附属病院・非常勤講師		研究立案及び総括	1,200,000
研究分担者	5 0 3 2 4 1 1 6	1 3 3 0 1 6 2 6 2 2	金沢大学・附属病院・講師		マウス実験の実施	1,000,000
研究分担者	6 0 3 1 6 0 8 1	2 4 6 0 1 6 0 1 2 0	奈良県立医科大学・医学部・教授		臨床検体解析	800,000
研究分担者	7 0 2 2 0 2 1 7	3 2 6 4 4 6 0 1 2 7	東海大学・医学部・准教授		臨床検体解析	700,000
補助事業者合計（小計）	4 名				直接経費合計（小計）	3,700,000

（注）・印刷に当たっては、A 4 判（縦長）・両面印刷すること。