

【研究紹介】

造血幹細胞移植の免疫病態と臨床展望

Immune pathophysiology and clinical perspective in hematopoietic stem cell transplantation

愛知医科大学医学部 内科学講座 血液内科
高 見 昭 良

はじめに

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、血液がんや骨髄不全の根治を期待して行われる。しかし、拒絶反応や感染症など合併症も多く、化学療法や放射線治療、免疫抑制療法より高毒性である¹⁾。本稿では、造血幹細胞移植の成功率向上を目指す研究と今後の展望を紹介する。

同種移植関連機能性多型の分子基盤

サイトカインや先天免疫など免疫調整遺伝子は多型があり、自己免疫疾患や感染免疫、がん監視機構、臓器移植後拒絶との関連が知られている。筆者は、中尾眞二教授（金沢大学血液・呼吸器内科）、J. Luis Espinoza博士（同、現近畿大学）、善岡克次教授（同がん進展制御研究所）らの指導・協力のもと、日本骨髄バンクと共同で、同種移植の成否に関わる免疫調整遺伝子多型の同定、機能・分子基盤解析を行ってきた²⁾⁻¹⁹⁾。もともとは、移植成功率が最も高いドナーを選び、移植後合併症を予測・予防する精密医療の探索を目的に研究を開始した。ところが、解析を進めるうち、これまで知られていない免疫調整遺伝子多型の特徴に気付いた。第一に、臨床意義と機能性を有する多型（同種移植関連機能性多型）は下流非翻訳領域に集中していた。一部プロモーター領域にもみられたが、コード領域にはほとんど無かった。第二に、同種移植関連機能性多型は、ドナー側より患者側に多くみられた。同種移植後免疫細胞はほぼドナー由来細胞に置き換わり、主にドナー側免疫が移植後転帰に影響すると考えていたので、予想外であった。たとえば、活性化NKレセプター遺伝子 *NKG2D* は下流非翻訳領域に多型部位があり、ドナー・患者側多型がいずれも移植関連死亡率に影響していた⁵⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。さらに、*NKG2D* 下流非翻訳領域にマイクロRNA (miRNA) 1245が結合し、NK活性を抑制することがわかった（図1）。しかも、miRNA-

1245の結合能は、高NK活性遺伝子多型と比べ、低NK活性遺伝子多型で優位であった。IL-15やTGF- β 1などNK活性調整因子の添加によりmiRNA-1245量が増減し、NK活性と負の相関を示すこともわかった。すなわち、NK活性の制御に、miRNA-1245は決定的な役割を担っていた。加えて、血液がん患者の血中エクソソーム内miRNA-1245が著明に増加していた。もともとmiRNA-1245は、健常人のNK細胞内、一部のNK細胞株の細胞内に潤沢に含まれている。miRNA-1245の強制発現により、NK細胞機能・抗サイトメガロウイルス活性・抗白血球病活性は著明に抑制された。また、NK細胞をTGF- β 1刺激後、miRNA-1245前駆体 (pri-miRNA-1245) の分解促進により、細胞内miRNA-1245の増加がみられた。以上から、血液がんは、エクソソームを介しNK活性を抑制し、免疫学的逃避や免疫不全をもたらすと考えている。最近一種のファイトケミカルがNK活性を安全かつ効率的に高めることがわかり²⁰⁾⁻²⁵⁾、がん補助治療としての有効性を期待している。

下流非翻訳領域の同種移植関連機能性多型として他に、*CXCL10*, *NLRP3*, *THBD/BDCA3*, *TLR1*, *TLR4*, *CCL2*が同定された²⁾⁻⁴⁾⁶⁾⁸⁾¹⁸⁾。興味深いことに、*NKG2D*を含め全て、NK細胞やマクロファージ、顆粒球など自然免疫に深く関わる遺伝子であった。コンピュータシミュレーションにより、多型により結合性の異なる多型関連miRNA候補が、これら遺伝子多型全てに複数存在することがわかっている。非コード機能性RNAのmiRNAは、血中のエクソソームなど微粒子を介して細胞間を移動し、mRNAの下流非翻訳領域に結合して翻訳を抑制する。最近、miRNAの多寡が、がんの発症・進展や感染免疫に関連すると報告され、注目を集めている。がん細胞や微生物がmiRNAを介して免疫学的攻撃を逃れる機序として、miRNAによる、1) NK細胞・マクロファージ・細胞傷害性T細胞の抑制、2) 制御性T細胞の機能亢進、3) 微生物の増殖促進作用などが、動物実験結果などから提唱されている。しかし、同種造血細胞移植とmiRNAの関係については、移植片対宿主病で特定のmiRNAが診断や重症度のバイオマーカーになる報告がある程度で、ほとんど知られていなかった。筆者は以前から、自家造血細胞移植と比べ、同種造血細胞移植後免疫不全や易感染性が長期に及ぶことや、同種免疫を強めても再発率が20%から30%に高止まりする

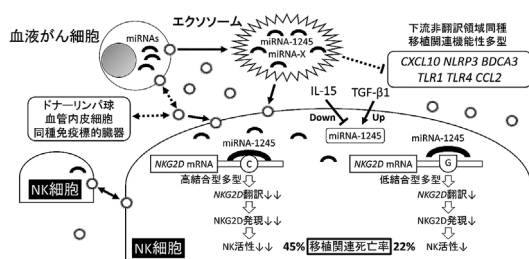


図1. 血液がん・同種造血幹細胞移植患者の免疫制御機構（点線は仮説）

ことを奇異に感じていた。以上から、同種造血細胞移植後患者のエクソソームなど微粒子に免疫抑制性のmiRNAが含まれ、感染免疫や血液がんへの免疫監視を妨げる方向に働くのではないかと推測している。

自家造血幹細胞移植の再評価

造血幹細胞移植は、骨髄・末梢血・さい帯血移植、自家・血縁・非血縁、骨髄破壊的・緩和的・非破壊的前処置など、多様化している。最近「移植後シクロホスファミド法」という高効率・強力な免疫抑制法が開発され、片方のHLAハプロタイプ一致(HLA半合致)の血縁者もドナー候補になりつつある。とは言え、同種移植は、化学療法や自家造血幹細胞移植(自家移植)より治療関連死亡や後遺障害が起こりやすい。自家移植は、利便性に優れるが、同種免疫効果が期待できず、同種移植より再発率が高い。少子高齢化に伴いHLA一致同胞ドナーを有する患者は激減し、代替ドナーからの移植が増えている。通常、代替ドナーからの移植成績は、同胞ドナーからの移植に劣る。一方、1990年代後半より骨髄から自家末梢血幹細胞移植が主流となり、自家移植後の合併症死亡が激減した。これらを受け、2010年頃から自家移植を再評価する動きが欧州を中心に活発になってきた。そこで、日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラムの全国データを用い、16歳以上の第1寛解期急性骨髄性白血病(1995年から2011年)を対象に、自家移植とHLA一致同胞間移植を比較した。多変量解析と傾向スコア法で自家末梢血幹細胞移植群、同種骨髄移植群、同種末梢血幹細胞移植群の無再発生存率と全生存率を比較したところ、自家末梢血幹細胞移植群が劣るとは言えなかった²⁶⁾。自家末梢血幹細胞移植群 vs. 同種骨髄移植群のサブグループ解析では、初診時performance Status (PS) 2-4は、自家末梢血幹細胞移植群でハザード比の有意低下が見られ、診断時の白血球数2万以上は、自家末梢血幹細胞移植群でハザード比の有意上昇が見られた。自家末梢血幹細胞移植群 vs. 同種末梢血幹細胞移植群のサブグループ解析では、診断時の白血球数が2万以下とミエロペルオキシダーゼ染色陽性芽球数の割合が50%超で、自家末梢血幹細胞移植群でハザード比の有意低下がみられた。中間リスク第1寛解期急性骨髄性白血病患者を対象に、自家末梢血幹細胞移植 vs. HLA一致非血縁者間骨髄移植で比較したところ、同様に無再発生存率・全生存率で有意差はなかった²⁷⁾。正常核型第1寛解期急性骨髄性白血病患者対象の検討でも同様であった²⁸⁾。以上から、HLA一致の血縁・非血縁ドナーが得られない成人第1寛解期急性骨髄性白血病の後治療に、自家造血幹細胞移植は重要な選択肢と考える。急性骨髄性白血病に対する同種移植後再発の予後は極めて不良で、ドナーリンパ球輸注や再移植を行っても、長期生存率は10%未満である²⁹⁾。一方急性骨髄性白血病に対する自家移植後再発なら、HLA一致非血縁者間移植により、約40%の長期生存率が期待できる。以上から、HLA一致同胞ドナーを有さない染色体予後中間群(特に染色体正常群)の成人急性骨髄性白血病で、診断時白血球数2万未満かつFAB分類1-5

型かつ微少残存病変陰性かつ分子学的予後不良リスクがない場合、自家末梢血幹細胞移植のよい適応と思われる。

おわりに

政府の「人生100年時代構想」は、「一億総活躍社会実現」を謳っているが、同時に「経済事情にかかわらず頑張れる社会を」と述べている。今後人口減少と経済規模の縮小は避けられない。高齢がん患者の増加が世界最速で進むわが国において、有効性を担保しながら安全性・効率性を高める方策は重要である。血液がんの根治に同種移植は最善だが、一定の割合で後遺障害が生じる。最近、晩期毒性による長期の生活質低下も喫緊の課題となっている。あえて根治にこだわらず、自家移植や化学療法を活用(それだけで血液がんが治ることも多い)し、健康寿命の延伸を主眼とした選択肢があってもよいと思われる。同種移植は、50年以上の歴史がある強力がん治療であるが、作用機序は驚くほど未解明の部分が多い。血液がん患者とドナー(候補)の免疫病態や分子基盤、感染・がん免疫応答を詳らかにできれば、不要不急の同種移植の回避や、合併症予防・早期治療につながると思う。さらに、同種移植、がん診療にとどまらず、自己免疫疾患、重症感染症、臓器移植診療への波及効果も期待される。

文 献

- 1) 高見昭良. 内科学第11版. 東京: 朝倉書店; 2017. 1922-6.
- 2) Uchino K, et al. *Oncotarget*. 2017; 8: 45670-86.
- 3) Horio T, et al. *Transpl Immunol*. 2017; 42: 34-9.
- 4) Uchino K, et al. *Transpl Immunol*. 2016; 38: 60-6.
- 5) Espinoza JL, et al. *Sci Rep*. 2016; 6: 39231.
- 6) Nomoto H, et al. *Int J Hematol*. 2015; 102: 460-70.
- 7) Takami A. *Int J Hematol*. 2013; 98: 309-18.
- 8) Nakata K, et al. *Clin Immunol*. 2013; 146: 104-11.
- 9) Espinoza JL, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19: 240-6.
- 10) Espinoza JL, et al. *Haematologica*. 2012; 97: 1295-303.
- 11) Takami A, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46: 238-43.
- 12) Morishita E, et al. *Blood*. 2011; 118: 862a.
- 13) Espinoza JL, et al. *Blood*. 2011; 118: 1739.
- 14) Espinoza JL, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46: 1455-63.
- 15) Espinoza JL, et al. *PLoS One*. 2011; 6: e23827.
- 16) Espinoza JL, et al. *PLoS One*. 2011; 6: e26229.
- 17) Espinoza JL, et al. *Haematologica*. 2009; 94: 1427-34.
- 18) Takami A, et al. *Blood*. 2012; 120: 3140a.
- 19) Takami A. *Int J Hematol*. 2013; 98: 273-4.
- 20) Espinoza JL, et al. *Cancer Lett*. 2017; 400: 127-36.
- 21) Kotecha R, et al. *Oncotarget*. 2016; 7: 52517-29.
- 22) Espinoza JL, et al. *PLoS One*. 2012; 7: e51306.
- 23) Espinoza JL, et al. *Cancer Sci*. 2013; 104: 657-62.
- 24) Espinoza JL, et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 6781872.
- 25) Espinoza JL, et al. *Integrative Molecular Medicine*. 2015; 2.
- 26) Mizutani M, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51: 645-53.
- 27) Mizutani M, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: S30-S1.
- 28) Mizutani M, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23: 1447-54.
- 29) Takami A, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20: 1785-90.