

未来の造血幹細胞移植

豊嶋 崇徳

造血幹細胞移植はその黎明期から、幹細胞ソースの拡大、非血縁ドナーバンクの設立、移植前処置法の多様化が進んだ発展期を経て成熟してきた。今、移植以外の治療法の進歩と社会情勢の変化により、造血幹細胞移植はさらなる変遷を遂げつつある。最近、血液疾患に対する病態の理解が進んだ結果、数多くの分子標的薬の上市が相次いでいる。これによって造血幹細胞移植のポジショニングが変わりつつある。イマチニブの上市により慢性骨髄性白血病の移植適応が大幅に減少したのはエポックメイキングであったが、これほどの劇的な効果をもたらす薬剤は現時点では期待できない。従って、造血幹細胞移植は依然として治癒を目指した治療法としての位置づけはゆるぎない。むしろ新規薬剤を移植へのブリッジングや移植後の維持療法として使用することで、移植の効果を高め、総合的に治療成績の向上が期待される。このような総合的な治療の進歩は、従来のような高い移植関連死亡率を許容しない、QOLの低下の原因となる重症GVHDを許容しない、安全で高いQOLをもたらす移植法の開発が求められている。一方、わが国では少子高齢化がすすみ、その影響でHLA適合ドナーが得られる確率や非血縁ドナー、臍帯血バンクの拡充が困難な時代となった。ドナー不足を解消するHLA半合致移植の重要性が増してくるものと考えられる。移植適応、移植タイミング、移植前後の治療、ドナーサーチ、GVHD予防、治療法、今までの考え方を考える時期に差し掛かっている。

キーワード：HLA, graft-versus-host disease, Cyclophosphamide, Haploidentical stem cell transplantation, anti-thymocyte globulin

はじめに

造血幹細胞移植はドナーと患者のHLA適合、移植前処置、GVHD予防、無菌管理を基本骨格とし、白血病などの難治性血液疾患に治癒をもたらす治療として確立された。その功績からシアトルのトーマス博士が1990年のノーベル医学生理学賞を受賞する榮譽に輝いた。その後、造血幹細胞源が骨髓から、末梢血、臍帯血へと拡大し、また骨髓バンク、臍帯血バンクといった非血縁ドナーバンクの整備によりドナー・ソースが大幅に拡大した。また骨髓非破壊の移植前処置の開発によって、より高齢者へと移植適応が拡大してきた。このように順調に発展してきた造血幹細胞移植は、これからのように変貌していくのであろうか？造血幹細胞移植の現状と血液がんの薬物療法の進歩、わが国の社会情勢を俯瞰することで未来の造血幹細胞移植を考えてみたい。

少子高齢化へ向かう日本での造血幹細胞移植医療の継続を考える

わが国をはじめとした先進国では少子高齢化が進み、将来的なドナー不足が懸念される。そのため家族内ではほぼドナーを確保できるHLA半合致移植法の確立が急務の課題であった。しかしドナーと患者のHLA適合が原則であり、HLA不適合度の高いHLA半合致移植における重症GVHDの高いハードルが長い間打破できなかった¹⁾。これを打破したのは免疫学的細胞分離装置を用いたCD34陽性細胞移植であった²⁾。さらに抗胸腺細胞グロブリン(anti-thymocyte globulin, ATG)を投与することで高度なドナーT細胞除去が可能となり、移植後のカルシニューリン阻害剤投与は必須ではない(カルシニューリン阻害剤・フリーGVHD予防)²⁾。しかしながら本法は特殊な機器を要し高コストであり、高度なT細胞除去に伴う日和見感染の増加のため、一般化には至っていない。その後、ex vivoでのT細胞除去を行わず、ATGを用いたGVHD予防法も開発された^{3,4)}。最近では、移植後大量シクロホスファミドを用いた

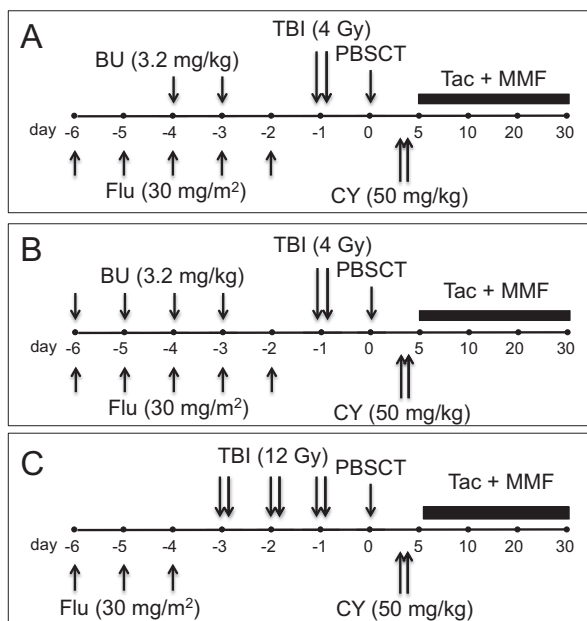


図1 PTCY-HLA半合致移植の標準的プロトコル (JSC14-Haplo試験より)

- A. JSC14, 16, 17-RIC試験での移植プロトコル (15-70歳以下)
 B. JSC14, 16, 17-MAC試験でのBU-basedレジメンを用いた移植プロトコル (15-60歳以下)
 C. JSC14, 16, 17-MAC試験でのTBI-basedレジメンを用いた移植プロトコル (15-55歳以下)

GVHD予防法 (PTCY法) が開発され, HLA半合致移植は国際的に急速に普及している⁵⁾.

PTCY法の理論的背景は, 移植後に意図的に免疫抑制剤を投与しないことで, アロ応答性T細胞の活性化を許容し, PTCYによって一気に殺細胞するといういわゆる“cytotoxic GVHD prophylaxis”である⁶⁾⁷⁾. 一方, アロ非応答性T細胞や制御性T細胞はCY抵抗性とされ, 感染免疫の温存や寛容導入が期待される. われわれは2013年からJapan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSC14) 主導の全国多施設共同前向き試験によって本法の開発を進めてきた. 最初のJSC14-Haplo13試験ではreduced intensity conditioning (RIC)を用いたHLA半合致PBSTの安全性と有効性を検討した. 非寛解例, 複数回移植例など予後不良群が約半数を占めたにも拘らず, II-IV度急性GVHDは23%, III-IV度急性GVHDは3%, 慢性GVHDは15%, day100での非再発死亡は19%, 初回移植例に限れば11%と高い安全性が示された⁸⁾. 次いでmyeloablative conditioning (MAC)を用いたHaplo14 MAC試験 (図1)を実施した. 同時に実施したHaplo14 RIC試験と合わせて成績をみると, 急性GVHD, 慢性GVHD, 非再発死亡の成績はほぼ同等であり, 本法はMACレジメン, RICレジメンともにも日本人に対し安全に使用可能であることが明らかになった⁹⁾. 再発リスク規定因子である,

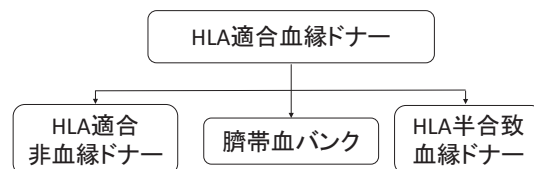


図2 同種造血幹細胞移植のドナー選択アルゴリズム
 血縁者にHLA適合ドナーが得られない場合には, 非血縁者バンク, 臍帯血バンク, HLA半合致血縁ドナーを同時に考慮し, 患者にとって最適な移植可能なドナーを選定する.

疾患およびその病期を用いたdisease risk index (DRI)は, 幹細胞源や移植前処置の違いを超越した再発リスクの層別化が可能であり, HLA半合致移植にも適応可能である¹⁰⁾.

PTCYを用いたHLA半合致PBST後には免疫抑制剤達成率が80%にも達することは特筆すべきである⁹⁾. HLA半合致移植後の患者体内ではT細胞は100%ドナー由来であり, 体細胞はHLA不適合であり続けるにも関わらず免疫抑制剤を中止しても, GVHDが起きないため, 免疫寛容が成立しているものと考えられる. 免疫寛容のメカニズムにはさまざまあるが, われわれはマウスモデルにおいて, ドナーT細胞が多量なアロ抗原に遭遇すると, T細胞上のPD1と, 標的細胞上のPD-L1の発現亢進が起き, このチェックポイント機構によって, T細胞疲弊の状態となり, GVHDやGVL効果が喪失することを見出した¹¹⁾. 詳細に症例を検討することで, ヒトでの免疫寛容のメカニズムの解明がまたれる.

以上のような成績から現在の国際的なドナー選択アルゴリズムは, HLA適合血縁者ドナーが得られない場合, HLA半合致ドナー, HLA適合非血縁ドナー, 臍帯血を同時に検索し, 患者の状況に適したドナーを選択するというアルゴリズムが標準となっている (図2). 欧米ではHLA半合致移植の増加に伴い臍帯血移植がすでに減少傾向にある¹²⁾. わが国ではHLA半合致移植が増加しているものの, 臍帯血移植は減少していない.

高いQOLを目指す治療へと

近年, 血液がんの薬物療法は新たな抗体療法, 分子標的療法の登場によって飛躍的に向上している. 一方で造血幹細胞移植は非再発死亡率が20%に達したままである¹³⁾¹⁴⁾. その結果, いままでみられた造血幹細胞移植の優位性が減少してきている. 移植の安全性を向上させない限り, 造血幹細胞移植の適応はますます限られてくるであろう.

造血幹細胞移植の非再発死亡の3大原因は, 移植前処置毒性, GVHD, 感染症である. このうち, 移植前処置毒性は強度減弱移植前処置法の開発やPAMスコアな

表1 GVHDを制御し、移植後QOLを高めるための介入ポイント

介入ポイント	方法
GVHD 予防	CD34 陽性細胞移植 ATG 移植後大量シクロホスファミド
GVHD 先制攻撃治療	バイオマーカーに基づく介入
GVHD 治療	分子標的 ✓ステロイドと併用 ✓低毒性、ステロイド減量効果

どのリスク評価指標の導入、支持療法の進歩によって激減している¹⁵⁾¹⁶⁾。感染症についても新たな抗菌薬の上市により減少傾向にある。大半はGVHDおよびその治療に関連するものである。がん治療の効果の指標には全生存率や無病生存率が用いられる。しかし、造血幹細胞移植の場合にはGVHDによって著しいQOLの低下がありうるため、無GVHD/再発生存率 (GVHD/relapse-free survival, GRFS) が用いられるようになり、臨床研究のエンドポイントとしても使用されている¹⁷⁾。このように現在では造血幹細胞移植に関する開発では、GVHDの制御が強く意識されている。

GVHDの制御法開発の動向

GVHDは、移植片中に含まれるドナーT細胞、とくにナイーブT細胞が、患者の非自己抗原(アロ抗原)を認識することで発症する。ドナーT細胞の活性化、遊走にはさまざまなサイトカインやケモカインが関与する。組織傷害は急性GVHDの場合はエフェクターT細胞と炎症性サイトカインが主体であるが、慢性GVHDではそれ以外にB細胞やマクロファージなど多彩な細胞群の関与が指摘されている。

GVHD抑制のための介入ポイントには、予防、先制攻撃治療、治療がある(表1)。GVHD先制攻撃治療には発症前に予知できる、あるいは発症時に治療反応性を予知できるバイオマーカーを確立する必要がある。現在、ST2などが検討されているが¹⁸⁾、治療介入の成功には至っていないのが現状である。

現在のGVHD予防はカルシニューリン阻害剤、GVHD治療は副腎皮質ステロイドが主体である。しかしながらカルシニューリン阻害剤の長期投与では腎障害が問題となり、ステロイド投与は感染リスクの増加などから、逆に移植成績に悪影響を及ぼす¹⁹⁾²⁰⁾。そこでこれらの薬剤の投与量を減らせるGVHD制御法の開発に焦点が当てられている。近年、がん治療にさまざまな分子標的療法薬が開発されているが、これらの中にはT細胞など免疫系細胞に対する抑制効果を有するものがあり、GVHD治療薬としての開発がすすんでいる。

末梢血幹細胞移植の慢性GVHD予防

末梢血幹細胞移植(PBSCT)では骨髄移植(BMT)に比較して慢性GVHDの頻度が高い²¹⁾。そのため、両者で全生存率に差はみられないが、GRFSはPBSCTが不良である²²⁾。この点はわが国の2万例を超える移植データの解析でも明らかであった²³⁾。ドイツではこのPBSCT後の慢性GVHDを抑制するためにATGを投与する第三相比較試験を実施し、ATGによる慢性GVHDの抑制とGRFS改善効果を報告している²⁴⁾²⁵⁾。しかしこの効果はBMTでは明らかでない。そこで欧州では、寛解期における骨髄破壊的移植前処置を用いたPBSCTに限定し、ATG投与が標準化している。一方でわが国ではこの取り組みは遅れており、ATGの至適投与量が日本人と欧米人では異なるとの指摘もあった²⁶⁾。われわれは2013年から、寛解期PBSCTにおいて少量ATGを投与するパイロット試験を行った。ATG1mg/kgをday-2からday-1に投与することで、移植後のT細胞、とくにGVHD発症に関与するナイーブT細胞が有意に減少することを確認した²⁷⁾。この結果をもとに「HLA適合PBSCTにおける少量ATGの多施設共同試験(UMIN000018645)」を実施中である。

国際臨床研究の動向—GVHD予防

米国では強度減弱移植前処置を用いたHLA適合PBSCTにおいて、Tacrolimus/Methotrexate/Bortezomib、Tacrolimus/Methotrexate/MaravirocとTacrolimus/Mycophenolate mofetil/PTCYの3つのGVHD予防法(各群約90例)とTac/MTXのhistorical controlが比較されたPROGRESS試験において、Tacrolimus/Mycophenolate mofetil/PTCYが急性GVHD、慢性GVHD、GRFSともに優れていたと報告された(Bolanos-Meada, 2018 BMT Tandem meetings, late breaking abstract 1)。今後はTacrolimus/MethotrexateとTacrolimus/Mycophenolate mofetil/PTCYを比較する第3相比較試験へと展開するものと考えられる。一方、MAC後のHLA適合血縁者間移植においては、カルシニューリン阻害剤+Mycophenolate mofetil(対照群)と、PTCY法単独、CD34陽性細胞移植を比較する臨床試験(PROGRESS-II試験)が実施中であり、そのエンドポイントは慢性GVHDを考慮したGRFSである。試験群の2アームともにカルシニューリン阻害剤・フリーGVHD予防法であり、その結果が目される。

国際臨床研究の動向—急性GVHD治療

一次治療としては現在までにステロイド単独を上回るものはない。JAK阻害剤は骨髄線維症の治療薬として開発されたが、GVHDの病態形成に関わる多様なサ

イトカインシグナルを阻害できることから、JAK1/2 阻害剤である ruxolitinib が GVHD 治療に用いられ、その有効性が報告されている²⁸⁾。現在、JAK1 阻害剤 Itacitinib が一次治療として (GRAVITAS-310 試験, INCB 39110-118 試験), ruxolitinib が二次治療として研究中被る (REACH-2 試験)。

国際臨床研究の動向—慢性 GVHD 治療

一次治療としては現在までにステロイド単独を上回るものはない²⁹⁾。二次治療としては慢性リンパ性白血病治療薬として開発されたブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤 ibrutinib が FDA から初の GVHD 治療認可薬として承認された³⁰⁾。現在は一次治療としての有効性を検証する第3相試験が実施中である。Ruxolitinib も先行研究での有効性を評価する第3相試験が実施中である。IL-2 は制御性 T 細胞の増殖、活性化に関与し、米国での臨床試験でその有用性が報告されている³¹⁾。現在は、より制御性 T 細胞に特異性の高い変異型 IL-2 が開発され、その効果が検証中である。

おわりに

造血幹細胞移植は、そのセントラルパラダイムであった HLA 適合の原則が打破され、GVHD 予防のキーであったカルシニューリン阻害剤フリーの GVHD 予防法も開発され、従来、ステロイドが主体であった GVHD 治療の分野にがん治療に開発されたさまざまな分子標的療法が応用されるといった、大きな変革期を迎えている。これによって、従来移植の最大の障壁であったドナー不足の問題が解消され、GVHD 治療に伴う過度の免疫抑制の原因であったステロイド使用量を減量可能とすることで、非再発死亡率 20% を大きく切って移植後 QOL の改善が期待される。

著者の COI 開示：豊嶋崇徳 (講演料：MSD, 協和発酵キリン, ノバルティスファーマ, セルジーン, ブリストルマイヤーズスクイブ, ファイザー, 中外製薬, 大日本住友, 研究費・助成金など：ノバルティスファーマ, ヤンセンファーマ, MSD, 中外製薬, アステラス製薬, ギリアド・サイエンシズ, シンバイオ製薬, 奨学 (奨励) 寄附など：中外製薬, ファイザー, 協和発酵キリン, アステラス製薬, 武田薬品工業, ブリストルマイヤーズスクイブ, 帝人, 塩野義製薬, エーザイ)

謝辞：本研究は日本医療研究開発機構から支援を受けた (豊嶋崇徳：移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植法の開発研究, 15Aek0510012h0001) (豊嶋崇徳：非血縁者間末梢血幹細胞移植における新規慢性 GVHD 予防法と持続型 G-CSF による幹細胞動員の開発研究, 18950221)。

文 献

- 1) Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al: Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med*, 313: 765—771, 1985.
- 2) Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al: Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*, 339: 1186—1193, 1998.
- 3) Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al: Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 38: 291—297, 2006.
- 4) Ikegame K, Tanji Y, Kitai N, et al: Successful treatment of refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia by unmanipulated stem cell transplantation from an HLA 3-loci mismatched (haploidentical) sibling. *Bone Marrow Transplant*, 31: 507—510, 2003.
- 5) Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al: HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14: 641—650, 2008.
- 6) Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, et al: Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med*, 5: 211ra157, 2013.
- 7) Russo A, Oliveira G, Berglund S, et al: NK cell recovery after haploidentical HSCT with posttransplant cyclophosphamide: dynamics and clinical implications. *Blood*, 131: 247—262, 2018.
- 8) Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al: HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21: 1646—1652, 2015.
- 9) Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al: Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*, 2018.

- 10) Bashey A, Zhang X, Jackson K, et al: Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22: 125—133, 2016.
- 11) Asakura S, Hashimoto D, Takashima S, et al: Alloantigen expression on non-hematopoietic cells reduces graft-versus-leukemia effects in mice. *J Clin Invest*, 120: 2370—2378, 2010.
- 12) Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al: Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*, 52: 811—817, 2017.
- 13) Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, et al: Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant*, 48: 529—536, 2013.
- 14) Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, et al: Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 48: 1198—1204, 2013.
- 15) Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al: Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*, 363: 2091—2101, 2010.
- 16) Mori Y, Teshima T, Kamezaki K, et al: Validation of pre-transplantation assessment of mortality risk score in the outcome of hematopoietic SCT in non-Caucasians. *Bone Marrow Transplant*, 47: 1075—1081, 2012.
- 17) Armand P, Kim HT, Logan BR, et al: Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 123: 3664—3671, 2014.
- 18) Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S, et al: ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. *N Engl J Med*, 369: 529—539, 2013.
- 19) Hingorani S: Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*, 374: 2256—2267, 2016.
- 20) Stewart BL, Storer B, Storek J, et al: Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 104: 3501—3506, 2004.
- 21) Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al: Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*, 367: 1487—1496, 2012.
- 22) Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, et al: Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 125: 1333—1338, 2015.
- 23) Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, et al: Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica*, 101: 1592—1602, 2016.
- 24) Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al: Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 10: 855—864, 2009.
- 25) Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al: Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 374: 43—53, 2016.
- 26) Murata M, Ikegame K, Morishita Y, et al: Low-dose thymoglobulin as second-line treatment for steroid-resistant acute GvHD: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*, 52: 252—257, 2017.
- 27) Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Hayase E, et al: T-cell depletion effects of low-dose antithymocyte globulin for GVHD prophylaxis in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Transpl Immunol*, 46: 21—22, 2018.
- 28) Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al: Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*, 123: 3832—3842, 2014.
- 29) Flowers ME, Martin PJ: How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 125: 606—615, 2015.
- 30) Rahmat LT, Logan AC: Ibrutinib for the treatment of patients with chronic graft-versus-host disease after failure of one or more lines of systemic therapy. *Drugs Today (Barc)*, 54: 305—313, 2018.
- 31) Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al: Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 365: 2055—2066, 2011.

THE FUTURE OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Takanori Teshima

Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine

Keywords:

HLA, graft-versus-host disease, Cyclophosphamide, Haploidentical stem cell transplantation, anti-thymocyte globulin

©2018 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>