

造血幹細胞移植療法の進歩

豊嶋 崇徳

造血幹細胞移植はその黎明期から造血幹細胞源の拡大, 非血縁ドナーバンクの設立, 強度減弱移植前処置法の開発によってその多様化が進んできた。また GVHD 予防法や感染対策などの支持療法の進歩により, 成績も向上してきた。同時に移植以外の治療法の進歩によって, 移植適応も刻々と変化している。またこの間には社会情勢も変化し, 先進国では少子高齢化が進行し, その影響でドナー不足が問題となってきた。そのため, ドナー不足を解消する HLA 半合致移植の実施が急増している。このように, 化学療法, 分子標的療法, 造血幹細胞移植がそれぞれ進歩し, 集学的治療として血液がん治療の向上が期待される。

キーワード: HLA, 造血幹細胞移植, GVHD, Cyclophosphamide, HLA 半合致移植, anti-thymocyte globulin

はじめに

同種造血幹細胞移植はドナーと患者の HLA 適合, 移植前処置, graft-versus-host disease (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療をもたらす治療法として確立され普及してきた。その後も, 造血幹細胞源が骨髓のみならず, 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。この造血幹細胞移植は今後どのような方向へと向かっていくのであろうか? そのためにもまず現在の移植医療の動向を考察してみたい。

1. HLA バリアの克服へと

昨今の日本では, 少子化のため, 造血幹細胞移植の非血縁者バンクへの依存度がますます高まっている。わが国では年間 3,600 例程度の同種移植のうち, 血縁者間移植が約 3 分の 1 で, 残りの 3 分の 2 が非血縁者間移植を占め, 骨髓バンク, 臍帯血バンクからの移植がほぼ同数となっている (日本における造血幹細胞移植の実際 2018 年版, 日本造血細胞移植データセンター, <http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2018/>)。しかしながら少子化が進行すれば非血縁ドナーの減少傾向は避けられない。このような社会情勢の変化を背景に, 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 HLA 半合致移植では HLA 不適合度が高いため重症 GVHD の発症が高い障壁となっていた。GVHD の原因は移植片へのドナー T 細胞の混入であるため, GVHD 予防には T 細胞除去が有効である。体外での T 細胞除去法としては免疫学的細胞分離装置を用いた CD 34 陽性細胞移植や TCR $\alpha\beta$ 細胞除去移植が海外で実施されている。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。一方, 体内での T 細胞除去法として抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin, ATG) の投与が一般的であったが, 最近では, 移植後大量シクロホスファミドを用いた GVHD 予防法 (Posttransplant cyclophosphamide, 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。

PTCY 法は殺細胞効果によってアロ応答性 T 細胞を体内で除去する方法である。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ている¹⁾。著者らは PTCY 法を用いた HLA 半合致 PBSCT の日本人における安全性と有効性を検討するために, 一連の全国多施設共同前向き試験を実施した。最初の研究では Johns Hopkins 大学の現法に日本の現状を鑑みた修正を加え, busulfan を加えた強度減弱移植前処置とし, 骨髓の代わりに末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) とした²⁾。その結果, 急性 GVHD は II~IV 度が 23%, III~IV 度が 3%, 慢性 GVHD は 15%

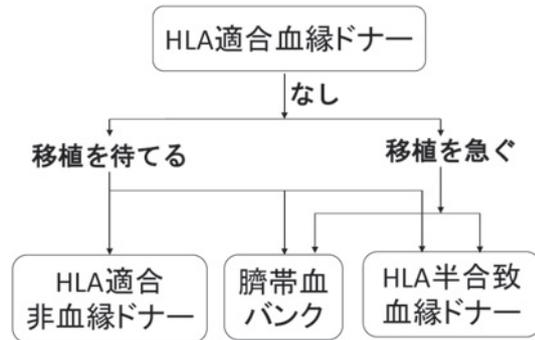


図1 同種造血幹細胞移植のドナー選択アルゴリズム
血縁者に HLA 適合ドナーが得られない場合には、非血縁者バンク、臍帯血バンク、HLA 半合致血縁ドナーを同時に考慮し、患者にとって最適な移植が可能なドナーを選定する。

と HLA 適合同胞者間移植に匹敵する GVHD 抑制効果が認められた²⁾。複数回移植例、移植時非寛解例など予後不良群が約半数を占めたにも拘らず、移植後 100 日非再発死亡率は 19%、初回移植例に限れば 11% と安全性も十分であった²⁾。その後、骨髄破壊的移植前処置法を用いた HLA 半合致 PBSCT の安全性と有効性を検討し、急性 GVHD、慢性 GVHD、非再発死亡率、生存率ともに強度減弱移植前処置を用いた場合と成績はほぼ同等であった³⁾。これらの一連の研究によって、日本人における PTCY 法の安全性と有効性が示された。

次の疑問は HLA 適合同胞間移植との成績の差異である。標準的な骨髄破壊的移植前処置法を用いた PBSCT において、既報の HLA 適合同胞間移植の成績と PTCY 法による HLA 半合致移植の成績を眺めてみると、生着、急性 GVHD、慢性 GVHD、非再発死亡率ともに少なくともほぼ同等と考えられた。海外からのメタ解析の比較においても、HLA 適合同胞間移植と HLA 半合致移植の成績はほぼ同等であった⁴⁾。医療経済的にも PTCY を用いた HLA 半合致移植は非血縁者間移植に比較し、医療費削減効果が報告されている⁵⁾。

以上の結果から、ドナー選択アルゴリズムは HLA 適合血縁ドナーが第一選択であるが、得られない場合で移植を急ぐ時は HLA 半合致血縁ドナーか臍帯血が推奨され、移植を待機できる場合は HLA 適合非血縁ドナーも選択できる (図 1)。

2. 移植後 QOL の向上

PBSCT は骨髄移植 (bone marrow transplantation, BMT) に比較して慢性 GVHD の増加がみられ、移植後 QOL の低下が問題となっている。この QOL を考慮した新たな移植成績評価として無 GVHD/再発生存率 (GVHD/relapse-free survival, GRFS) が臨床研究のエンドポイントとして一般化してきた。日本や米国の多

表 1 AML 再発のメカニズム

再発時期	メカニズム
化学療法後	Clonal evolution
同種造血幹細胞移植後	HLA class II 発現低下 ドナー T 細胞 PD-1 発現亢進

数例の解析においても PBSCT では BMT に比較し、GRFS が有意に低かった⁶⁾。欧州ではこの問題に早くから取り組み、ATG 投与によって PBSCT における慢性 GVHD の低下と QOL の向上が達成されることが示され、ATG 投与は PBSCT における標準治療となっている⁷⁾。しかし ATG は過度の免疫抑制を来しうる諸刃の剣であり、経験に基づいて ATG 投与量は次第に減量されてきており、至適投与量はいまだ明確ではない。著者らは少量 (antithymoglobulin, ATG, Thymoglobuline[®], 計 2 mg/kg, サノフィ株式会社) の投与で十分なナイーブ T 細胞除去効果が認められることを見出した⁸⁾。この結果を基に少量 ATG を用いた HLA 適合 PBSCT の全国臨床研究を実施、現在その結果を解析中である。一方、ATG の効果はリンパ球数に依存することが知られており、リンパ球数による ATG 投与量の層別化も今後の検討課題である。

HLA 半合致移植の台頭によって臍帯血移植は欧米では実施数が減少しているが、移植後の QOL は高く、生着不全のリスクを軽減できればまだまだ魅力的な移植法である。

3. 移植後再発の抑制

急性骨髄性白血病 (AML) の再発は、もともとの major clone, minor clone や、前白血病状態での ancestor clone、治療による新たな clone の出現などによるさまざまな clonal evolution による。ところが最近の研究によって同種造血幹細胞移植後の再発のメカニズムはこのような化学療法後再発の場合と異なることが明らかになった (表 1)⁹⁾。AML 発症時、化学療法後再発時、移植後再発時の白血病サンプルを比較検討したところ、移植後再発時には clonal evolution はあまり見られなかった。そこで遺伝子発現解析を行ったところ、移植後再発では白血病細胞の HLA クラス II 分子の発現低下が高頻度に見られた。これによって細胞傷害性ドナー T 細胞の攻撃を回避する、いわゆる“免疫逃避”が移植後の再発の特徴的なメカニズムとして検出された。この HLA クラス II の発現低下は、白血病細胞を IFN- γ の存在下で培養すると回復することから、loss of heterozygosity (LOH) などの遺伝子喪失によるものでなく、炎症や、免疫学的な介入によって GVL 効果の回復が期待できる可能性を示すデータとして興味深い⁹⁾。

一方、移植後再発時には骨髄中のドナー T 細胞の PD-

1分子の発現が上昇、これに呼応して、PD-1のリガンドであるPD-L1の白血病細胞上の発現亢進がみられた。このようにしてドナー由来メモリーT細胞が機能不全となることも移植後再発のメカニズムの一つと考えられる¹⁰。実際、ドナーT細胞のPD-1の発現上昇とNPM1やWT1などの白血病微小残存病変の増加との相関がみられた⁹。

このような知見から、免疫修飾によるgraft-versus-leukemia (GVL) 効果の回復が移植後再発に対する有用な手段となる可能性が示唆される。ただしその場合、GVHDへの影響も考慮する必要がある。前述したPTCY法によるHLA半合致移植後には免疫抑制剤達成率が80%に達する³。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、免疫寛容の成立が示唆される。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。早期のT細胞疲弊は可逆的であり、免疫チェックポイント阻害剤はGVL効果の回復に効果があると考えられるが、一方GVHDの重症化のリスクもある。

FLT3遺伝子変異陽性AMLの移植後再発に対する治療においてドナーリンパ球輸注とマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib の併用はそれぞれの単独治療よりも効果が高い¹²。その機序を検討したところ、sorafenib 有効例では血清IL-15が有意に上昇していた。培養系に sorafenib を添加したところ、FLT3遺伝子変異陽性AML細胞からのIL-15の産生がみられ、IL-15はドナーT細胞の殺細胞効果を高めた。マウスの実験ではこの sorafenib の効果はドナーT細胞のIL-15レセプターに依存性であった。これらの結果から、FLT3阻害剤はFLT3遺伝子変異陽性AML細胞を直接的に標的とするのみならず、AML細胞からのIL-15産生を誘導し、GVL効果を増強する作用もあることが示唆された¹²。このように新規分子標的薬剤は免疫系にも影響を及ぼしうするため、移植後再発に対しては化学療法後再発と異なった作用を発揮する可能性もあり、さらなる研究が必要であろう。

移植後再発への対策として、抗がん剤、分子標的薬、免疫治療の使い分けと組み合わせを考察しながら、それぞれ維持療法、先制攻撃的治療など、最適のポジショニングを研究していく必要がある。

おわりに

造血幹細胞移植は、その最大の障壁であったドナー確保の問題がHLA半合致移植法の確立により解決されつつあり、次の課題は、QOLの向上と再発の予防にある。この点、移植後再発の新たなメカニズムが解明されつつあり、化学療法後再発と異なる視点での免疫修飾法の開発が求められる。

著者のCOI開示：豊嶋崇徳：会議の出席(発表)に対する日当(講演料など)50万円以上(MSD株式会社、協和キリン株式会社、武田薬品工業株式会社、ファイザー株式会社、 Bristol-Myers Squibb株式会社)、団体が提供する研究費100万円以上(アステラス製薬株式会社、シミック株式会社、シンバイオ製薬株式会社、タカラバイオ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、中外製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社新日本科学PPD、武田薬品工業株式会社、IQVIA サービスーズジャパン株式会社)、奨学(奨励)寄付金100万円以上(中外製薬株式会社、サノフィ株式会社、一般社団法人日本血液学会、協和キリン株式会社、アステラス製薬株式会社、医療法人菊郷会 愛育病院、帝人ファーマ株式会社、富士製薬工業株式会社、日本新薬株式会社)

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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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*, 54: 432–441, 2019.
- 4) Gu Z, Wang L, Yuan L, et al: Similar outcomes after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus HLA-matched transplantation: a meta-analysis of case-control studies. *Oncotarget*, 8: 63574–63586, 2017.

- 5) Debals-Gonthier M, Siani C, Faucher C, et al: Cost-effectiveness analysis of haploidentical vs matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in patients older than 55 years. *Bone Marrow Transplant*, 53: 1096—1104, 2018.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Toffalori C, Zito L, Gambacorta V, et al: Immune signature drives leukemia escape and relapse after hematopoietic cell transplantation. *Nat Med*, 25: 603—611, 2019.
- 10) Noviello M, Manfredi F, Ruggiero E, et al: Bone marrow central memory and memory stem T-cell exhaustion in AML patients relapsing after HSCT. *Nat Commun*, 10: 1065, 2019.
- 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) Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al: Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nature Medicine*, 24: 282, 2018.

Recent advance in Hematopoietic stem cell transplantation

Takanori Teshima

Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine

Keywords:

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