

造血細胞移植の展望

中山 一隆

日本医科大学血液内科

Hematopoietic Cell Transplantation; Now and the Future

Kazutaka Nakayama

Department of Hematology, Nippon Medical School

はじめに

造血細胞移植は、通常の化学療法では難治性と考えられる造血器腫瘍に対する切り札的な治療法として開発され、現在も広く世界中で行われている。かつては骨髄移植が主流であったが、昨今では、末梢血幹細胞移植もしくは臍帯血移植という新しい造血細胞ソースを用いた移植が増えてきている。また、移植技術の向上により、より多くの患者が、造血細胞移植の恩恵にあずかることができるようになってきている。しかし、その一方で、移植後再発症例が決して少なくないこと、移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease [GVHD]) など、時として致命的となりうる重篤な合併症が生じ得ることなど、移植を安全に行うために克服しなければならない問題は多い。本稿ではまず、前提として知っておきたい移植の基礎知識について概説し、最後に造血細胞移植が克服すべき課題と今後の展望について触れる。

1. 造血幹細胞とはどのような細胞であるか。

造血細胞移植を理解するためには、造血幹細胞とは何かを知る必要がある。正常骨髄組織を検鏡すると、白血球系、赤血球系、血小板系のあらゆる成熟段階にある細胞が観察される。好中球の寿命はわずか24~48時間、血小板は約10日間、赤血球はおよそ120日とされる。1960年代はじめ、TillとMcCulloughらは、これら3系統の細胞を絶えず末梢血中に供給し続けるた

めには自己複製能と分化能を同時に有する細胞の存在が必要であろうと想定し、実験によってこれを実証してみた。すなわち、造血幹細胞とは、自らを自己複製して増殖しつつ、それぞれの細胞が、状況に応じて、白血球、赤血球、血小板の3系統の細胞に自在に分化する能力を持った細胞であるとするができる (図1)。この特性を活用し、造血幹細胞を大量に集めて移植することで、患者の造血能を再構築させることが可能となる。

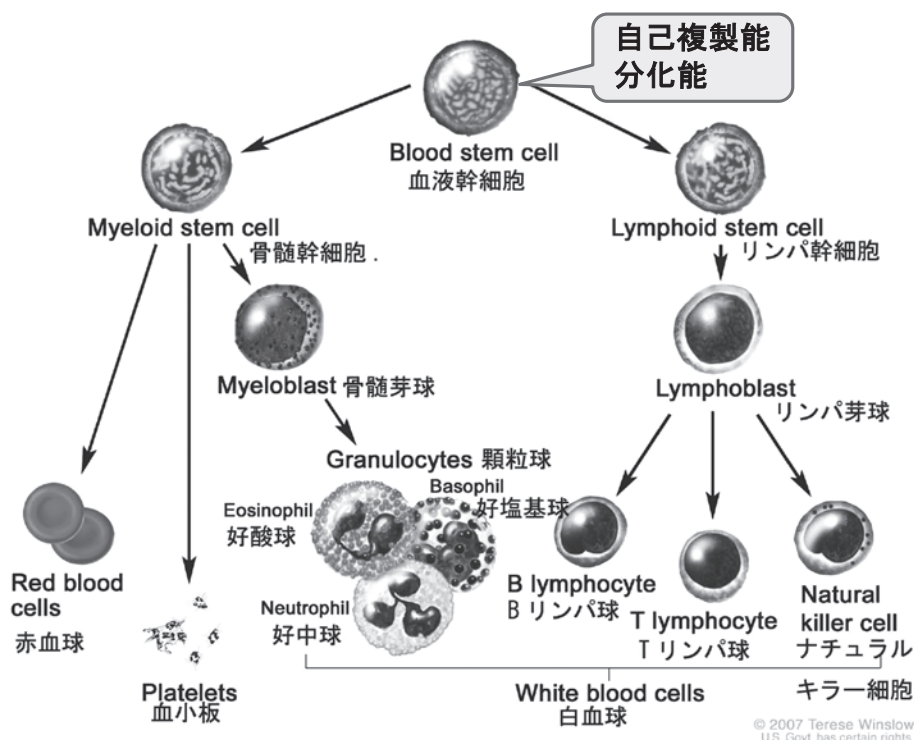
造血幹細胞を豊富に含んでいる臓器が“骨髄”であり、骨髄組織を採取して移植に用いる“骨髄移植”は、この造血幹細胞を移植することを目的としている。その後、1980~90年代になると、顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony stimulating factor [G-CSF]) をドナーに投与することで末梢血中に動員される造血幹細胞を移植に用いる末梢血幹細胞移植や、“赤ちゃんのへその緒 (臍帯血)”の中に含まれる造血幹細胞を移植に用いる臍帯血移植といった方法が確立し、従来の骨髄移植のオルタナティブとして用いられるようになってきた。

2. 移植のタイプと適応疾患について

前項で述べたように、造血幹細胞のソースとしては、骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血がある。

しかし、移植を行うためには造血幹細胞を提供するドナーの存在が不可欠である。

ドナーとなり得るためには、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen [HLA]) (後述) が患者の



<http://www.cancer.gov/cancertopics/>より引用

図 1

それと一致していることが前提となる。HLAが一致するドナーは、同胞間であれば25%の確率で見つかるが、同胞間でHLAが一致しない場合には、公的なバンク（骨髓バンク、臍帯血バンク）で適格ドナーを探すことになる。また、疾患によっては、患者本人の造血幹細胞をあらかじめ採取しておき、移植に用いる「自家移植」という方法を用いる場合もある。

造血細胞移植の適応となる代表的な疾患は、難治性の造血器腫瘍（急性・慢性白血病、骨髓異形成症候群など）である。ただし、チロシンキナーゼ阻害剤などの分子標的薬の登場により、慢性骨髄性白血病に対する移植件数は昨今激減している。また、自家移植は通常、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫に対して行われる。一方、悪性腫瘍ではないが、再生不良性貧血などの骨髓不全症も造血細胞移植の適応となる。さらに、昨今では小児科領域で先天性免疫不全症や代謝異常症なども移植の適応と考えられている。

3. HLA とは何か

HLAは、ヒトにおける主要組織適合性複合体であり、6番染色体の単腕上に存在している。HLAを認識することで、リンパ球は自己と非自己を区別する。リ

ンパ球によって非自己であると認識された細胞は、直接的、間接的に活性化リンパ球によって排除される。

したがって、移植に際しては、ドナーとレシピエント間でHLAが一致している必要がある。もしもHLAが不一致であると、移植後にドナー由来のリンパ球が、レシピエントを非自己と認識し、これを排除しようとする働きが生じるため、レシピエント側の臓器にさまざまな障害をもたらす。これをGVHDと呼ぶ。逆に、レシピエント由来のリンパ球が、移植されたドナー側の細胞を排除しようとした場合には、ドナー細胞の生着が妨げられる可能性がでてくる。これを生着不全と呼ぶ。これらの合併症を予防するため、自家移植や一卵性双生児からの移植のような遺伝学上相同と見なされる個体をドナーにする場合を除き、何らかの免疫抑制剤の使用が必要となる。

4. 移植の具体的方法と合併症

造血細胞移植の大まかな原理を図2に示す。骨髓中の白血病細胞を、移植前処置と呼ばれる大量の抗がん剤±全身放射線療法を用いて死滅させた後に、ドナーから採取した造血幹細胞を経静脈的に投与する。その後、2~3週間の強い骨髓抑制期を経たのちに、ドナー

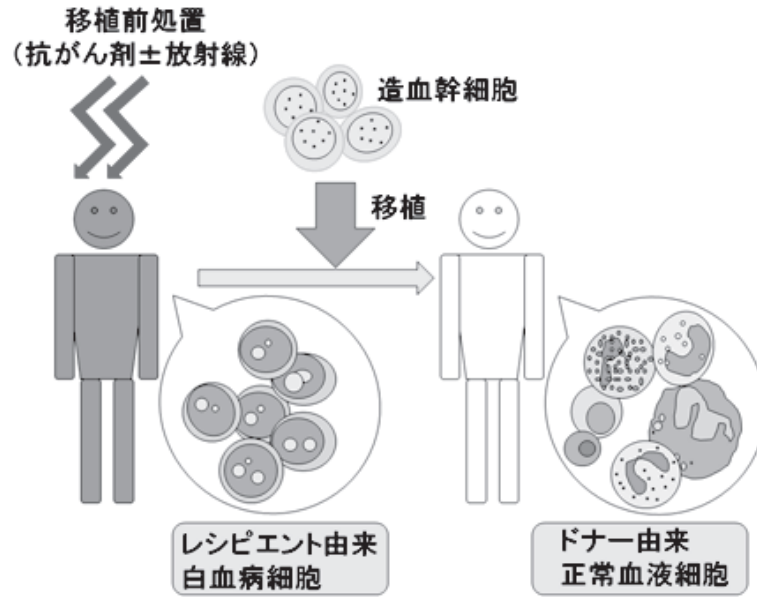
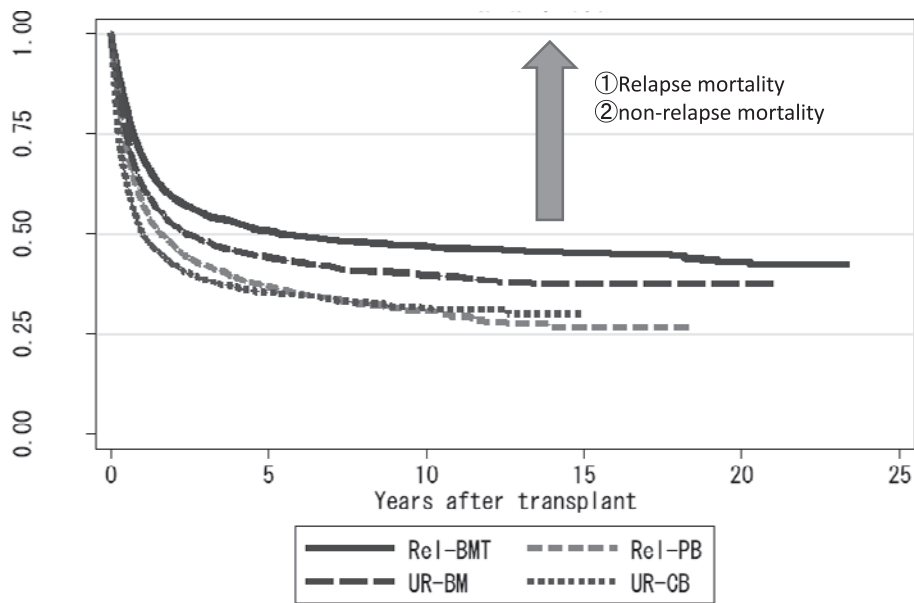


図2 移植の方法



造血細胞移植学会HPより

図3 我が国における急性骨髄性白血病に対する同種移植の成績

由来の造血細胞が患者の骨髄に到達，増殖し造血が回復する。すなわち，移植前処置で白血病細胞をなるべく死滅させた後に，破壊された患者の造血能をドナーの造血細胞を移植することで回復させるわけである。その他重要なのは，ドナー由来のリンパ球が，患者の体内に微小に残存する白血病細胞に対して免疫学的な攻撃を仕掛けることで，前処置をかいくぐって生き延びた残存白血病細胞をさらに死滅させ，その結果，移植後の再発率を低下させ得るということである。これ

を移植片対白血病効果（graft-versus-leukemia effect [GVL 効果]）と呼ぶ。ただし，GVL と GVHD は表裏一体の関係にあり，GVL に期待するあまり GVHD の治療が遅れたりすると，患者の生命に関わることもなるため，免疫抑制剤の使用は慎重に行わなくてはならない。また，GVHD が発症した際には，重症化する前に適切な治療を開始しなければならない。GVHD の治療には通常ステロイドが用いられる。一般に GVHD は移植後早期に発症する急性 GVHD と，移植後 100 日

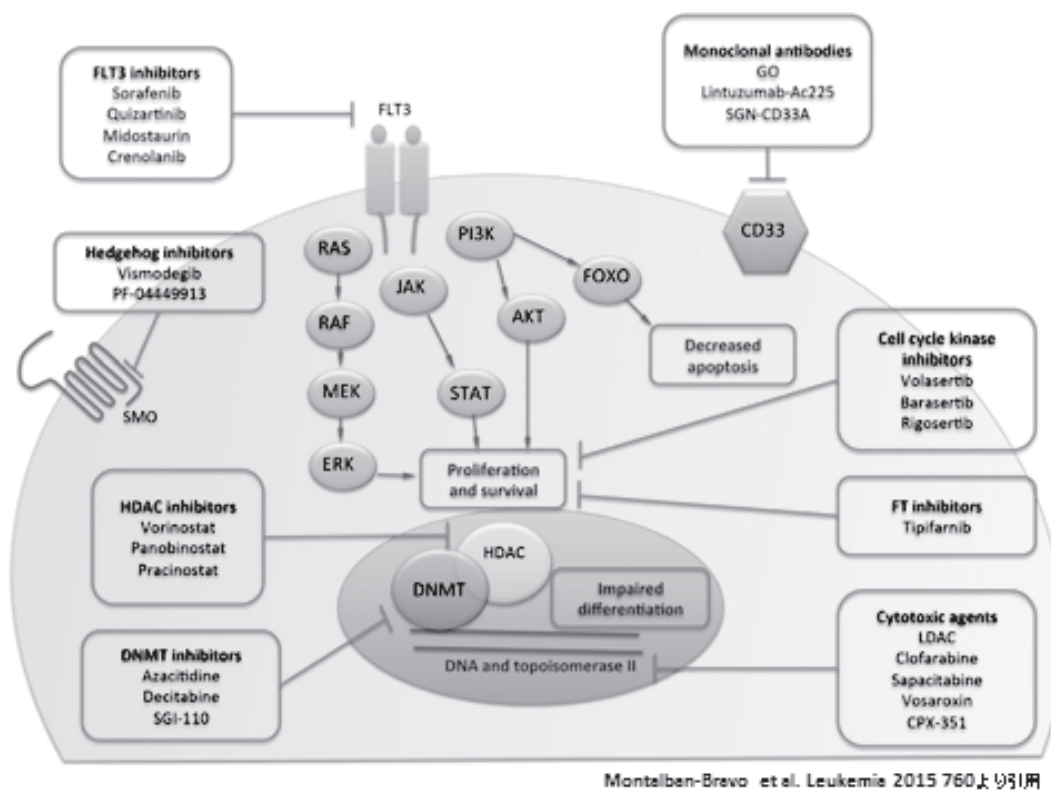


図4 急性骨髄性白血病に対する分子標的薬

以降に発症する慢性GVHDに分けられる。急性GVHDの標的臓器は皮膚，消化管，肝臓であり，慢性GVHDではこれらに加え，肺，関節，涙腺，唾液腺などが障害を受ける。

移植後は，前述のとおり，自家移植や一卵性双生児からの移植の場合を除き，免疫抑制療法が必要となる。通常，カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン，タクロリムス）とメトトレキサートが用いられる。また，長期に渡る免疫抑制期間の日和見感染症を予防するために，抗菌薬，抗真菌薬，抗ウイルス薬など様々な感染予防対策が講じられる。

5. 克服すべき問題点と今後の展望

わが国における，急性骨髄性白血病に対する同種移植の全生存率は，最も成績の良いHLA一致同胞からの骨髄移植でも5年で高々50%程度である（図3）。すなわち5年で約半数の患者が何らかの原因で死亡することになる。主な死亡原因は1. 白血病の再発，2. GVHD，3. 感染症である。つまり，白血病の治療成績を向上させるためには，死亡原因となるこれらの事象を減じる試みが不可欠である。

白血病の再発を減らすための試みとして，移植後の

維持療法としての化学療法や，さまざまな分子標的薬（図4），癌ワクチンなどの併用が試みられている一方，GVLを強く誘導するために，意図的にHLA不一致のドナーからの移植を試みる方法（ex HLA半合致移植）なども試みられており，一定の成果を上げつつある。

また，GVHDについてであるが，様々な支持療法が発達してきている現在においても，ステロイドに不応性の重症GVHDの治療成績はきわめて不良である。したがって，現在は，重症GVHDをいかに治療するかよりもむしろ，重症GVHDの発症をいかに予防するかという研究に重きが置かれている。現在GVHD予防に有効性がみとめられているのは，移植前処置に抗胸腺細胞グロブリン（Anti-thymocyte globulin [ATG]）を組み込む方法，移植プロダクト中から，GVHDの原因となるTリンパ球のみを除去する方法（T-cell depletion），移植後に大量のシクロホスファミドを投与し，移植細胞中に混入したTリンパ球をin vivoでpurgeする方法などである。これらの方法を用いると急性，慢性GVHDの頻度を大幅に減らすことができる。また，これらの方法を用いることで，GVHDの発症が減る分，HLAミスマッチドナーからでも移植を行うことが可能になってきている。先に述べたHLA半合致移植などはその一例である。ただし，HLA半合致

移植のように強力な GVL 効果が期待できる移植をもってしても、やはり移植後再発は完全には予防できないことが、数々の臨床試験で示されており、いわゆる“allo 免疫”を生かした再発予防というコンセプトには限界があるのかもしれない。最近では、“allo 免疫”ではなく、むしろ腫瘍特異的抗原をターゲットとするほうが再発予防につながると考えられている。

近年、腫瘍特異的抗原をターゲットにした、Chimeric Antigen Receptor-modified T-cell (CAR-T) という、腫瘍抗原特異的なモノクローナル抗体を組み込んだ特殊な T 細胞を用いた画期的な治療法が開発され、すでに海外では再発・難治性の急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫などに対して試みられ、高い奏効率を叩きだしている。わが国でも臨床試験が間もなく開始される予定である。

おわりに

造血細胞移植の概要と今後の展望について概説した。本文でも述べたように現行の造血細胞移植は、非再発死亡率がまだ10%を超えており、安全な治療法であるとは言えない状況にある。再発死亡率とともに非再発死亡率をいかに減じてゆくかが今後の課題である。腫瘍抗原特異的抗原に対するターゲット療法や、様々な分子標的薬、あるいは支持療法が今後さらに進歩することにより、移植治療に大きな転換期が訪れるかもしれない。

(受付：2015年9月4日)

(受理：2015年10月14日)