

## シンポジウム

### 3. 細胞療法の可能性と限界

#### 1) 造血幹細胞移植：細胞療法のプロトタイプとして

中尾 眞二

**Key words**：移植片対宿主病，GVT効果，臍帯血移植，NK細胞

はじめに

造血幹細胞移植は悪性腫瘍や造血障害に対して行われる血液細胞・免疫担当細胞の補充療法である。なかでも、健常ドナーからの造血幹細胞を移植する同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation, 以下allo-SCT)は、造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血などの血液疾患に対する根治療法として我が国では約 30 年前に開始され、その後様々な改良を経て、現在では難治性血液疾患に対するもっとも有効な治療手段として確立されている。

allo-SCTのドナーにとって患者のがん細胞は「異物」であるため、ドナーのリンパ球やNK(natural killer)細胞は移植患者の体内に残ったがん細胞を排除するように働く。このためallo-SCTはがんに対するもっとも強力な免疫療法と考えられている。しかし、大きな可能性を秘めた治療法でありながら①移植ドナーが見つからない、②患者が高齢である、③重症感染症を併発している、④原疾患を寛解に導入できない、⑤原疾患が血液腫瘍以外の固形腫瘍である、などの理由のため、allo-SCTの恩恵を受けられるのは一部の悪性腫瘍患者に限られていた。最近では新しい

移植方法の開発によりこれらの限界が克服されつつある。本稿では上記の各項目がどのように克服されつつあるかを紹介する。

#### 1. 同種免疫の効力と限界

allo-SCTドナー由来のTリンパ球やNK細胞による抗腫瘍効果はgraft-versus-tumor (GVT) 効果と呼ばれている。GVT効果はしばしば移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) に伴って発現する。図 1 は、allo-SCT後の急性リンパ性白血病腎再発によって腫大した腎が、GVHDの発症とともに縮小した例のMRI (magnetic resonance imaging) 像を示している。GVT効果は慢性骨髄性白血病や濾胞性リンパ腫のように増殖の遅い血液腫瘍に対して強く発現する。特にallo-SCT後の慢性骨髄性白血病再発は、移植ドナーのリンパ球を輸注するだけで治癒が得られることが分っている<sup>1)</sup>。しかし、慢性骨髄性白血病以外の血液腫瘍やその他の固形腫瘍に対してはドナーリンパ球輸注の効果は一時的であり、治癒が得られることは稀である<sup>2)</sup>。筆者らは、移植後の急性白血病再発に対して寛解導入療法直後に大量のドナーリンパ球輸注を繰り返すという臨床試験を行ったが、図 2 のように生存率の改善はみられなかった<sup>3)</sup>。図 1 の急性リンパ性白血病例もGVHD治療後に白血病が再増悪し死亡し

なかお しんじ：金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

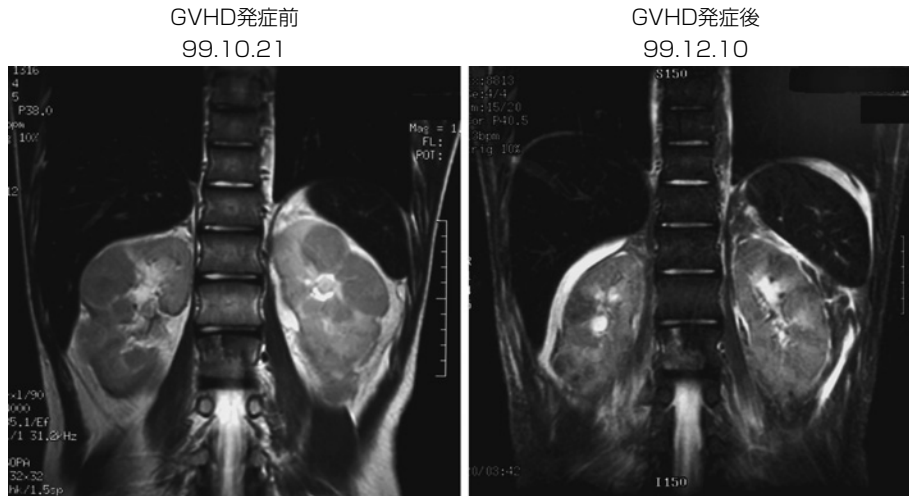


図 1. GVHD 誘導による急性リンパ性白血病腎浸潤の改善  
免疫抑制薬の中止によって GVHD が発症し、白血病細胞の腎浸潤によって腫大していた腎が縮小した。

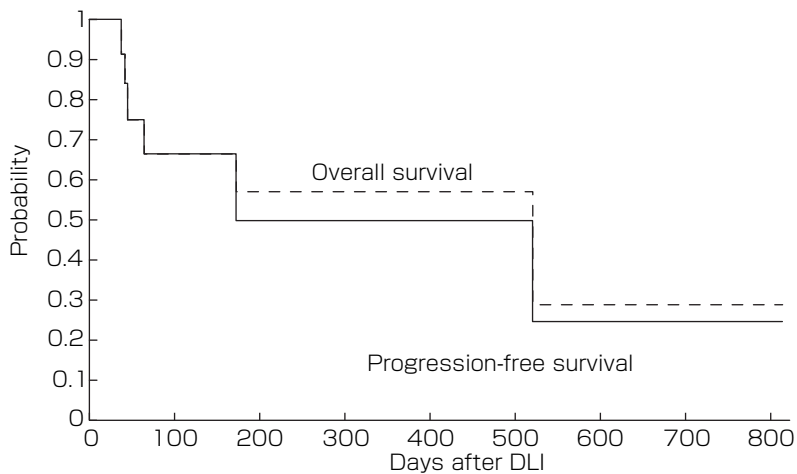


図 2. 移植後急性白血病再発に対する大量ドナーリンパ球輸注後の全生存率・無進行生存率  
DLI：ドナーリンパ球輸注（文献3より）

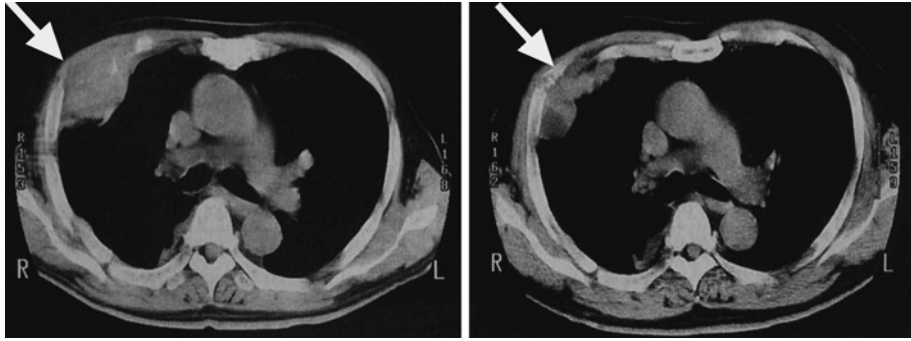
ている。

図 3 は allo-SCT による腎細胞がん胸壁転移巣の縮小を示している。同種免疫は固形腫瘍に対しても素晴らしい効果を示すようにみえるが、実際には、GVT 効果は GVHD とともに発現し、GVHD を治療すると減弱するため、結局患者は GVHD による衰弱か腫瘍の進展のため不幸な転帰を取る<sup>4)</sup>。したがって本当に難治性の悪性腫瘍を

allo-SCT によって治すためには新たな工夫が必要である。

## 2. ドナー不足の克服

allo-SCT を行うためには、通常一対の HLA (human leukocyte antigen) -A, B, DR の 6 抗原がすべて一致するドナーが必要である。しかし、



移植後82日目

移植後212日目

図3. 同種造血幹細胞移植の抗腎細胞がん効果 (58歳, 男性)  
ミニ移植後慢性GVHDの発症とともに胸壁の腎細胞転移巣が縮小した。  
(文献4より)

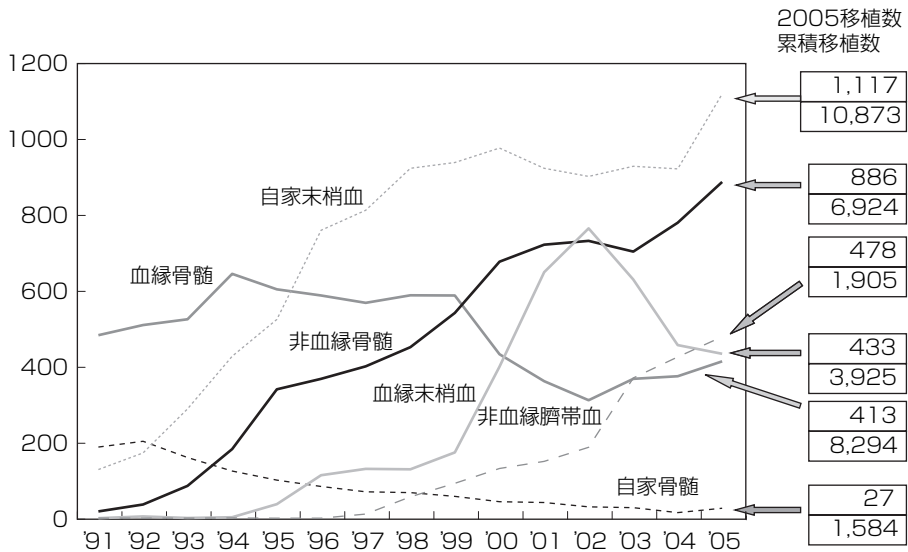


図4. 移植法別移植数の年次推移

(日本造血細胞移植学会データ管理委員会提供)

血縁者内にHLA適合ドナーを見出せる確率は高々25%であり、患者が高齢の場合には同胞も高齢であるという問題もあるため、血液ドナーからallo-SCTを受けられる患者は限られている。血縁者の中にドナーがない場合、骨髄バンク内のHLA適合者は重要なドナー候補者となるが、患者が稀なHLA型を持っている場合には適格ドナーを見出せないことがしばしばある。また、ドナーが見つかったとしても、骨髄提供を依頼

してから実際に提供されるまでに約3カ月かかるため、待機中に病状が悪化して移植が行えないことも稀ではない。

近年、このドナー不足の問題を解決しつつあるのが臍帯血である。図4は日本造血細胞移植学会の集計による、移植片別移植施行例数の年次推移を示している。2004年以降臍帯血移植数は血縁ドナーからの骨髄移植数を上回っている。これは①臍帯血移植の場合HLAが2座以上不-

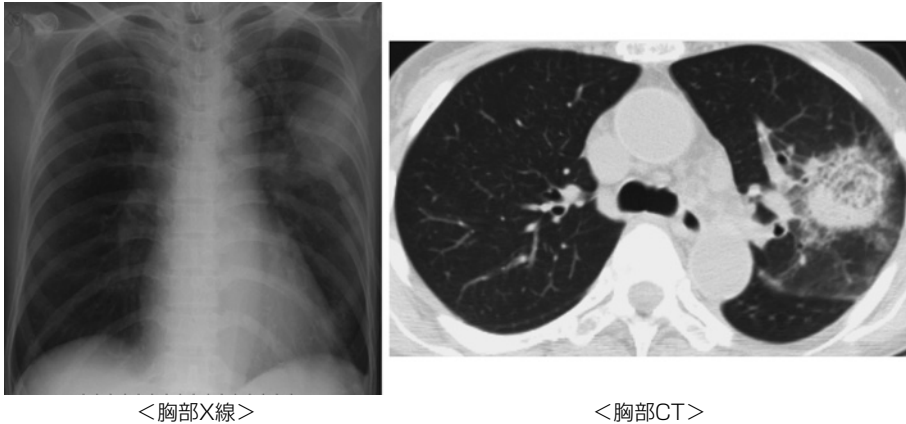


図 5. 臍帯血移植前処置直前にみられた肺アスペルギルス症所見

致であっても移植が可能である，②移植片が凍結保存されているため迅速な移植が可能である，③成人に対する臍帯血移植の安全性が確立されつつある，などの結果と考えられる．体重が70 kgを超える大柄な患者では必要細胞数を確保しにくいのが問題であったが，最近では二つの臍帯血を同時に移植することによってこの問題も克服されつつある<sup>5)</sup>．また，移植前処置や移植後免疫抑制療法の工夫によって，HLAが2抗原以上不適合の血縁ドナーからの移植であっても安全に行えることが示されている<sup>6)</sup>．したがって，10年ほど前までは日常的にあった「移植さえできれば救命できたのにドナーが見つからなかった」という残念な事態はほとんどなくなっている．

### 3. 高齢であることと感染症の存在

allo-SCTでは，ドナーの骨髄を生着させるために，移植前処置として大量の抗腫瘍薬投与や放射線照射を行うため，55歳を超える高齢患者や重症感染症を併発している患者ではallo-SCTの適用は困難とされていた．しかし，最近では，移植前処置の強度を弱めた骨髄非破壊的移植（ミニ移植）が普及した結果，70歳前後の患者に対

してもallo-SCTを行えるようになった<sup>7)</sup>．また，移植前処置強度を弱めるだけでなく，従来5日以上かけて行っていた前処置を1～2日に短縮することにより，重症感染症を併発している患者に対しても移植が行えることが示されている．図5は，急性骨髄性白血病68歳女性の臍帯血移植直前の胸部X線・CT(computed tomography)画像を示している．この例は，寛解導入療法が失敗に終わったため図のような肺アスペルギルス症を合併したが，フルダラビンを基本薬とする2日間レジメン後の臍帯血移植により血液学的寛解と肺アスペルギルス症の沈静化が得られた．

### 4. 原疾患が非寛解状態である

従来allo-SCTは，非寛解状態の白血病患者に行っても，移植直後の治療関連毒性や白血病再発によって死亡する確率が非常に高いため，寛解に導入できない患者に対してallo-SCTを適用する意義は少ないとされていた．しかし，白血病が化学療法に抵抗性であっても，化学療法によって一時的に腫瘍細胞量を減らしたのちに，治療関連毒性が低い臍帯血ミニ移植を迅速に行うことによって，図4の症例のように長期寛解が得

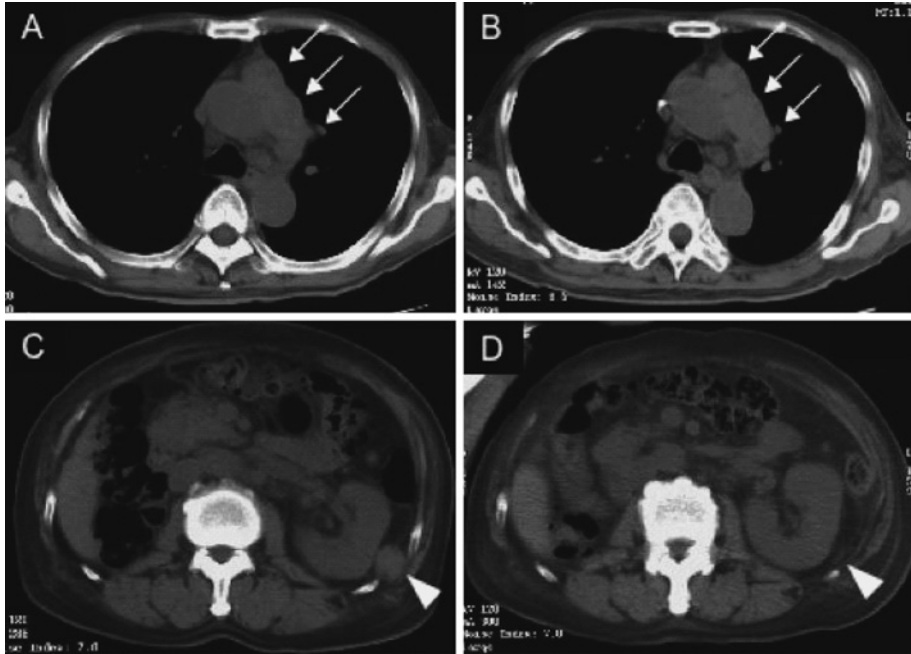


図 6. 臍帯血移植の抗腎細胞癌効果  
A, C 移植前；B, D 移植後（文献 11 より）

られる例が増えている。allo-SCT後の再発白血病に対する2回目の移植においても、骨髄や末梢血幹細胞を用いた通常の移植より、臍帯血ミニ移植を行った方が生存率が高い。大量の抗腫瘍薬による前処置を用いた移植に比べても再発率が低いことから、臍帯血移植には従来の移植片にはない何らかの強い免疫学的効果があると考えられる<sup>8)</sup>。

臍帯血移植の強いGVT効果には、臍帯血中に含まれるNK細胞が関与している可能性がある。HLA適合ドナーからの移植後にGVT効果を担当しているのは主としてT細胞であるが、臍帯血移植の場合、移植片の多くはHLA不適合であるため、NK細胞もGVT効果に関与しうる。allo-SCT後のNK細胞の働きは、移植片由来のT細胞の回復が早いと抑制されるが、臍帯血に含まれるT細胞は未成熟であるため臍帯血移植後はNK細胞が機能しやすい環境にある。また、臍帯血中には、成人末梢血にはほとんどないCD16陽性CD56陰性の未成熟NK細胞が多く含まれており<sup>9)</sup>、こ

れが何らかのGVL効果に寄与している可能性がある。筆者らは非寛解期に臍帯血移植を行った急性骨髄性白血病患者の末梢血中にこのCD16陽性CD56陰性NK細胞が増加し、それとともに腫瘍マーカーのWT1mRNAコピー数が低下した例を経験している。

## 5. 原疾患が非血液腫瘍である

血液腫瘍以外の固形腫瘍の多くは化学療法に抵抗性であり、腫瘍の増殖速度も速いため一般には同種免疫の効果が得られにくい。その中では、腎細胞癌は比較的増殖が遅く、従来から免疫療法に反応する例があることが知られていたためallo-SCTが積極的に試みられ、一部の例で劇的な効果がみられることがアメリカ国立衛生研究所(NIH)から報告された<sup>10)</sup>。しかし他施設からの報告ではNIHほどの好成績は得られていない。筆者らの経験でも前述したように腫瘍量の多い患者ではたとえGVT効果があったとしても

一時的なものであった<sup>4)</sup>。しかし、移植前の腫瘍量が少ない例では完全寛解を長期にわたって維持している例もある。Childsらも、移植前に外科的処置によって可能な限り腫瘍量を減らすことがGVT効果を発揮させる上で重要としている(Childs R, 私信)。また、筆者らは図6のように臍帯血移植によって明らかな抗腎細胞癌効果が見られた例も経験している<sup>11)</sup>。したがって、固形腫瘍においても、腫瘍量が少ない時期に迅速に移植を行えばallo-SCTのGVT効果が得られる可能性がある。

#### 文 献

- 1) Guglielmi C, et al: Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood* 100: 397-405, 2002.
- 2) Shiobara S, et al: Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: lower incidence of acute graft-versus-host disease and improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 26: 769-774, 2000.
- 3) Takami A, et al: Prospective trial of high-dose chemotherapy followed by infusions of peripheral blood stem cells and dose-escalated donor lymphocytes for relapsed leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 82: 449-455, 2005.
- 4) Takami A, et al: Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: in vivo evidence of a graft-versus-tumor effect. *Haematologica* 89:375-376, 2004.
- 5) Barker JN, et al: Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 105: 1343-1347, 2005.
- 6) Ogawa H, et al: Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 1073-1084, 2006.
- 7) Miyakoshi S, et al: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clin Cancer Res* 10: 3586-3592, 2004.
- 8) Takahashi S, et al: Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem-cell transplants from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen. *Blood* 109: 1322-1330, 2007.
- 9) Gaddy J, Broxmeyer HE: Cord blood CD16+56- cells with low lytic activity are possible precursors of mature natural killer cells. *Cell Immunol* 180: 132-142, 1997.
- 10) Childs R, et al: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 343: 750-758, 2000.
- 11) Takami A, et al: Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for treatment of metastatic renal cell carcinoma: first evidence of cord-blood-versus-solid-tumor effect. *Bone Marrow Transplant* 38: 729-732, 2006.