

観点でのより有効な治療法の開発が必須となっている。

【本邦におけるミスマッチ移植の現状と課題】

近年行われた調査によると、HLA 2 座以上の不一致を伴う移植においては、通常のGVHD 予防のみを行った場合には生存率が大きく低下した。HLA 2 座以上の不一致血縁者間移植を成功させるために、体外での T 細胞除去又は CD34 陽性細胞純化を行うミスマッチ移植、母子間免疫寛容の仮説に基づいたミスマッチ移植、強力なGVHD 予防法を用いたミスマッチ移植、及びアテムツズマブを用いた in vivo での T 細胞除去によるミスマッチ移植などの応用・研究が進んでいる。

【T 細胞除去ミスマッチ移植における課題に対する対策】

ドナー由来の T 細胞は造血幹細胞の生着及び宿主免疫再構築を促進しており、移植患者から日和見感染を予防し、GVM 効果による再発防止に寄与している。したがって、T 細胞除去ミスマッチ移植では、移植後早期に免疫系を再構築する手立てが必須である。

イタリアのモルメド社は、自殺遺伝子である HSV-TK 遺伝子をレトロウイルスベクターにより導入したドナー T リンパ球を調製し、これを T 細胞除去ミスマッチ移植後に Add-back することで、早期に免疫系を再構築する臨床試験を実施している。HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球には重篤な GVHD 発症時に GCV 製剤投与により当該細胞を抹消して沈静化する安全装置としての機能が付与されており、大量に Add-back することにより早期の免疫系再構築、感染症を含む治療関連死の発生率低下、及び GVM 効果による疾患再発阻止が期待できる。

【モルメド社の臨床試験概要】

現在、「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 療法」による第 I / II 相臨床試験 (TK007) を欧州 4 施設において実施している。第 47 回米国血液学会において発表された本試験の途中経過では、HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球の Add-back が、早期免疫系再構築を促進し、移植後の感染死を含む治療関連死を予防し、全体としての生存率を上げることが確認された。

【タカラバイオ株式会社の治験概要(予定)】

モルメド社から輸入した本臨床研究と同一のレトロウイルスベクターを用いた治験が、タカラバイオ(株)により計画されている。この治験では、同種造血幹細胞移植後に再発をきたした造血器悪性腫瘍患者を対象として、遺伝子導入 T リンパ球がドナーリンパ球輸注療法において投与される。タカラバイオ(株)は第 I 相試験を国立がんセンター中央病院で平成 20 年度に開始する予定である。