

表 11 移植 1 年後までの死亡例の原因 (Yamasaki S らの論文 29 の Table 5 を転載)

Table 5 Causes of death before 1 year post transplant

	Manipulation	
	No. (n=18)	CD34+ cell selection (n=32)
Relapse/progressive disease	2 (11%)	9 (28%)
Treatment-related problem	11 (61%)	17 (53%)
Infectious complication	5 (28%)	10 (31%)
Organ toxicity ^a	5 (28%)	5 (16%)
Acute GVHD + infectious complication	1 (5%)	2 (6%)

^aOrgan toxicity = pulmonary hemorrhage (n=2), VOD (n=2), TMA (n=2), interstitial pneumonia (n=2), intracerebral hemorrhage (n=1) and asphyxia due to oral hematoma (n=1).

②母子間免疫寛容の仮説に基づいたミスマッチ移植

両親から子へは 1 組の HLA ハプロタイプが受け継がれる。受け継がれなかった HLA ハプロタイプのうち、母親の HLA ハプロタイプ由来の非遺伝母親由来 HLA 抗原 (NIMA) に対して、免疫学的寛容が成立していることが提唱されている (30)。

本邦では、ドナー末梢血における母子間マイクロキメリズムの存在を免疫寛容の指標として、進行期の造血器腫瘍を対象に HLA 不一致血縁者から T 細胞除去を行わずに移植を行い、このようなドナー選択を行うことにより急性 GVHD の重症化を起こすことなく移植が可能であることが示された (31)。その後、2001 年から 2004 年まで厚生労働省の研究班で実施された調査研究では、NIMA の不一致例 (NIMA 不一致同胞間での移植及び子供から母親に対して実施される移植) では、父親由来 HLA 抗原 (IPA) の不一致例 (母親から子供への移植) と比較して、Grade III 以上の急性 GVHD の発症頻度が低い結果が報告されている (図 5) (32)。

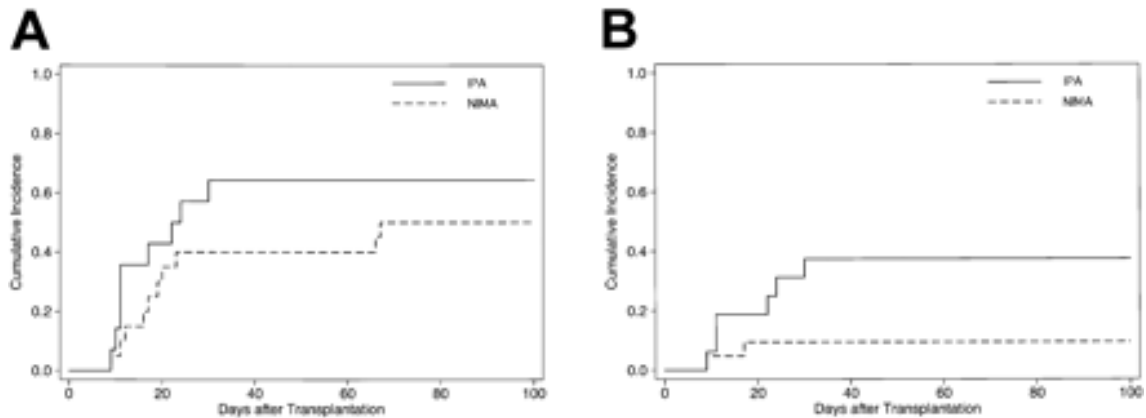


図5 T細胞非除去NIMA相補的造血幹細胞移植を受けた患者における急性GVHDの累積発生率(32)

NIMA相補的造血幹細胞移植を受けた評価可能34症例中の、GVH標的に従ったGradeII-IV(A)及びIII-IV(B)の急性GVHDの累積発生率。実線が母から子への移植(GVH標的;IPA)を示し、点線が子又はNIMA不一致同胞からの移植(GVH標的;NIMA)を示す。

③強力なGVHD予防法を用いたミスマッチ移植

HLA一致移植で用いられるメトトレキサート(MTX)とシクロスポリン(CYA)の組み合わせによるGVHD予防のみでは、HLA不一致移植の際のGVHDを抑制することは困難である。しかし、タクロリムス(FK506)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)などの免疫抑制剤が使用できるようになり、現在では強力なGVHD予防が可能になってきている。

FK506、MTX、メチルプレドニゾロン(mPSL)の3剤、又はMMFを加えた4剤によるGVHD予防により、HLA2、3座不一致血縁ドナーからのT細胞非除去移植が試みられ、無病長期生存が得られる症例がみられている(33,34)。

GVHDを強力に予防することでHLAのバリアを越えることは可能であることが示されたが、慢性GVHD、血栓性微小血管障害(TMA)、ウイルス感染症などの移植関連合併症の頻度が高いのが問題である。

④アレムツズマブ(Campath-1H)を用いたin vivoでのT細胞除去によるミスマッチ移植

Campath-1Hはリンパ球などの細胞表面に存在するCD52に対するモノクローナル抗体である。移植前に投与してホストのリンパ球を抑制することによって拒絶を予防し、移植後も2~3週間という長い体内半減期を有することからドナーのリンパ球を抑制してGVHD発症を抑制する効果を有することが知られている。

東京大学で行われたHLA不一致移植の臨床試験では、HLA2座不一致の5名、3座不一致の7名の合計12名のハイリスク又は進行期の造血器腫瘍患者に移植が行われた(35)。全例にドナー細胞の生着が得られ、好中球回復($> 500/\text{mm}^3$)、血小板回復($> 20,000/\text{mm}^3$)までの期間の中央値はそれぞれ17.5日(12~29日)と16日(12~27日)であった。GradeIII

以上の GVHD は 1 名だけに認められ、移植合併症による死亡は GVHD による 1 名（移植後 66 日）と、間質性肺炎による 1 名（197 日）であった。症例数と評価期間は少ないものの、拒絶や GVHD は抑制され、新たな HLA 2 座以上不一致の血縁者間移植と成り得ることが示唆された。

一方、Campath-1H 投与に関連する心毒性の報告がなされており、移植前処置に Campath-1H を使用することが同様に心毒性出現のリスクを高めることが報告されている (36)。

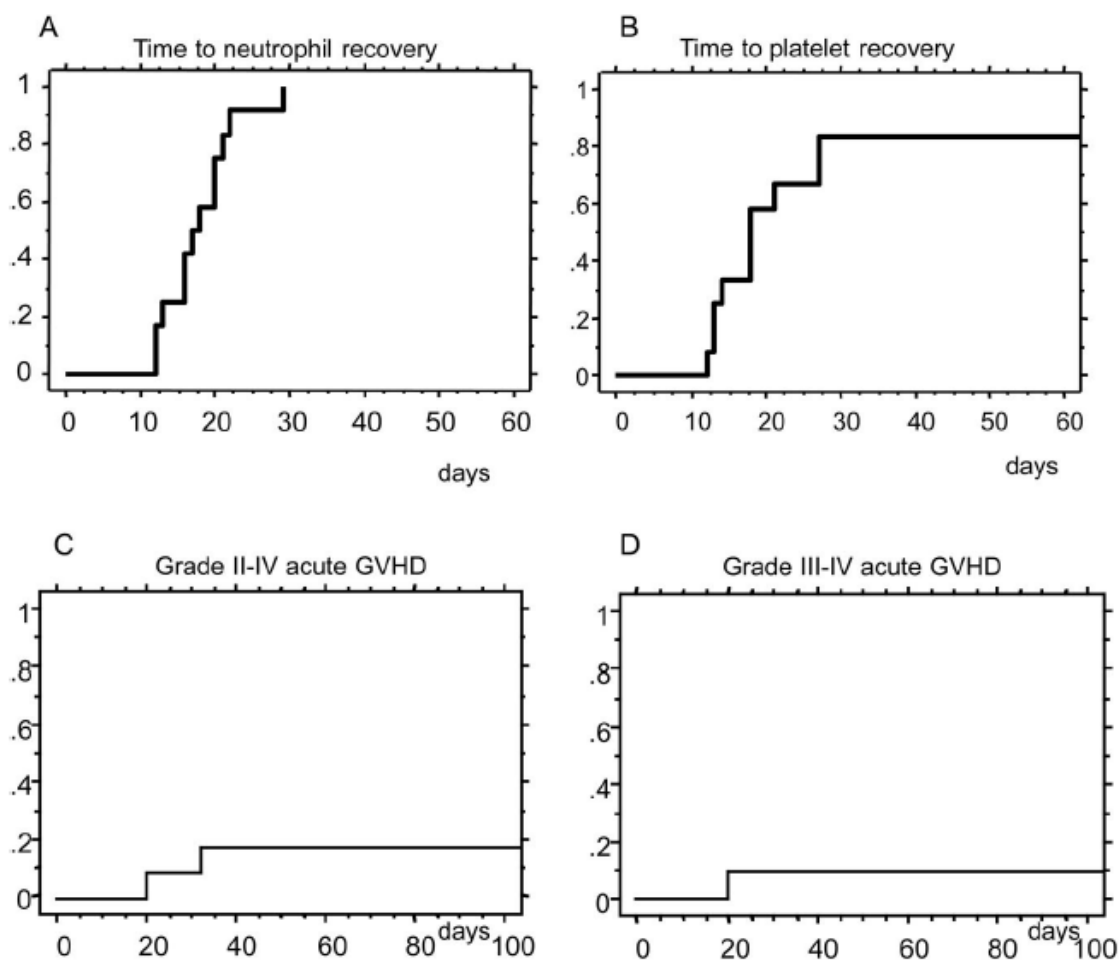


図 6 Campath-1H を使用した HLA 不一致移植の結果 (35)

移植後の好中球 (A) 及び血小板 (B) 回復までの日数、並びに Grade II-IV (C) 及び III-IV (D) の累積発生率を示す。

【T 細胞除去ミスマッチ移植における課題に対する対策】

ミスマッチ移植は、HLA 適合血縁ドナーが見つからない場合において、骨髄バンクを介した非血縁ドナーとの調整にかかる手間や時間及び臍帯血移植における種々の問題を回避する有望な移植法である。これまでに、種々の検討がなされ、治療成績の向上が報告されて

きているものの、未だ確立された治療法とは言い難い状況である。

ミスマッチ移植における、造血幹細胞の生着、拒絶阻止及び重篤な GVHD 発症回避という課題の解決策の一つとして、G-CSF により動員した末梢血幹細胞の大量移植と T 細胞の選択的除去を用いての実施が検討されてきた。しかしながら、特に再発高リスク患者においては、移植後の感染症を主要因とする移植関連死や造血器悪性腫瘍の再発が、依然、大きな課題として残されており、この解決なくしては確立した移植法になり得ない。すなわち、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、これにより移植患者から日和見感染を予防するとともに、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。

モルメド社⁴⁵（イタリア）は、自殺遺伝子である HSV-TK 遺伝子及び表面マーカーとしての Δ LNGFR 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追加輸注（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。これは、ドナー T リンパ球をそのまま Add-back した場合、重篤な急性 GVHD を発症するケースがあり（上記 Aversa F らの論文 22 に記載されている 1 例）、そのリスクを回避する為に Add-back 量をどうしても下げざるを得ず、その結果免疫系再構築への寄与が低下する。一方、抗 LNGFR 抗体で高度に純化した HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球を用いた場合、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機能が付与され、これらが安全装置となる。すなわち、HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球を大量に Add-back することにより早期に免疫系を再構築でき、感染症を含む治療関連死の発生率低下や GVM 効果による疾患再発阻止が期待できる。したがって、この手法により、高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、T 細胞除去ミスマッチ移植をより安全かつ有効なものとするのが可能と考えられる。

【モルメド社の臨床試験概要】

造血幹細胞移植後の付加的治療（add-back 療法）として用いられる HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球に対して、モルメド社は 2003 年に欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency: EMEA）からオーファンドラッグの指定を受けており、現在、高リスク造血器悪性腫瘍患者を対象とした「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。2005 年 12 月に開催された第 47 回米国血液学会における発表では、登録患者 29 例の内 17 例に遺伝子導入 T リンパ球（ 1×10^7 個/kg オーダー）が Add-back され、その 14 例（82%）に免疫系再構築を確認している。また、14 例中 6 例（43%）に Add-back 後の急性 GVHD が発症したが、その内の 5 例に GCV 製剤が投与され、いずれも GVHD 症状が完全に沈静化している。したがって、導入した HSV-TK 遺伝子は、意図したとおり、自殺機能をヒト体内で発揮していることが確認されている。また、登録症例は高リスク造血器悪性腫瘍患者にもかかわらず、Add-back を受けた 17 例中 7 例に再発が認められたに過ぎない。更に、免疫系再構築に至った 14 例では、その後の感染症エピソード及び治療関連死が有意に少なくなっており（免疫系再構築前が 87%に対して 13%）、特にサイトメガロウイルス（cytomegalovirus: CMV）感染による死亡例は、評価対象 16 例中わずか 1 例（6%）に留まり、Perruccio K らが発表したハプロタイプ一致 T 細胞除去造血幹細胞移植のみを実施したコントロール症例 33 例中の 9 例（27%）（37）に比し、有意に低下していると報告している。途中経過としての全体生存率は、移植後 800 日時点で 46%に上り、European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) が集計した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のみの場合に比し、有意に高い推移を示している（図 7）。

その後、臨床プロトコルの改訂により目標症例数が 30 症例に増加されており、2008 年 3 月時点で進行中である。2008 年 3 月～4 月に行なわれた欧州骨髄移植学会での発表及びモルメド社から入手した情報によると、2007 年 9 月時点で、51 例の症例登録が完了している。そのうち 27 例に遺伝子導入ドナー T リンパ球が Add-back され、22 例で免疫系再構築が達成された。

以上より、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。すなわち、HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球を大量に Add-back する手法は非常に有用で、T 細胞除去ミスマッチ移植を安全かつ有効に行える可能性が示唆されている。

【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