

造血幹細胞移植: その歴史と未来

(文責: 血液・腫瘍内科 進藤岳郎)

1980-90 年代にアメリカで確立された骨髄移植は現在末梢血幹細胞移植や臍帯血移植など、複数のバリエーションを有し、合わせて造血幹細胞移植と総称される。本法は難治性造血器腫瘍にも治癒をもたらす得る画期的治療法だが、合併症も多く、現在でもその適応には厳しい制限があり、不幸な転帰を取るケースは少なくない。

振り返れば本法は人類の「業」と「苦悩」から生み落とされ、多くの困難を珠玉の叡智で克服しつつ急速な進歩を遂げてきた。特に基礎免疫学とのクロストークがその確立に果たした役割は大きく、基礎と臨床の架け橋という意味で学ぶべきことは多い。

以下は造血幹細胞移植の歴史を振り返りつつ、筆者の多少の思い入れを含んだ雑文である。本法の適応は主に造血器悪性腫瘍だが、その概念と歴史は広く悪性腫瘍全般の診療のみならず、肝臓・肺・心臓・腎臓といった他の臓器移植、さらには iPS を始めとした細胞療法の推進においても大いに有用と考え、ここに共有する。

1. 萌芽

造血幹細胞移植の端緒は、第二次世界大戦中のアメリカにおけるマンハッタン計画である。原子爆弾の開発に取り組んでいた研究チームは、致死量の放射線照射を受けたマウスは骨髄不全により死亡するが、他のマウスの脾細胞や骨髄を輸注すると救命できることを見出した。さらに移植後の血球はドナー由来であることが示され、骨髄移植の理論的基盤となった。

余談になるが、筆者は被爆地広島で育った。2005 年の米国血液学会に参加した際、Rainer Storb が造血幹細胞移植の歴史を語った記念講演でこのエピソードを突きつけられ、不勉強を恥じると同時に衝撃を受けた。現在多くの難治性血液疾患患者を救っている造血幹細胞移植が、無差別大量殺戮の研究から生まれたという矛盾と、自分の中でどう折り合いを付けるか。そのことは今に至るまで、血液内科診療に携わる筆者にとって重いテーマであり続けている。

2. 試行錯誤と苦難の時代

前項の報告を受けて、1950 年代にはヒトにおける骨髄移植がしばしば試みられた。アメリカはニューヨーク州の Don Thomas らは、白血病患者に全身放射線照射と大量化学療法を行った後、健常人由来の骨髄を輸注するとドナー血球が生着することを報告した。しかし一卵性

双生児間の移植では白血病の再発を来し、逆にそれ以外の移植では致死的な移植片対宿主病(Graft-versus-Host Disease: GVHD)を来し、不幸な転帰を取った。この結果が具現化した課題、「GVHD と抗腫瘍免疫の制御と最適化」は現在もなお、造血幹細胞移植の大きなディレンマである。また現在サイエンスとして成熟した腫瘍免疫学の端緒となったことも、見逃せない事実である。

この他にも各国で多数骨髄移植が試みられたが、圧倒的に失敗例が多く、一般化するには至らなかった。1959 年にはユーゴスラビアにおける原子炉事故の被爆者に骨髄移植が施行され、一部の症例は救命されたが、現在では自己造血の回復によるのではないかと見られている。

今考えれば組織適合性という概念もなく、免疫抑制療法も確立されていなかった当時、理論だけが先行した骨髄移植には自ずと限界があった。結果その成績はとて実臨床に堪えるものではなく、近代骨髄移植の確立にはなお日を待たねばならなかった。

3. HLA の発見と免疫抑制剤の登場、そして骨髄移植の確立

フランスの軍医であった Jean Dausset は、チュニジア戦線の従軍中に輸血を担当し、組織適合性の概念を想起した。その後ヒトにおける組織適合性を規定する分子として HLA を発見し、臓器移植の進歩に貢献した。

またアメリカはボストンの外科医、Joseph Murray は化学療法剤 6-MP の作用にヒントを得て、腎臓移植において azathioprine が移植片の生着を担保することを見出し、腎移植を可能にした。

一方ニューヨーク州からシアトルに移った Don Thomas は、Rainer Storbらとともにイヌを用いた骨髄移植の基礎実験を重ねた。試行錯誤の末、ドナーとレシピエントの主要組織適合性抗原(MHC、ヒトでは HLA)を一致させることで骨髄の生着が得られること、また適切な免疫抑制剤の投与が重度の GVHD を抑制することを見出し、ここに初めて近代骨髄移植の完成をみた。

これらはいずれも、後にノーベル賞を受賞することになる偉大な発見である。各チームは地域的にも人材的にも独立した研究グループだが、この時代それぞれの研究が相互に良好な化学反応を生じていたことは容易に想像できる。改めて感じることは、他者の文献を評価する基礎医学的センスの大切さと、不可能を可能にする臨床医の執念である。Storb の話では、1960 年代に行った白血病患者 100 名への骨髄移植において、生存者は皆無であった。現場に立つ者として、それでもこだわりを持って研究を続け、偉業を成し遂げた先人の労苦に、ただただ頭が下がる。

4. ミニ移植、臍帯血移植、そして HLA 不適合移植

その後、開発は急速に進んだ。まず、健常人に G-CSF を投与すると末梢血中に造血幹細胞が出現することから、これをドナー骨髄に替えて用いる末梢血幹細胞移植療法が確立され、現在では骨髄移植と同等の評価を受け、本法でも骨髄バンクを介した非血縁移植に導入されるに至った。

前項で少しだけ触れたが、骨髄移植で白血病が治癒に至る機序として、抗腫瘍免疫 (Graft-versus-Leukemia/Tumor effects: GVL/GVT 効果) の存在が当初から想定されていたが、明確に定義されたことはなかった。シアトルの Storb らは骨髄移植の治療関連毒性を軽減し、GVL/GVT 効果を最大限発揮する方法の開発に取り組み、全身放射線照射や化学療法の負担を軽減した「ミニ移植」を確立した。これにより造血幹細胞移植の適応年齢はそれまでの 50 歳から 65-70 歳まで引き上げられた。白血病の年齢中央値が 60 歳代であることからこのことのインパクトは絶大で、その適応は一挙に広がった。

さらに分娩時に得られる臍帯血には多くの造血幹細胞が含まれるため、現在は臍帯血も移植ソースとして用いられる。この移植では HLA の不適合が比較的許容されるのが大きな特徴で、実質ほとんどの患者で適格な臍帯血を確保できる。当初その適応は小児患者に限定されていたが、現在では成人患者でも多く行われ、良好な成績が報告されるようになってきた。

近年では、主に臨床研究として HLA 半合致移植療法が施行されるようになり、ドナー選択の幅がさらに広がった。適応症例の選択や安全な前処置・免疫抑制療法については未確立な部分が多いが、親子間やいとこ間での移植が許容されるなら、患者にとっては選択の幅が大きく広がり、至適時期での移植も可能となるため、今後の研究と報告が期待される。

5. 終わりに

Don Thomas と Rainer Storb が最終的に近代骨髄移植を開発したのは、米国・シアトルのフレッドハッチンソン癌研究センターにおいてである。筆者は、2009 年から 1 年半にわたって本施設で HLA の基礎免疫学研究に携わったが、そこで見聞きした骨髄移植の歴史は今も強く心に刻まれている。骨髄移植とは、MD、PhD とテクニシャン、臨床と基礎、さらには患者から、様々な動機付けで関わるメンバーとスタッフがいて、それぞれが自分の仕事を高いレベルで全うすることで完結した「偉業」である。途中いくつかの仮説が挙がっては捨てられ、横道に逸れることもあり、その中で意外なところから光が見えることがあって、今に至っている。その歴史はサイエンスそのものとも言えるが、膨大な数のスタッフを廣大高所から統括した数人の MD の慧眼には、今でも感嘆の念を禁じ得ない。

その後いくつかの施設を移りながら、造血幹細胞移植の実践に関わってきたが、開発はまだ道半ばであることも、厳然とした事実である。特に GVHD と GVL/GVT の至適制御に代表される免疫抑制療法の最適化や適切な移植ドナーの選定、予後因子の確定など、造血幹細胞

移植の最適化に関しては、まだまだ多くの課題が残っている。ただこれまでがそうであったように、国を超え地域をまたぎ、臨床と基礎の多様なクロストークがきっとこれらを解決すると信じている。現場に立ちながら基礎研究にも携わる身として、偉大な先人たちの背中を常に見つめつつ、今も苦しむ多くの患者に笑顔を届けたいと思っている。