

間葉系幹細胞を用いた難治性急性 GVHD の治療

(文責:神鋼病院 血液内科 吉岡聡、京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 三浦康生)

分子標的薬の開発により、造血器腫瘍の予後はこの 20 年間に著しく改善した。しかし、再発・難治例に対しては造血幹細胞移植が唯一治療の期待できる治療法であることに変わりはない。造血幹細胞移植には、移植片対宿主病(GVHD)の制御という大きな壁がある。緩和的前処置導入による高齢者・臓器障害患者への対象拡大、HLA 不適合移植の増加により、治療に難渋する GVHD に遭遇することが増えている。ステロイド抵抗性急性 GVHD に対する二次治療は確立されておらず、現在も予後は極めて不良である。近年、難治性 GVHD に対する間葉系幹細胞輸注の有効性が相次いで報告された。すでに骨髄間葉系幹細胞が細胞性医薬品として開発され、カナダ・ニュージーランドでは小児ステロイド抵抗性急性 GVHD 治療薬として承認されている。本邦でも 2014 年 9 月 JCR ファーマ社は間葉系幹細胞を利用した細胞性医薬品の製造販売承認の申請をおこなった。承認されれば、本邦初の細胞性医薬品となる。本稿では間葉系幹細胞を用いた急性 GVHD 治療について紹介する。

間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cell; MSC)は Friedenstein らにより線維芽細胞様の前駆骨細胞への分化能を持つ細胞として見出され¹、1999 年に Pittinger らにより成人ヒト骨髄にも存在することを示された²。MSC は、脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞への分化能を有し、CD73/CD90/CD105 陽性かつ CD45/CD34/CD19/HLA-DR 陰性の細胞と定義されている³。これまでに、多分化能だけでなく、造血支持能、免疫調節機能を有することが明らかになり^{4,5}、これらの特性を応用した臨床試験が数多く試みられている⁶。難治性急性 GVHD に対する治療効果は MSC の持つ免疫調節機能によって発揮される。MSC という呼称は Caplan らによって提唱されたが、治療に用いられる細胞はヘテロな集団であり幹細胞という名称には議論の余地がある。現在では間葉系間質細胞(Mesenchymal Stromal Cell)と呼ばれることも多くなっている。

2004 年に Le Blanc らは、非血縁ドナーから造血幹細胞移植を受けた急性リンパ性白血病の 9 歳男児に発症した難治性急性 GVHD に対し、HLA 半合致の母親から樹立した骨髄 MSC を輸注し、迅速で劇的な治療効果を得たことを報告した⁷。患児は全身の皮疹に加え、1 日に 1000 mL を超える下痢、総ビリルビン値 15mg/dL を超える肝障害を生じ、ステロイドや複数の二次治療薬にも全く反応がみられなかったにもかかわらず、MSC 輸注後 1 週間以内に劇的な改善がみられたのである。続いて Le Blanc らは 55 例のステロイド抵抗性重症急性 GVHD に対する MSC 治療の多施設共同 Phase II study の結果を報告した⁸。使用された MSC の大部分は third party の HLA 不適合ドナー由来であったが 30 例に完全寛解、9 例に症状の改善を認めた。27 例が 1 回の MSC 投与で完全寛解が得られており、寛解到達までの期間の中央値は 18 日(3-63 日)であった。輸注細胞数やドナーの違いによる治療効果の差は認められていない。最終的に 8 例で免疫抑制剤の中止に至った。完全寛解例の 2 年生存率は 52%と、一般的な難治性 GVHD の 2 年生存率の約 10%を大きく上回った。この結果を受けて、米国 Osiris 社(現在は豪州 Mesoblast 社に権利移譲)が骨髄 MSC 治療薬 Prochymal[®](本邦では JR-031)を開発し、海外・国内での多施設共同試験に

て有効性が報告されている^{9, 10}。前者は小児 75 例に対し有効率 61.3%、後者は小児・成人を含む 25 例に対し有効率 60%と、これまでの報告と同等の結果であった。MSC を利用したステロイド抵抗性急性 GVHD 治療に関する現在までの多くの報告を総合すると、消化管 GVHD および小児例において反応率が良好であることがコンセンサスとなりつつある。一方、MSC 治療により過度な免疫抑制状態が引き起こされ、感染症、特に侵襲性真菌症やウイルス感染症の発症に注意が必要であろう¹¹。

Prochymal[®]は投与スケジュールが細胞数 2×10^6 /kg/回を週 2 回 \times 4 週(計 8 回)投与を基本としている。細胞性医薬品として開発するには MSC の大量生産が必要であり、培養増幅を繰り返すことによる劣化や不均一性をもたらしている可能性がある。個別に樹立した MSC を利用した報告では細胞数にばらつきはあるものの初回投与で迅速な効果を得られている。つまり、MSC の投与スケジュール(細胞数・投与回数)や培養方法(継代回数)に検討の余地がある。また、MSC の細胞ソースを如何に確保するかという問題もある。特に本邦では細胞性医薬品製造のために健常人の骨髄を使用することは倫理的・社会的に困難と考えられる。少数例であるが、さい帯組織¹²、胎盤¹³、脂肪組織¹⁴由来 MSC の使用報告もあるが、骨髄 MSC の代替となるかは今後の検討が必要である。我々の研究室では、容量もしくは細胞数が少なく、さい帯血バンクの調整基準に満たないさい帯血を用いて MSC の樹立を試みている¹⁵。さい帯血からの MSC 分離は細胞調製が簡便であるという利点がある。また、さい帯血の採取は提供者に対する身体的負担がないだけでなく、採取システムが完備されていることが有利である。臍帯血移植のソースとしてさい帯血バンクの調整基準に適合するさい帯血ユニットは約 1 割であり、約 9 割のユニットが破棄されている¹⁶。これらを有効利用することが本邦での MSC 確保の一助になると期待している。

造血幹細胞移植は死を目前とした白血病患者を対象に始められ、遅れて治療効果のメカニズムが明らかになった。そして、移植前処置法、GVHD 予防法や支持療法の発展によって洗練され、より安全におこなわれるようになった。MSC を用いた細胞治療も多くの改善を経て難治性 GVHD の治療法の一つとして確立されていくことが期待される。

参考文献

1. Transplantation 1968; 6: 230-246.
2. Science 1999; 284: 143-147.
3. Cytotherapy 2006; 8: 315-317.
4. 臨床血液 2013;54: 431-435.
5. Stem Cells 2014; 32:730-740.
6. Cell Stem Cell 2010; 7: 431-432.
7. Lancet 2004; 363: 1439-1441.
8. Lancet 2008; 371: 1579-1586.
9. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 229-235.
10. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 O29-3
11. Int J Hematol 2012; 96: 822-824.

12. Transplantation 2011; 91: 1412-16.

13. Stem Cells 2013; 31: 592-601.

14. Transplant Proc 2007; 39: 3358-62.

15. 第 76 回日本血液学会学術集会 PS-2-5

16. 日本赤十字社近畿さい帯血バンク

http://www.kk.bbc.jrc.or.jp/saitai_kinki/saitai_kinkisaitai.files/141130_saisyuhozon.pdf