



急性移植片対宿主病 (GVHD) の病態生理

～腸管における組織傷害の機序と腸内細菌叢の役割～

監修 橋本 大吾 先生 北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室 准教授

HEMATOCAPSULEでは、『血液内科医が知っておきたい最近の話題』をコンパクトに紹介します。近年、移植成績と腸内細菌叢の多様性との関連が議論されています。今回は、移植片対宿主病 (GVHD) と腸内細菌叢の関わりについて、北海道大学大学院の橋本大吾先生に解説いただきました。

SUMMARY

- 急性GVHDはレシピエント由来のアロ抗原をドナー由来T細胞が認識して活性化し組織傷害をもたらすことにより発症する。
- 腸管は急性GVHDの主要標的臓器であり、同種造血幹細胞移植後に腸幹細胞、パネト細胞、大腸杯細胞などが傷害され、組織修復機転の障害、抗菌ペプチド分泌不全による腸内細菌叢の異常、腸管のバリア機能の破綻などが生じ、さらなるGVHDの増悪につながると考えられる。
- 近年、腸内細菌叢の多様性低下がGVHDの発症や移植後の死亡に関連し、予後不良因子となることが示されている。腸内細菌叢の変化 (dysbiosis) の軽減が移植成績の向上につながる可能性がある。

1. はじめに

同種造血幹細胞移植は造血器腫瘍に対する根治的治療法であるが、その合併症として感染症や移植片対宿主病 (GVHD) が問題となる。同種造血幹細胞移植の成功のためには、免疫抑制薬によりGVHDの予防・治療を行い、免疫寛容を成立させることが必要である。しかしながら、過度の免疫抑制は腫瘍の再発や感染症の発症につながることから、GVHDに対する新たな予防・治療戦略が求められている。近年、免疫寛容とは独立した概念である組織寛容 (tissue tolerance) の概念が提唱されており¹、組織固有の恒常性維持機構と組織寛容が同種造血幹細胞移植後に損なわれ、GVHDの増悪や治療抵抗性をもたらしていることが明らかになりつつある。組織寛容を促進する機序についてはいまだ不明な点が多いものの、腸管には腸幹細胞からの上皮再生などの組織修復機構や、腸内細菌叢を保つ微小環境、物理的・化学的なバリア機構などが存在している。これらの機構は移植前処置あるいはGVHDによってダメージを受ける一方、マウスモデルでの実験では、腸幹細胞やパネト細胞、杯細胞などに対する成長

因子を投与することによりGVHDを抑制しうることを示されている。

2. 急性GVHDの病態生理

急性GVHDはレシピエント由来のアロ抗原をドナー由来T細胞が認識して活性化し組織傷害をもたらすことにより発症するが、Ferarraらはそのプロセスについて、以下のような3段階モデルを提唱している²。すなわち、①抗原提示細胞 (APC) の活性化、②ドナーT細胞の活性化、そして③炎症性サイトカインの産生と組織傷害の3段階である。①では、前処置において使用される化学療法や放射線照射により組織傷害が生じ、腸管粘膜や皮膚のバリア機能の障害により、細菌やその構成成分 (病原体関連認識分子パターン: PAMPs) が侵入し、また、傷害を受けた細胞からはさまざまなダメージ関連分子パターン (DAMPs) が放出される。PAMPsやDAMPsなどのdanger signalは、貪食系細胞などのレセプターを介して自然免疫系を活性化させ、腫瘍壊死因子 (TNF) - α やインターロイキン (IL)-1 β などを産生して組織傷害を増幅させる。また、ケモカインの発現を

通じて炎症細胞の浸潤を促進し、APCの活性化を促進する。②では、レシピエントのAPCの主要組織適合性抗原 (MHC) に提示されたレシピエント由来のアロ抗原をドナー由来T細胞が認識して活性化し増殖する。活性化したT細胞はインターフェロン (IFN) - γ な

どの炎症性サイトカインを産生し、自然免疫系をさらに活性化させる。③では、活性化T細胞や自然免疫系から産生された炎症性サイトカインや細胞傷害性T細胞による組織傷害が生じて急性GVHDが発症する³。

図1に腸管の急性GVHDにおける組織傷害について

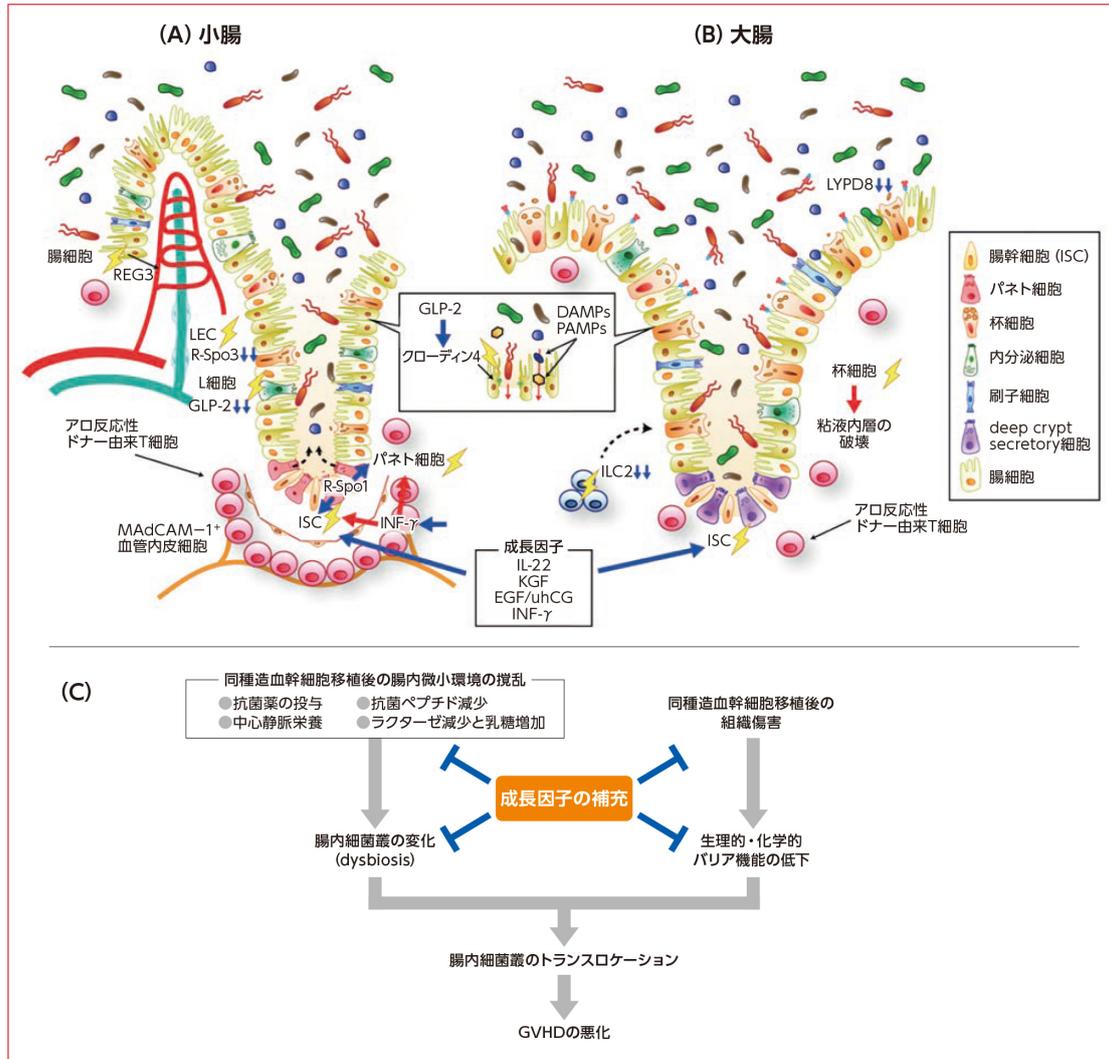


図1 腸管急性GVHDにおける組織傷害

- (A) : 小腸では、同種造血幹細胞移植後早期に活性化されたドナーT細胞が血管内皮に発現するMAAdCAM-1依存性に腸管の陰窩底部に遊走し、腸幹細胞を傷害して腸管上皮細胞の再生を妨げる。パネト細胞の傷害は抗菌ペプチドの産生減少及び腸幹細胞ニッチとしての機能喪失を惹起する。INF- γ はGVHDにおける腸幹細胞及びパネト細胞の傷害に重要な役割を果たしている。さらに、GVHDによるリンパ管内皮細胞 (LEC)、ILC3及びL細胞の減少に伴い、R-Spo3、IL-22及びGLP-2などの腸幹細胞成長因子の産生が低下する。また、GVHDではクロロゲン酸などのタイトジャンクション分子が減少して腸管上皮のバリア機能の障害をもたらす。
- (B) : 大腸では、GVHDにおける杯細胞の傷害により腸粘膜の化学的・物理的バリア機能が破壊される。ILC2は杯細胞成長因子を産生するが、ILC2が移植前処置における放射線照射や化学療法によって著明に減少することで杯細胞の再生が阻害されている可能性がある。杯細胞の傷害によって粘液層が破壊されると、LYPD8などの抗菌ペプチドを高濃度で保持できなくなり、細菌の粘膜内への侵入を招く。
- (C) : 同種造血幹細胞移植後の抗生薬の使用ないし中心静脈栄養による抗菌ペプチドの産生減少、乳糖吸収障害は腸内細菌叢の変化 (dysbiosis) をもたらす。このようなdysbiosisではエンテロコッカスが増殖し優位になることが多い。Dysbiosisと腸粘膜バリア機能の破壊は腸内細菌叢のトランスロケーションを促し、さらにGVHDを悪化させる。腸幹細胞やパネト細胞及び杯細胞に対する成長因子の補充によりGVHDを軽減できる可能性がある。

REG: regenerating islet-derived protein, GLP-2: glucagon-like peptide 2, KGF: keratinocyte growth factor, LEC: lymphatic endothelial cell, ISC: intestinal stem cell, EGF: epidermal growth factor, uhCG: urinary-derived human chorionic gonadotropin
文献4より引用。

てまとめた⁴。腸管は急性GVHDの主要な標的臓器であり、腸管GVHDの発症は全身のGVHDの増悪をもたらすこともあり、しばしば致死性的である。腸管では同種移植後に腸幹細胞、パネト細胞、大腸杯細胞などが傷害され、組織修復機転の障害や抗菌ペプチド分泌不全による腸内細菌叢の異常、腸管のバリア機能の破綻などが生じ、さらなるGVHDの増悪につながるものと考えられる。

マウスの同種骨髄移植モデルにおいて、移植後のドナーT細胞は移植後4日目に陰窩底部に遊走しており、これは血管内皮に発現するMadCAM-1とT細胞表面上に発現する $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンとの相互作用によることが示されており⁵、T細胞は腸幹細胞を主な標的としていることが示唆されている。また、腸管オルガノイドやマウスモデルでの検討により、T細胞が産生するIFN- γ によって腸幹細胞を傷害する機序の存在が明らかとなっている^{6,7}。

腸幹細胞の生存や分化を支持する微小環境の変化も、GVHD後の腸幹細胞の減少に関与していると考えられる。例えば、IL-22は自然リンパ球type3 (ILC3)により産生される腸幹細胞の増殖因子であるが、マウスモデルではGVHDによりILC3が減少しIL-22の産生量は低下する⁸。また、われわれは腸管におけるリンパ管内皮細胞が腸幹細胞の成長因子であるR-Spondin 3 (R-Spo3)を産生することを見出したが、GVHDではリンパ管内皮細胞が減少し、それに伴ってR-Spo3の産生量も減少する⁹。

大腸では、粘膜上皮細胞の一種である杯細胞がムチンを産生し、高濃度の抗菌物質を含有して無菌状態を保つ内層と、常在細菌叢の住環境を提供する外層との2層の粘液構造によって病原性細菌の腸上皮下への侵入を防いでいる。われわれはマウスモデルでの検討において、杯細胞は抗菌分子LYPD8依存性にGVHDを抑制すること、腸管GVHDでは特異的に杯細胞が減少すること、杯細胞の増殖因子であるIL-25を投与することによりGVHDが抑制されることを報告した¹⁰。GVHDでは杯細胞の再生が阻害されるが、IL-25を投与することで移植後に杯細胞が保たれ、粘液層が維持されてGVHDが軽減されたものと考えられる。IL-25は腸管の刷子細胞 (tuft細胞) から産生され、ILC2を刺激しIL-4やIL-13の産生を促進し、杯細胞の分化・成熟を促す。ILC2は移植前処置における放射線照射や化学療法によって減少する¹¹。

腸管内分泌細胞の一種であるL細胞から産生されるグルカゴン様ペプチド2 (GLP-2)は腸上皮細胞の成長因子として知られる。GLP-2は腸幹細胞やパネト細胞の再生を促し、またクロロゲン4などのタイトジャンクション分子の発現を促すことで腸管のバリア機能維持に関与しているが、マウスモデルではGVHDにより腸管内のGLP-2量が低下する¹²。

3. GVHDと腸内細菌叢の役割

腸内細菌叢は10~100兆個もの細菌から構成される。近年、腸内細菌叢が宿主の免疫系と相互作用を有し、生体の恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかにされてきた¹³。腸内細菌叢の異常 (dysbiosis)と移植成績との関連は以前から指摘されていた。GVHDによる腸管内の微小環境の変化や、移植時の抗菌薬の投与により、一部の細菌が消失したり、通常は少量しか存在しない細菌が増殖し優位になったりして、腸内細菌叢の多様性が低下する¹⁴。日独米の3か国の施設による共同研究では、生着時の腸内細菌叢の多様性の低下はGVHDの発症や移植後の死亡に関連しており、予後不良因子となることが示されている (図2)¹⁵。パネト細胞は α -defensinなどの抗菌ペプチドを分泌

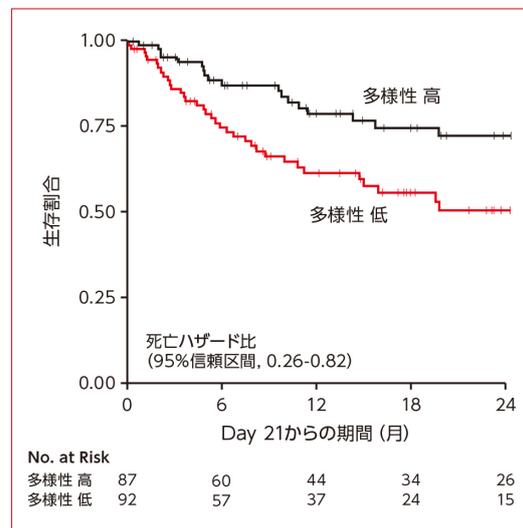


図2 腸内細菌叢の多様性と移植後生存期間との相関

日独米の3か国において同種造血幹細胞移植が行われた症例の腸内細菌叢を解析し、多様性の高い群と低い群の2群に分けて全生存期間を層別解析した。死亡ハザード比についてはCox比例ハザードモデルを用いた。

文献15より引用。

Peled JU, et al: N Engl J Med 382(9): 822-834, 2020
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

するが、GVHDによってパネト細胞が傷害されると α -defensin の産生が低下し dysbiosis がもたらされる¹⁶。また、パネト細胞の減少は腸管GVHDの重症度と相関することが報告されている¹⁷。われわれの検討では、R-Spondin 1 (R-Spo1) はマウスにおいて腸幹細胞からのパネト細胞の分化を促進し、 α -defensin の産生を増加させ、dysbiosis を軽減し、GVHD 自体も改善することが示された¹⁸。移植患者やマウスの腸内細菌叢の検討では、エンテロコッカスが増殖し優位になる現象 (enterococcus domination) がしばしばみられる。この enterococcus domination は移植後の敗血症の発症やGVHD発症に関連があることが示されている。エンテロコッカスは乳糖に依存する菌であるが、腸管内の乳糖の分解・吸収にかかわるラクターゼの産生はGVHDによって著明に減少する。このため、乳糖の吸収障害が生じて腸管内の乳糖が増加しエンテロコッカスの増殖が生じる¹⁹。乳糖制限食や乳糖不耐症によって移植成績が影響を受ける可能性があり、今後の検討が待たれる。

腸内細菌叢による代謝産物は組織の恒常性維持に関与しているが、代謝産物のなかでもクロストリジウム属などの嫌気性菌により産生される酪酸は、制御性T細胞の分化を促進し過剰な免疫応答を緩和することが報告されている²⁰。また、酪酸は腸上皮の再生にも関与しており、GVHDにより酪酸を産生するクロストリジウム属やブラウティア属が減少することで組織の修復能は低下する²¹。

4. おわりに

造血器腫瘍の根治的治療法である同種造血幹細胞移植の成功においてGVHDの予防・治療と感染症の予防はきわめて重要な課題であり、免疫抑制を強めることなく組織寛容を促進するアプローチの研究・開発が求められている。また、腸内細菌叢の変化をコントロールすることが可能になれば、腸内細菌叢の代謝産物による組織寛容を促進し、腸管からの感染性微生物の侵入を阻止しGVHDを予防することも可能になると考えられる。今後もGVHDの予防・治療法開発に向けた研究をさらに進展させていくことが望まれる。

文献

1. Wu SR, Reddy P. Blood 2017; 129: 1747-1752.
2. Ferrara JL, et al. Lancet 2009; 373: 1550-1561.
3. 橋本大吾. 炎症と免疫 2021; 29: 137-142.
4. Ara T, Hashimoto D. Front Immunol 2021; 12: 713631.
5. Fu YY, et al. Immunity 2019; 51: 90-103.
6. Eriguchi Y, et al. JCI Insight 2018; 3: e121886.
7. Takashima S, et al. Sci Immunol 2019; 4: eaay8556.
8. Hanash AM, et al. Immunity 2012; 37: 229-350.
9. Ogasawara R, et al. Sci Rep 2018; 8: 10719.
10. Ara T, et al. Sci Transl Med 2020; 12: eaaw0720.
11. Bruce DW, et al. J Clin Invest 2017; 127: 1813-1825.
12. Norona J, et al. Blood 2020; 136: 1442-1455.
13. Belkaid Y, Hand TW. Cell 2014; 157: 121-141.
14. Jenq RR, et al. J Exp Med 2012; 209: 903-911.
15. Peled JU, et al. New Engl J Med 2020; 382: 822-834.
16. Eriguchi Y, et al. Blood 2012; 120: 223-231.
17. Levine JE, et al. Blood 2013; 122: 1505-1509.
18. Hayase E, et al. J Exp Med 2017; 214: 3507-3518.
19. Stein-Thoeringer CK, et al. Science 2019; 366: 1143-1149.
20. Furusawa Y, et al. Nature 2013; 504: 446-450.
21. Mathewson ND, et al. Nat Immunol 2016; 17: 505-513.

GVHD: graft-versus-host disease, PAMPs: pathogen-associated molecular patterns, DAMPs: damage-associated molecular patterns, TNF: tumor necrosis factor, APC: antigen-presenting cells, MHC: major histocompatibility complex, ILC: innate lymphoid cell, MAdCAM-1: mucosal addressin cell adhesion molecule-1, GLP-2: glucagon-like peptide 2



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_gvhd