

01_□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□

Image



HEMATO CAPSULE
presented by Novartis

特別企画

Interview

豊嶋 崇徳 先生

北海道大学大学院医学研究院 血液内科学教室 教授
日本造血・免疫細胞療法学会 理事長

「イノベーションの源流」

血液疾患の診療の常識を変える、エポックメイキングなエビデンスはどのように生み出されたのか。今回、北海道大学の豊嶋崇徳先生に、HLA半合致移植をはじめとする近年の臨床研究の成果の背景や、研究を推進する原動力についてお話をうかがいました。（インタビュー：2022年4月21日）

PTCY法による HLA半合致移植の理論的根拠は、 30年前の日本の基礎研究にあった

2000年代、米国ジョーンズホプキンス大学のLuznik先生、Fuchs先生らのグループは、移植後シクロホスファミド（posttransplant cyclophosphamide: PTCY）を用いたHLA半合致移植を行い、その成績を報告しました¹。日本においては、主に全国多施設共同試験（Haplo13試験）の成績²に基づき、2019年にはPTCY法によるHLA半合致移植が承認されました。2020年度の全国調査では、HLA半合致移植の件数はHLA適合移植の件数に迫っています³。

少子高齢化によるドナーの不足を背景に、PTCY法によるHLA半合致移植は急速に普及しつつありますが、その理論的根拠が、実は日本の基礎研究にあったことはあまり知られていないかもしれません。1980年代から90年代にかけ、九州大学免疫学教室の野本亀久雄教授、姫野國祐先生、江藤正俊先生、そして眞弓久則先生らは、臓器移植や造血幹細胞移植の免疫寛容を導入するための研究を行っていました。この一連の研究を通じて、眞弓先生らは移植後早期に大量CYを投与

することにより、高率に免疫寛容を誘導できることを見出したのです⁴。CYは抗原刺激を受けて分裂するT細胞を選択的に傷害する一方で、静止期にあるその他のT細胞は温存されることから、抗原特異的な免疫寛容が成立するというものです（図1）⁵。Fuchs先生らの研究

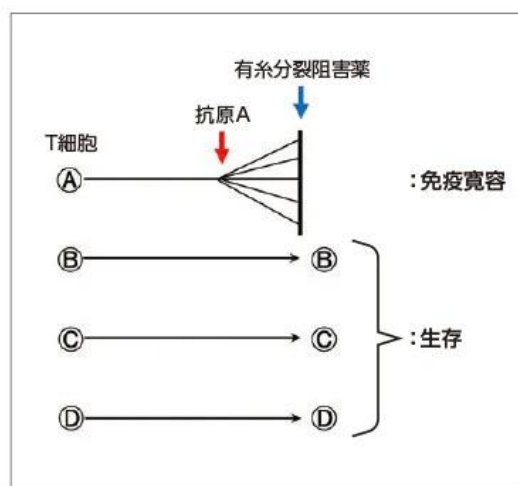


図1 移植後大量シクロホスファミド(PTCY)法のコンセプト

抗原特異的なT細胞④は細胞分裂を阻害する薬剤によって死滅するが、その他のT細胞⑤⑥⑦は生存し、抗原特異的な免疫寛容が成立する。
文献5より引用（一部改変）。

はこの理論を臨床応用したもので、移植後に意図的に免疫抑制剤を投与せず、アロ応答性T細胞の増殖を許容し、これをCYによって一気に殺細胞するという考え方に基づいています。当時、九州大学第一内科に所属していた私は、免疫学教室の同級生から研究の内容を聞いていましたが、血液内科の臨床ではカルシニューリン阻害薬などの免疫抑制剤が使用されており、抗がん剤であるCYを大量投与する方法が臨床応用されるなど、想像もしていませんでした。

PTCY法の基礎研究に携わった眞弓先生（現：眞弓循環器科クリニック）は心臓外科医であり、臨床では多くの心臓疾患の患者さんに向き合ってこられた方です。Fuchs先生らは、眞弓先生がさいたま市で開業されていることを知って、2017年にはジョンスホプキンス大学での講演に招請しました。PTCY法のコンセプトを編み出した眞弓先生は、そのコンセプトを臨床で証明したFuchs先生にとってヒーローなのです。眞弓先生は「心臓手術では一人ひとりの患者さんを救うことができるが、造血幹細胞移植で数多くの患者さんが救われる可能性がある。自分の研究がその治療法開発に貢献したことは本当にうれしい」と感激されていました。PTCY法は世界の造血幹細胞移植の風景を一変させた治療法ですが、その源流には30年前の日本の基礎研究があったのです。これは、日本の基礎研究から臨床へのトランスレーションとして最大級の国際貢献であるといえるでしょう。

ところで、PTCYはアロ抗原に反応するT細胞を特異的に傷害しますが、抗がん剤であるCYによって造血幹細胞が死滅することはないのでしょうか。この点については、小松則夫先生が興味深い報告を1987年に行っています。これは、CYが造血幹細胞の増殖に与える影響を*in vitro*で検討し、CY添加後も幹細胞のコロニー形成能が維持されることを示したものです⁶。振り返ってみれば、この研究はPTCYの作用機序を考えるうえで重要な意義を持っていますが、小松先生ご自身も長らくその点には気づいておられなかったそうです。

HLA半合致移植の臨床研究を 推し進めた日本の血液内科医の団結力

いま日本では少子高齢化が進み、HLA適合同胞ドナーの確保ばかりでなく、骨髄バンクを介したHLA適合非血縁者ドナーの検索も容易ではなくなりつつあり

ます。2012年、私は北大への赴任に際してこの課題に取り組むことを決意しました。私たちはこの年、難治性白血病患者に対しPTCY法による父親からのHLA半合致移植を実施しました。移植後3日目と4日目の造血はゼロの状態でしたが、CYを大量投与したのです。この患者さんはそれまでにHLA適合非血縁者ドナーからの移植、臍帯血移植を受けても再発を繰り返していましたが、HLA半合致移植から10年近くを経た現在、白血病は治癒したと考えられます。PTCY法によるHLA半合致移植については、海外での成績が報告されていたとはいえ、日本人での経験はほぼ皆無でした。私自身は1990年代に北九州市立医療センターでEBV関連白血病の小児患者に対して父親からのHLA半合致移植を行った経験⁷がありましたが、移植後に免疫抑制剤をあえて投与せず、大量のCYを投与するという治療法にはやはり勇気が必要でした。

その後多施設でPTCY法を検討したHaplo13試験²の症例登録が異例のスピードで進行したことに、私は当時とても驚きました。日本中の血液内科医の先生方が一丸となって研究を進めてくださったことに本当に感謝しています。その背景には、このままではドナー不足により造血幹細胞移植が続けられなくなってしまうという危機感が多くの先生方に共有されていたということがあると思います。

この血液内科医の団結力は、2020年の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックにあって、非常に大きな意味を持つことになりました。このパンデミック下では、世界的にドナー登録や移植件数が減少しましたが、2019年にHLA半合致移植が承認された日本では、2020年も移植件数が減ることはありませんでした。いわば間一髪で多くの患者さんの命が救われたのです。

現在、北大血液内科では多くの臨床研究が進んでいます。この中には、低用量抗胸腺細胞グロブリン（ATG）を用いた末梢血幹細胞移植（PBSCT）における移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）予防法の研究（JSCT-ATG15試験⁸）など、全国の先生方にご協力をいただいているものもあります。PBSCTは骨髄移植に比べ無GVHD/再発生存率（GVHD/relapse-free survival: GRFS）が低いことが報告されており⁹、慢性GVHDを抑制してQOLを向上させることが課題となっています。欧州ではこの課題に早くから取り組み、ATGによる慢性GVHD予防効果が報告されていましたが¹⁰、高用量のATGでは過度の免疫抑制を生じることが経験

的に知られており、日本人におけるATGの至適投与量を検討することが求められています。私はかつて、原田実根先生の指導のもとで末梢血幹細胞の動員や採取法を研究したこともあり¹¹、PBSCTが全国に一気に広がるのをこの目で見てきました。PBSCTを推進してきた者の一人として、その治療成績を向上させることは自分の責務であると考えています。

HLA半合致移植の実現により、造血幹細胞移植を必要とするほとんどの患者さんがドナーを得ることが可能になったわけですが、ドナーソースの多様化が非常時に恩恵をもたらした例は他にもあり、それが東日本大震災時の臍帯血移植です。既に移植前処置を終えていた多くの患者さんに臍帯血移植が行われ、危機を乗り切ったのは記憶に新しいところです。

臍帯血移植といえば、その実現のもとになったのが米国留学中の日本人による発見であったことにも触れておきたいと思います。のちに京都大学iPS細胞研究所の副所長を務められた中畑龍俊先生らは、留学中にヒト臍帯血中に造血幹細胞が存在することを発見し、1982年にその結果を報告しました¹²。これも日本人の研究が今日の臨床につながった好例といえます。

常識を疑え！

— 答えは患者さんの中にある

かつて米国のThomas先生らは造血幹細胞移植の方法を確立し¹³、1990年にはその功績によりノーベル医学・生理学賞を受賞しました。Thomas先生らの方法では、①HLA適合、②骨髄破壊的前処置、③免疫抑制剤によるGVHD予防、④無菌室による感染予防、の4つが移植成功の条件でした。しかし現在、HLA半合致移植をはじめとして、造血幹細胞移植にはパラダイムシフトがもたらされています(表1)¹⁴。例えば、かつて無菌室に

よる感染予防は、入室前には全身を消毒するなど、現在では考えられないような手順で行われていました。こうした当時の「常識」も、医療者が臨床研究を行うことで少しずつ覆されてきたのです。いま常識とされていることの中にも、もしかすると間違いが潜んでいるかもしれません。我々医師は、患者さんをよく観察して、ときにはその常識に間違いがないか見定めることも必要です。例えばSARS-CoV-2の検査でも、最初はインフルエンザの迅速診断のように、鼻咽頭スワブを採取するのが当たり前だと思い込んでいました。ところが、ある疑い例の患者さんは唾液のみがPCR陽性でした。唾液PCR法の開発のきっかけになったのはこの患者さんなのです^{15, 16}。

「サイトカインストーム」をめぐる

新型コロナウイルス感染症では、重症例におけるサイトカインストーム(cytokine storm)とその治療法が注目を集めました¹⁷。このサイトカインストームという用語は、1992年に米国のFerrara先生(ダナファーマーがん研究所、のちミシガン大学に転属)らが急性GVHDの病態を表す概念として用いたのがその最初です¹⁸。私は1997年からFerrara先生らの研究室に留学しており、標的となる上皮細胞へのアロ抗原の発現がなくとも急性GVHDが発現し、これが炎症性サイトカインの過剰発現、すなわちサイトカインストームによるものであることを見出しました¹⁹。

いま、サイトカインストームをめぐる研究は新たな広がりを見せています。例えば臍帯血移植後のいわゆるday 9 feverもその病態はサイトカインストームと考えられますし、HLA半合致移植後の発熱(ハプロ熱)もサイトカインストームのひとつです。サイトカインストームに対し迅速に対処することで、多臓器不全への進行を阻止し移植成績を向上させることが求められています。これ

表1 造血幹細胞移植のパラダイムシフト

	Thomasらによる原法	現在
ドナー及びレシピエント	HLA適合	HLA半合致移植も可能
移植前治療	骨髄破壊的前処置	非破壊的前処置も可能
GVHD予防	免疫抑制剤	シクロホスファミドも可能
感染予防	無菌室	無菌管理の簡素化

文献14より引用(一部改変)。

らの経験は、遺伝子改変キメラ型T細胞療法（CAR-T細胞療法）後のサイトカイン放出症候群への対処にも生かされており、さらに最近では新型コロナウイルス感染症でのサイトカインストームの治療法研究へとつながっていると考えています。

社会情勢の変化に耳を澄まし、医療を変える

今回話したような、臨床研究による新たな治療法の開発は、医療者自身が主体となって実現することが可能なものです。少子高齢化などの社会情勢の変化を見極め、そのニーズに対応した治療法を提供していくことが医療者には求められているのではないかと思います。

以前、ある骨髄バンク推進連絡協議会のボランティアの方からお手紙をいただいたのですが、その中には、その地域のドナーは検査や自己血採取のために、何度も仕事を休んで札幌に宿泊しなければならないといった問題があり、新たなドナー登録がうまくいかないばかりか、ボランティアの活動意欲も失われつつあるという深刻な状況が綴られていました。もともと日本では末梢血幹細胞採取でもドナーが入院するケースが多く、欧米に比べて負担が大きいことが指摘されていました。私たちが持続型G-CSF製剤の末梢血幹細胞動員や、ドナー登録の簡素化などに取り組んできたのもこのためです。医療者は、こうした社会の声に耳を傾け、ときには社会の要請に応じて医療を変えていかなければならない場合があると考えています。

今日の研究がなければ、未来の治療法は生まれない

前述のHLA半合致移植にしても、また臍帯血移植にしても、その基礎となる研究がなければ、今日の治療法は生まれませんでした。換言すれば、今日の研究なくしては未来の治療法ありません。いま、多くの血液内科の先生方がフィジシャン・サイエンティストとして活躍されていますが、その研究が将来の優れた治療法の実現につながる可能性があることを忘れてはいけません。

若手の血液内科医の先生方には、海外留学にもぜひ積極的に挑戦してほしいと思います。実は、私が米国に



留学したのは30代も半ばに差し掛かってからです。留学先で行う研究はもちろん重要ですが、留学することで、海外の研究者の知遇を得ることはかけがえのない財産になります。そのときの人脈は、国際的な臨床研究への参加や、新たな治療法開発へとつながっていきます。いまは留学だけでなく、海外学会への参加なども色々な制約を受けていますが、時代が変わっても、実際に顔を合わせて情報を交換していくことの重要性は変わらないのではないのでしょうか。そう遠くない時期に、先生方とリアルな場でディスカッションができる日を、私も楽しみにしています。（談）

文献

1. Luznik L, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 641-650.
2. Sugita J, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1646-1652.
3. 日本造血細胞移植データセンター・日本造血・免疫細胞療法学会. 移植 2021; 56: 273-282.
4. Mayumi H, et al. Transplantation 1985; 40: 188-194.
5. Mayumi H, et al. Front Immunol 2021; 12: 744430.
6. Komatsu N, et al. Cancer Res 1987; 47: 6371-6376.
7. Teshima T, et al. Lancet 1996; 347: 1124.
8. Shiratori S, et al. Bone Marrow Transplant 2021; 56: 129-136.
9. Holtan SG, et al. Blood 2015; 125: 1333-1338.
10. Kröger N, et al. New Engl J Med 2016; 374: 43-53.
11. Teshima T, et al. Bone Marrow Transplant 1992; 10: 215-220.
12. Nakahata T, Ogawa M. J Clin Invest 1982; 70: 1324-1328.
13. Thomas E, et al. New Engl J Med 1975; 292: 832-843.
14. 豊嶋崇徳. 学術会報 2019; 938: 82-88.
15. Iwasaki S, et al. J Infect 2020; 81: e145-e147.
16. 豊嶋崇徳. 日本染色体遺伝子検査 2021; 39: 17-20.
17. Fajgenbaum DC, June CH. New Engl J Med 2020; 383: 2255-2273.
18. Antin JH, Ferrara JL. Blood 1992; 80: 2964-2968.
19. Teshima T, et al. Nat Med 2002; 8: 575-581.

Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/interview_01