

移植片対宿主病の新たな発症機序を解明

～より安全かつ有効な造血幹細胞移植への貢献に期待～

ポイント

- ・シクロスポリンが、移植後に一過性疲弊 T 細胞を誘導し慢性 GVHD を起こすことを発見。
- ・一過性疲弊 T 細胞は、慢性 GVHD の原因となるが、抗白血病効果にも貢献していることを解明。
- ・免疫チェックポイント阻害薬への治療反応性を予測するバイオマーカーとしての臨床応用に期待。

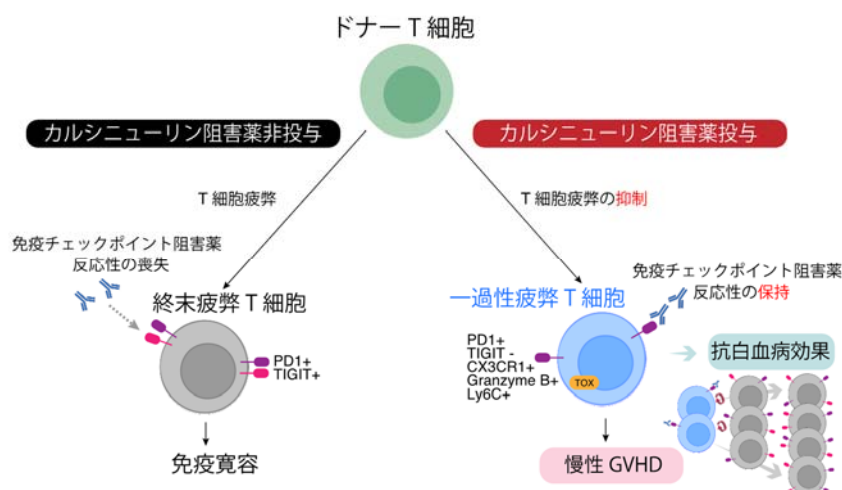
概要

北海道大学大学院医学研究院の豊嶋崇徳教授、橋本大吾准教授らの研究グループは、同大学遺伝子病制御研究所の村上正晃教授との共同研究を行い、同種造血幹細胞移植^{*1, 2}後に標準的に用いられる GVHD（移植片対宿主病）^{*3} 予防薬であるカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン）の投与が、ドナー T 細胞の疲弊を抑制し、活性の高い一過性（transitory）疲弊 T 細胞を誘導することで、逆に慢性 GVHD の発症に繋がることを、マウスモデルにおけるドナー T 細胞の網羅的遺伝子発現解析を利用して発見しました。

さらに、一過性疲弊 T 細胞が、免疫チェックポイント阻害薬を用いることで活性化し、造血幹細胞移植後の白血病再発を抑制することも解明しました。これらの発見は、同種造血幹細胞移植後のカルシニューリン阻害薬の投与が慢性 GVHD を効果的に抑制できないという、長年の疑問を解明する非常に重要な発見と考えられます。

さらに、一過性疲弊 T 細胞の定量は、GVHD の発症や免疫チェックポイント阻害薬への治療反応性を予測するバイオマーカーとして臨床応用されることが期待されます。

なお、本研究成果は、2023 年 8 月 3 日（木）公開の Blood 誌に掲載されました。



同種造血幹細胞移植後のカルシニューリン阻害薬により終末疲弊 T 細胞の分化が抑制され、かわりに誘導された一過性疲弊 T 細胞によって慢性 GVHD が発症する（右）。一過性疲弊 T 細胞によって、免疫チェックポイント阻害薬投与に対する反応性が維持され、抗白血病効果を発揮する。

【背景】

同種造血細胞移植は白血病などの血液悪性腫瘍の治癒を目指せる根治的治療法ですが、その有効性と安全性は改良の余地があります。中でも慢性 GVHD は重要な合併症の一つであり、移植後約半数の症例が慢性 GVHD を発症し、時に致死的な経過を辿ることが報告されています。GVHD の発症の原因として、移植ドナー由来の免疫細胞の一つである T 細胞の活性化が知られており、T 細胞の機能を抑えるカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン等）が GVHD 予防薬として標準的に用いられています。しかし、カルシニューリン阻害薬は急性 GVHD を抑制するものの、慢性 GVHD 発症の予防効果は限定的で、長年その原因究明と対策が移植における最重要課題とされてきました。

研究グループは以前、マウスの同種骨髄移植モデルでカルシニューリン阻害薬を投与しないと、慢性的な抗原刺激によってドナー T 細胞が疲弊状態に陥り、免疫寛容が誘導されることを報告しました。本研究では、臨床の移植で頻用されるカルシニューリン阻害薬が、ドナー T 細胞の疲弊にどのような影響を及ぼすかをマウスモデルを用いて検討し、カルシニューリン阻害薬使用後の慢性 GVHD 発症のメカニズムを検討しました。

【研究手法】

マウスに同種骨髄移植を行い、網羅的遺伝子発現解析であるシングルセル RNA シークエンス法を用いてドナー T 細胞の解析を行い、カルシニューリン阻害薬によるドナー T 細胞の遺伝子発現の変化をシングルセルレベルで観察しました。また、カルシニューリン阻害薬投与によって誘導されたドナー T 細胞の機能解析を行い、慢性 GVHD の発症や免疫チェックポイント阻害薬による抗白血病効果における役割を検討しました。

【研究成果】

カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン）を投与されたレシピエントマウスでは、特殊な疲弊 T 細胞（一過性疲弊 T 細胞）が増加していました（図 1）。この一過性疲弊 T 細胞は、細胞傷害性分子などを高発現しており、高い抗腫瘍活性を有することが報告されています。移植後にレシピエントマウスから採取した一過性疲弊 T 細胞を、別のレシピエントマウスに再移植すると慢性 GVHD を発症し、それ以外の T 細胞では発症しませんでした（図 2）。この結果により、カルシニューリン阻害薬で慢性 GVHD が効果的に予防できない原因は、カルシニューリン阻害薬によって誘導された特殊な疲弊 T 細胞が慢性 GVHD 発症を促進するためであることが明らかになりました。

さらに、慢性 GVHD の原因となる一過性疲弊 T 細胞は免疫チェックポイント阻害薬によって著明に増殖し、強い抗白血病効果を発揮することが分かりました。カルシニューリン阻害薬を投与していないレシピエントマウスでは、免疫チェックポイント阻害薬を投与しても、全てのレシピエントマウスが白血病によって腫瘍死したのに対し、カルシニューリン阻害薬を投与した後に免疫チェックポイント阻害薬を投与したマウスでは、ドナー T 細胞の増殖能および殺細胞能が著しく向上し、白血病細胞が根絶され長期生存が得られました。このように、一過性疲弊 T 細胞は慢性 GVHD の原因となる一方で、免疫チェックポイント阻害薬によって移植片対白血病効果（GVL）効果の増強にも寄与することが明らかになりました。

【今後への期待】

本研究によって、全世界で移植時の標準的な GVHD 予防薬として用いられているカルシニューリン阻害薬が慢性 GVHD の発症を促進することが明らかになりました。これにより、カルシニューリン

阻害薬を使用しないような移植法の開発の重要性が示唆されました。また、一過性疲弊 T 細胞は、慢性 GVHD の発症予測のみならず、免疫チェックポイント阻害薬の治療反応性を予測するバイオマーカーとして有用である可能性があり、臨床への応用が期待されます。

論文情報

論文名	Calcineurin inhibitor inhibits tolerance induction by suppressing terminal exhaustion of donor T cells after hematopoietic stem cell transplantation (カルシニューリン阻害薬は同種造血幹細胞移植後のドナー T 細胞疲弊を抑制することで免疫寛容誘導を阻害する)
著者名	千丈 創 ¹ 、原田晋平 ¹ 、久保田晋平 ² 、田中勇希 ³ 、立野貴大 ¹ 、張 紫璇 ¹ 、岡田 怜 ¹ 、陳 炫仲 ¹ 、菊池 遼 ¹ 、宮下直樹 ¹ 、小野澤真弘 ¹ 、後藤秀樹 ¹ 、遠藤知之 ¹ 、長谷川祐太 ¹ 、大東寛幸 ¹ 、荒 隆英 ¹ 、長谷川嘉則 ⁴ 、村上正晃 ^{2, 3, 5, 6} 、豊嶋崇徳 ¹ 、橋本大吾 ¹ (¹ 北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室、 ² 北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野、 ³ 量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所量子免疫研究チーム、 ⁴ かずさ DNA 研究所ゲノム事業推進部遺伝子構造解析グループ、 ⁵ 自然科学研究機構生理学研究所生体機能調節研究領域分子神経免疫研究部門、 ⁶ 北海道大学創成研究機構ワクチン研究開発拠点)
雑誌名	Blood (血液学の専門誌)
DOI	10.1182/blood.2023019875
公表日	2023年8月3日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 豊嶋崇徳 (てしまたかのり)

TEL 011-706-7214 FAX 011-706-7823 メール teshima@med.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院医学研究院 准教授 橋本大吾 (はしもとだいご)

TEL 011-706-7214 FAX 011-706-7823 メール D5hash@pop.med.hokudai.ac.jp

URL <http://www.hokudai-hematology.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

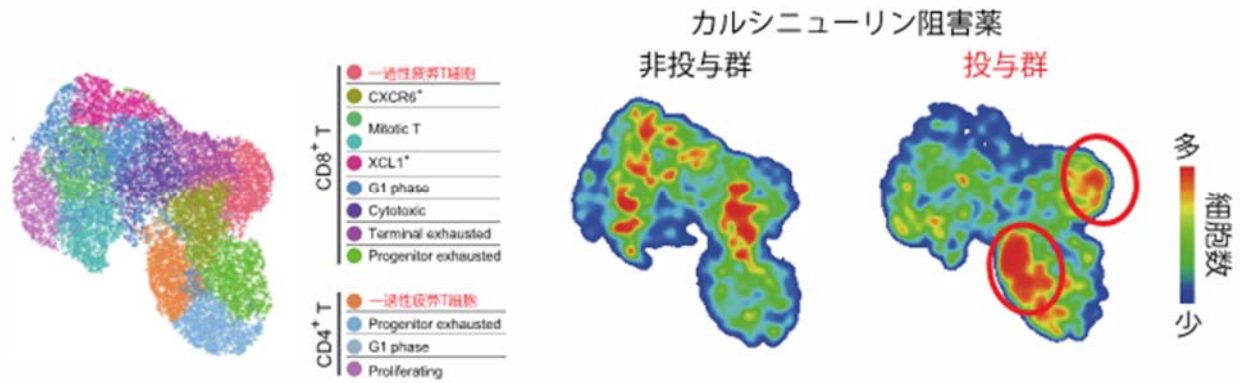


図 1. 移植ドナー由来 T 細胞の遺伝子発現によって分けられた細胞集団（左）およびカルシニューリン阻害薬の有無による細胞分布の違い（右）。カルシニューリン阻害薬投与群では、一過性疲弊 T 細胞が増加している。

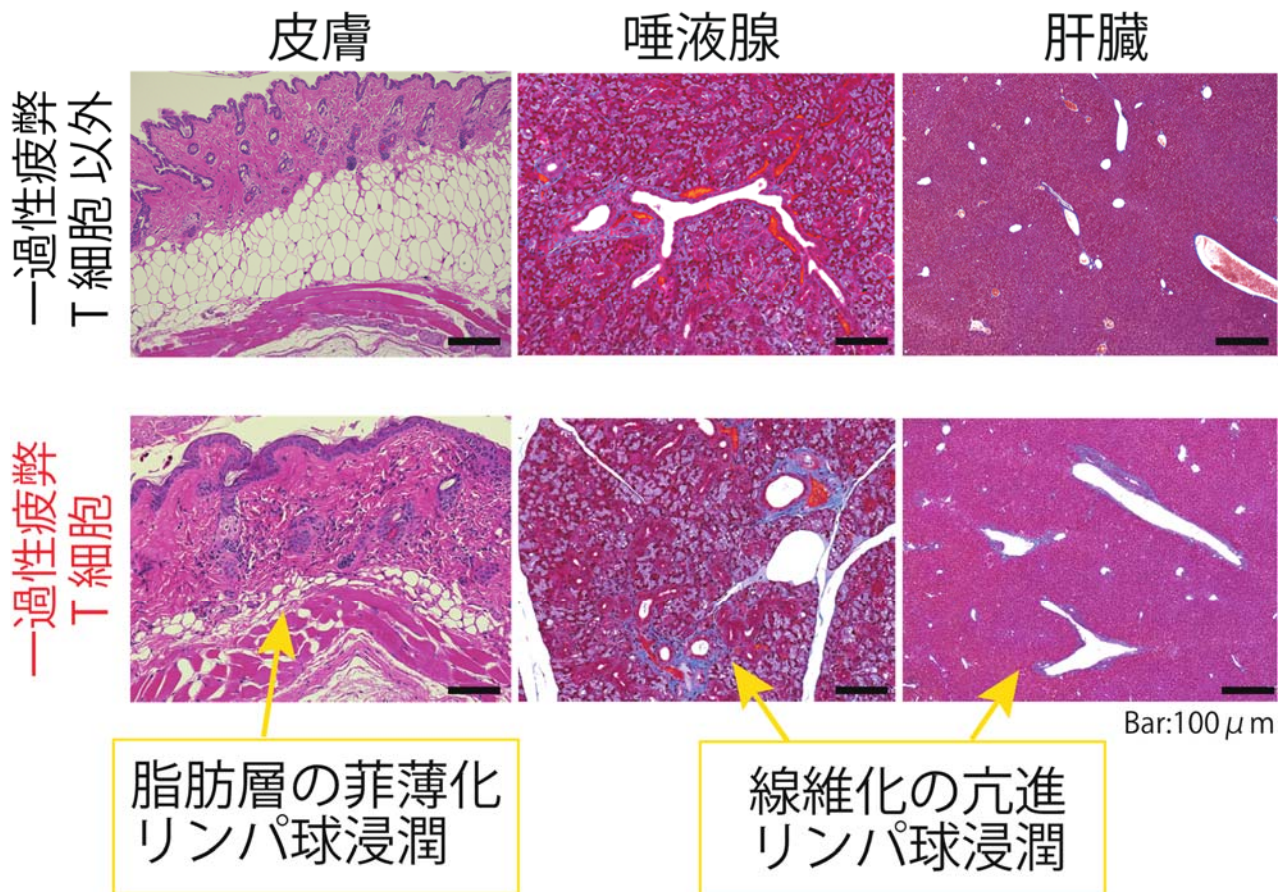


図 2. 一過性疲弊 T 細胞もしくはそれ以外の T 細胞をレシピエントから採取して、新たなレシピエントに再移植した後の、レシピエントマウスの皮膚・唾液腺・肝臓の病理組織。黄色矢印で示した通り、一過性疲弊 T 細胞を再移植したマウス（下）のみで、皮膚の脂肪層の菲薄化およびリンパ球浸潤を認め、また同様に唾液腺と肝臓では線維化の亢進およびリンパ球浸潤を認め、慢性 GVHD が発症したことが示された。

【用語解説】

- *1 造血幹細胞 … 分裂して自分と同じ細胞を作る能力（自己複製能）と、より成熟した複数の種類の細胞へ分化する能力（多分化能）を持つ細胞を幹細胞という。特に骨髄などに存在する、全ての血液細胞に分化する能力を持つ幹細胞を造血幹細胞という。

- *2 造血幹細胞移植 … 造血幹細胞を移植することで、通常の化学療法では治すことが難しい、血液がんなどの疾患の完治を目的として行う治療。化学療法に比べて、強い副作用や合併症が生じることがある。特に、患者自身の細胞ではなく、第三者のドナーから提供された造血幹細胞を移植するものを、同種造血幹細胞移植という。

- *3 GVHD … 移植片対宿主病。移植細胞に含まれる T 細胞などの免疫細胞が、患者の体を異物とみなして種々の臓器を傷つけてしまう移植後合併症。