

急性移植片対宿主病 (GVHD) 発症の鍵分子の発見と

その新しい予防・治療法開発の成功

発表者 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 教授 渋谷 彰
筑波大学 大学院人間総合科学研究科 准教授 渋谷 和子

このたび、筑波大学・大学院人間総合科学研究科の研究グループ（渋谷 彰教授、渋谷和子准教授、鍋倉 幸研究員）は、白血病などに対する治療法である骨髄移植における最も危険な合併症である急性移植片対宿主病(GVHD)の発症の鍵となる分子を発見しました。さらに、この分子の働きを抑えることで移植片対宿主病の効果的な予防・治療法を開発することに成功しました。

近年、白血病などの血液のがんは、骨髄移植などの治療法の進歩により、必ずしも不治の病ではなくなってきました。骨髄移植は、血縁者や骨髄バンクから HLA の一致した人を探し出してドナーとし、その骨髄細胞を全身放射線や大量の抗がん剤を投与した後で患者に移植する方法です。しかし、ドナーから移植された細胞が患者の肝臓や腸などの臓器を免疫学的に攻撃する GVHD と呼ばれる合併症が問題となっています。GVHD は骨髄移植後の患者のおよそ 2 / 3 に発症するといわれる最も重篤な合併症であり、移植の成否を左右するばかりでなく、生命にも直接影響します。これまで、GVHD の発症のメカニズムは充分には解明されておらず、したがって発症メカニズムに基づいた特異的な予防法・治療法がありませんでした。また HLA の一致度が低いドナーからの移植ほどより重篤な GVHD が合併しやすく、そのためドナーとなりうる人が制限されドナー不足の原因となっています。

研究グループはリンパ球に発現する免疫系受容体分子である DNAM-1 が GVHD の発症に重要な役割を担うことを世界に先駆けて発見しました。さらに DNAM-1 の働きを抑える抗体を投与すると、GVHD を予防できるばかりでなく、すでに発症した GVHD も劇的に改善することをマウスモデルを用いて証明しました。これらの研究成果により、GVHD の合併症のない安全な骨髄移植療法が可能となり、白血病などの血液がんの治療成績の向上につながるものと期待されます。また、GVHD を強力に阻止できることから、HLA の一致度の低いドナーからの骨髄移植も可能となり、ドナー不足の解消にもつながる可能性があります。

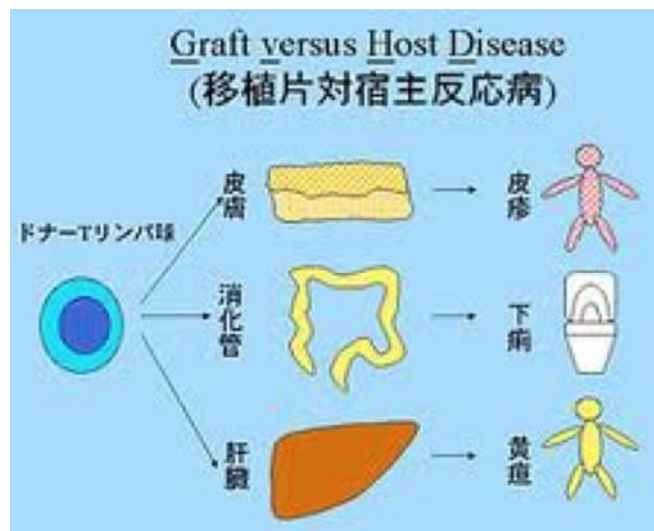
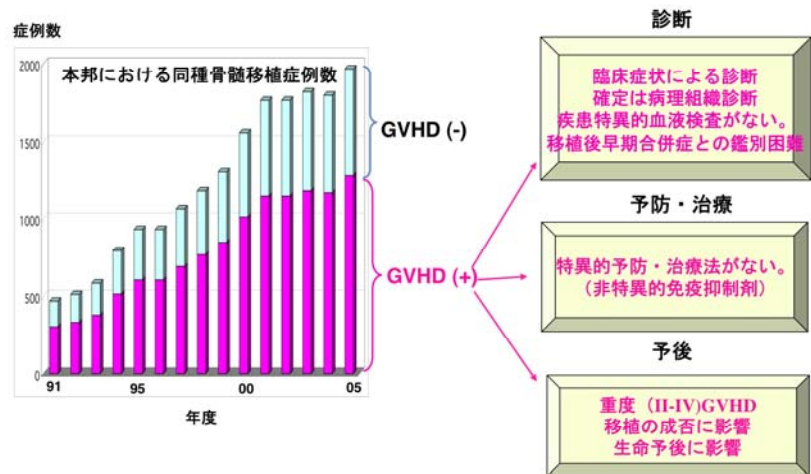
なお、これらの研究成果は、10 月 11 日、アメリカ科学アカデミー紀要 (*Proceeding of National Academy of Science, USA*) オンライン版に掲載されました。

<研究の背景>

白血病などに対する骨髄移植療法は40年前程前に初めて行われ、これを開発したトーマス博士はその業績で1990年にノーベル医学生理学賞を受賞している。この20年の間に、血液学・免疫学などの医学・医療の進歩により、骨髄移植療法は更に普及し、現在は世界中で毎年数万人の患者が骨髄移植を受けていると推定されている。本邦でも毎年、2,000例を超

えている(図1)。しかし、骨髄移植における最も重篤な合併症として、急性移植片対宿主病(GVHD)があり、移植の成否を左右するばかりでなく、生命にも直接影響する。HLA 適合ドナーからの移植においては、およそ半数に、HLA 不適合ドナーからの移植においてはおよそ2/3以上にGVHDが合併する。GVHDの本質は移植されたドナーからのキラーリンパ球が患者の肝臓や腸などの臓器を非自己と認識して免疫学的に攻撃し、臓器障害を引き起こすものであるが、そのメカニズムの詳細は必ずしも分かっていない。また予防や治療においても副腎皮質ホルモン剤などの非特異的な免疫抑制剤が主体であり、GVHDに対する特異的な予防法や治療法の開発が望まれている。また、GVHDを予防するためにHLAの完全に一致したドナーが必要であるが、血縁者以外では数十万人に一人程度しか存在していないため、ドナー不足も深刻な問題である。

急性移植片対宿主病 (GVHD) の臨床的課題



<研究内容>

研究グループは、GVHDの発症においてドナー由来のキラーリンパ球の働きが最も重要であることから、キラーリンパ球の働きに重要な役割をもつDNAM-1に着目した。DNAM-1はキラーリンパ球の細胞表面に存在する分子であり、当研究グループが世界に先駆けて発見した分子である。はじめに、野生型またはDNAM-1遺伝子欠損マウスをドナーとしてGVHDのマウスモデルを作製し生存率を比較したところ、DNAM-1遺伝

子欠損マウスをドナーとしたマウスで有意に生存率が高く、また生存期間が長かった (図2)。この結果から、DNAM-1 は GVHD の発症に関与していることが明らかになった。

次に DNAM-1 の働きを抑えることで GVHD の発症が阻止できるかを検討した。研究グループは DNAM-1 に対する中和抗体を作製し、マウスに投与後、移植した。その結果、抗体を投与したマウスで有意に生存率が高く、また生存期間が長かった (図3)。さらにすでに GVHD を発症したマウスに抗体を投与すると、すでに発症した GVHD も劇的に改善することが示された (図4)。以上の結果から、DNAM-1 の働きを抑えることにより、GVHD の予防ばかりでなく、治療も可能であることが明らかとなった。GVHD の予防、治療に対する薬剤としては、非特異的な免疫抑制剤しかなく、GVHD の発症のメカニズムに基づいた分子標的療法はこれまで開発されていなかった。これらの研究成果により、GVHD の合併症のない安全な骨髄移植療法が可能となり、白血病などの血液がんの治療成績の向上につながるものと期待される。また、GVHD を強力に阻止できることから、HLA の一致度の低いドナーからの骨髄移植も可能となり、ドナー不足の解消にもつながる可能性がある。

図2

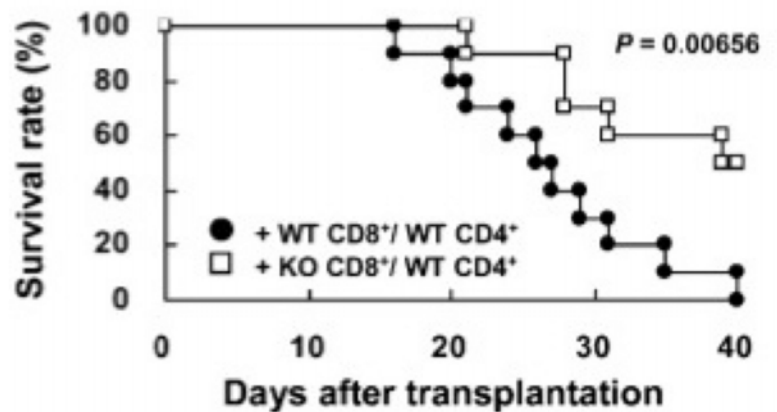


図3

DNAM-1に対する抗体を投与することで、GVHDが予防できる

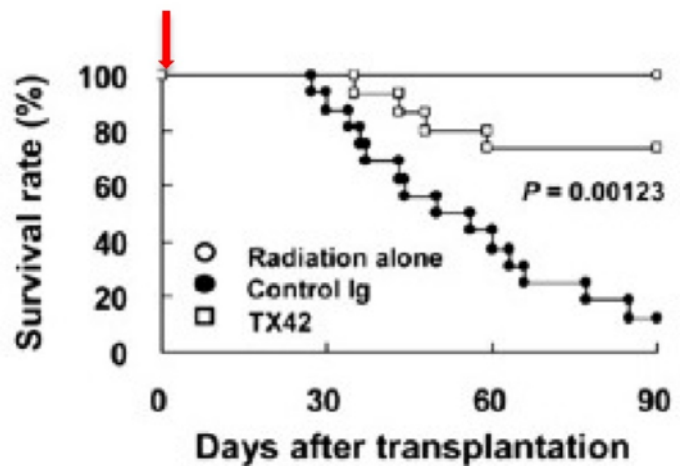


図4

DNAM-1に対する抗体を投与することで、GVHDが改善する

