

Title	同種造血幹細胞移植後GVHDにおける末梢血液診断の可能性
Author(s)	堀江, 修
Citation	癌と人. 36 P.51-P.52
Issue Date	2009-05-11
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23570">http://hdl.handle.net/11094/23570</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 同種造血幹細胞移植後 GVHD における 末梢血液診断の可能性

堀 江 修\*

同種造血幹細胞移植は難治性造血器悪性腫瘍の根治療法の切り札として確立し、広く施行されていますが、適応が高リスク患者にも広がり、移植関連の致死合併症は依然として30%程度にのぼります。治療成績の改善のためには、新しい戦略の開発が切望されています。

重要な移植後合併症に移植片対宿主病 graft versus host disease(GVHD)があります。GVHDは、骨髄液提供者(donor)の組織片に混入したリンパ球が患者を異物とみなし、過度に反応した結果、患者組織を攻撃してしまったために起こるといわれている傷害です。一方、移植片対白血病 graft versus leukemia(GVL)効果といわれる効果があります。それは、donorのリンパ球が患者を攻撃する際に、患者に残っ

ていて再び増えようとしている造血器悪性腫瘍細胞を攻撃するもので、再発を起こりにくくしています。そのため、GVHDは移植の最大の効果であるGVL効果と表裏の関係にあります。これらの制御が予後を左右するのは間違いありません。しかし、GVHDの確定診断は罹患臓器の生検にたよっているのが現状であり、GVL効果の確認法は存在しません。もし客観的かつ特異的なGVHDやGVL効果の臨床検査的指標が確立すれば、免疫抑制剤の使用やGVL効果誘導の至適なタイミングが図れる可能性があります。移植後の予後改善に大きく寄与することでしょう。

GVHDの分子機序には細胞傷害性Tリンパ球(CTL)がもっているアポシス惹起因子

Granzyme B (GrB)/perforin (酵素系), FasL (death シグナル系), TNF  $\alpha$  (サイトカイン系) の3つの系が関与しています。GrBには1対1で特異的に結合して阻害する内因性のProteinase Inhibitor 9 (PI-9) という物質も存在します。腫瘍が産生するPI-9が腫瘍免疫を妨害するというのも、指摘されていますが、GVHDにおけるPI-9の役割を論じた研究はまだありません。私達は移植後GVHDやGVL効果においてはGrB/perforin (perforinは補体と似たタンパク質で細胞膜に穴をあける)とPI-9の発現が変化しているのではないかと仮説を立てました。そこで、客観的で特異的な移植後GVHDとGVL効果の病態検査法の確立を試みました。

今回は同意の得られた同種移植後患者のうち、慢性chronic (c)GVHD発症群10名、非発症群8名および健常者5名について、末梢白血球を分離した後にRNAを抽出し、GrB, perforin, FasL, TNF  $\alpha$ , PI-9のmRNA発現量を定量的に測定しました。

いずれかのアポトーシス惹起因子が高値を示したcGVHD発症患者では再発が見られませんでした。GrB以外の因子の発現はGVHD発症群と非発症群で有意な差はありませんでした。GrBとPI-9の発現量比を見たところ各群間の違いが明瞭になりました。GrB mRNA/PI-9 mRNAの比は平均 $\pm$  S.E.で、cGVHD発症後治療群 $5.84 \pm 1.82$ , 軽度cGVHD発症群(未治療または治療後) $0.56 \pm 0.14$ , GVHD非発症

群 $1.82 \pm 0.29$ , 健常者群 $0.74 \pm 0.37$ となっています。GrB/PI-9の発現量比はcGVHD発症群で有意に上昇し、cGVHDの重症度を反映しているように思われます。cGVHD非発症群でも健常者に比べてGrB/PI-9発現量比の有意な上昇が見られました。この上昇部分がGVL効果である可能性があります。これらのことから、GrB/PI-9の発現量比がGVHDのみでなく、GVLの予測に有望な可能性が示唆されます。

今回、骨髄移植後の合併症の新しい病態検査法を検討しましたが、従来よりも低侵襲な末梢血液検査で移植後cGVHDの重症度が把握できそうであることと、GVLの予測ができる可能性があることが報告できそうです。現在、症例数を増やして精度を高めていますが、健常者のGrB/PI-9発現の詳細な分布の把握による正常値の設定と、急性GVHDでの変化の検討を最重要課題として取り組んでいます。

最後に、検体をご提供いただいた患者様や健常者の皆様と、研究にご協力いただいた神戸大学大学院医学研究科、保健学研究科の伊藤光宏博士、県立がんセンターの村山徹博士ならびにスタッフの皆様にご心よりお礼を申し上げます。また、財団法人大阪癌研究会に、平成19年度一般学術助成金を賜りましたことを深く感謝申し上げます。

---

\* 神戸大学大学院保健学研究科  
神戸大学医学部保健学科  
平成19年度一般学術研究助成金交付者