

造血幹細胞移植

— 移植療法の進歩 —

～ ドナーをさがす ～

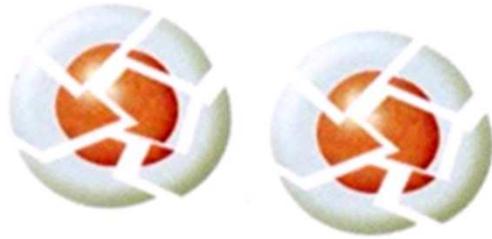
第21回

血液学を学ぼう！

2016.5.23

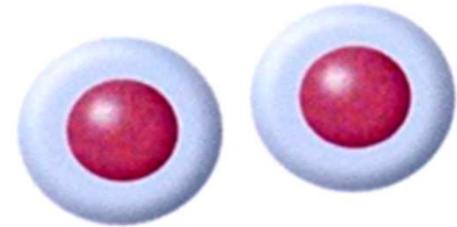
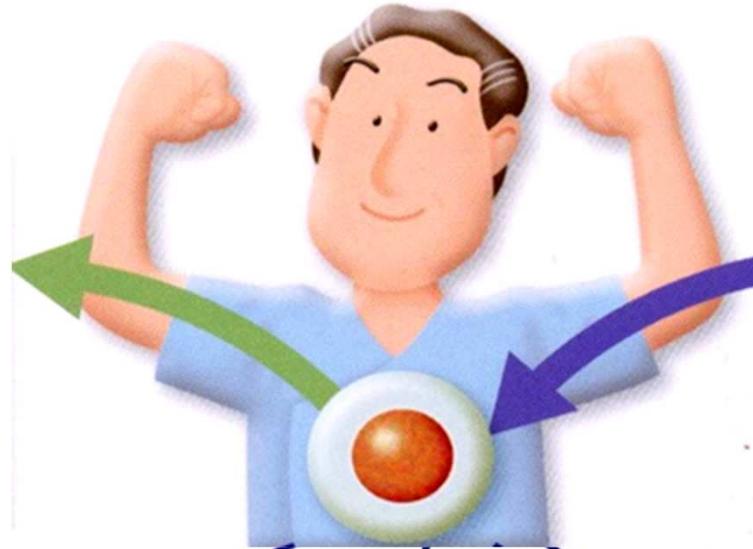
造血幹細胞移植の 基礎知識

同種造血幹細胞移植とは

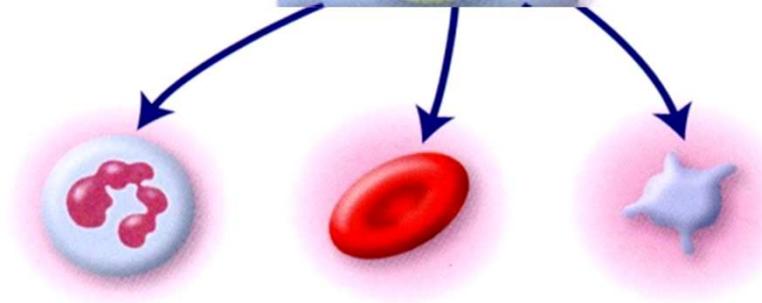


① 病気にかかった血液細胞を
前処置で破壊する

前処置：化学療法剤や
放射線照射



② 健康な造血幹細胞を
点滴で移植する



③ 正常な血液細胞が
造られる

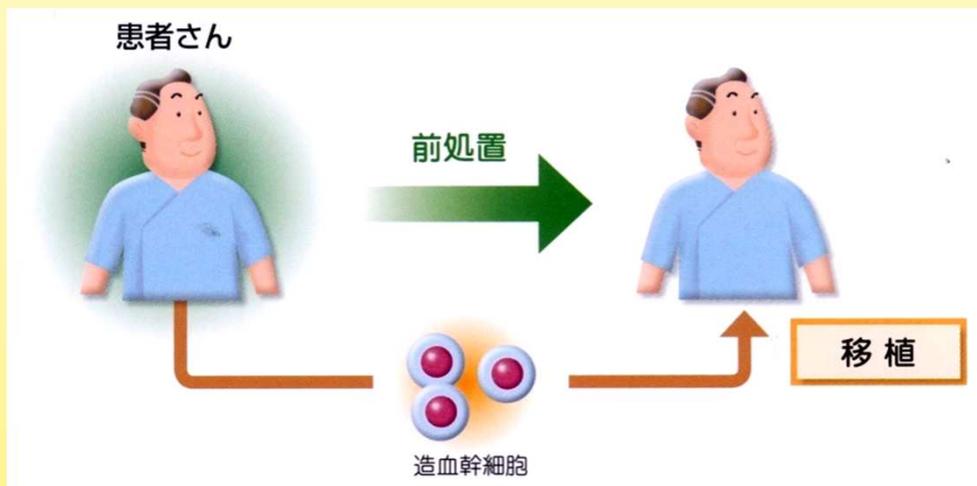


病気にかかった血液細胞を健康な細胞と取り替える治療法

自家移植と同種移植 造血幹細胞は誰からもらうか？

■ 自家移植

患者自身の造血幹細胞を事前に採取しておき、前処置後に移植する方法

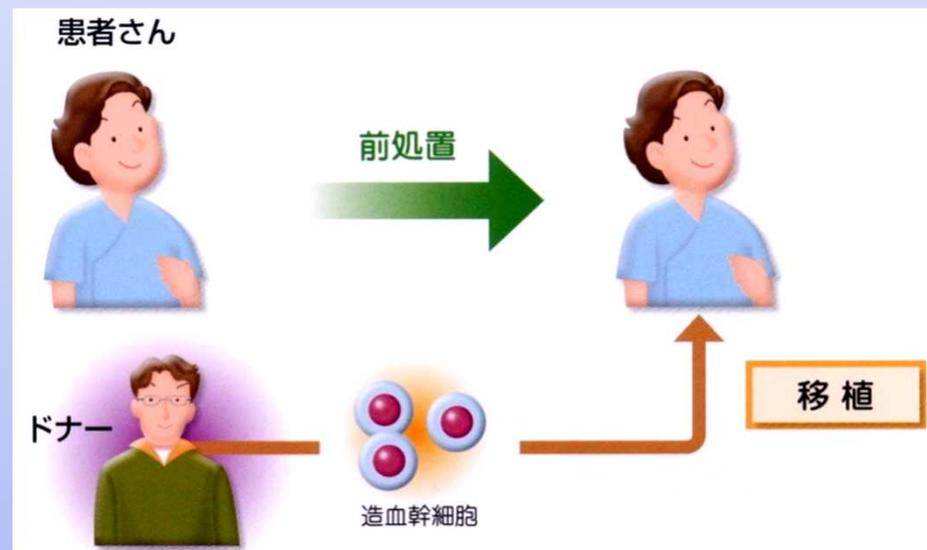


レシピエント：患者さん、移植を受けるひと

ドナー：造血幹細胞を提供するひと

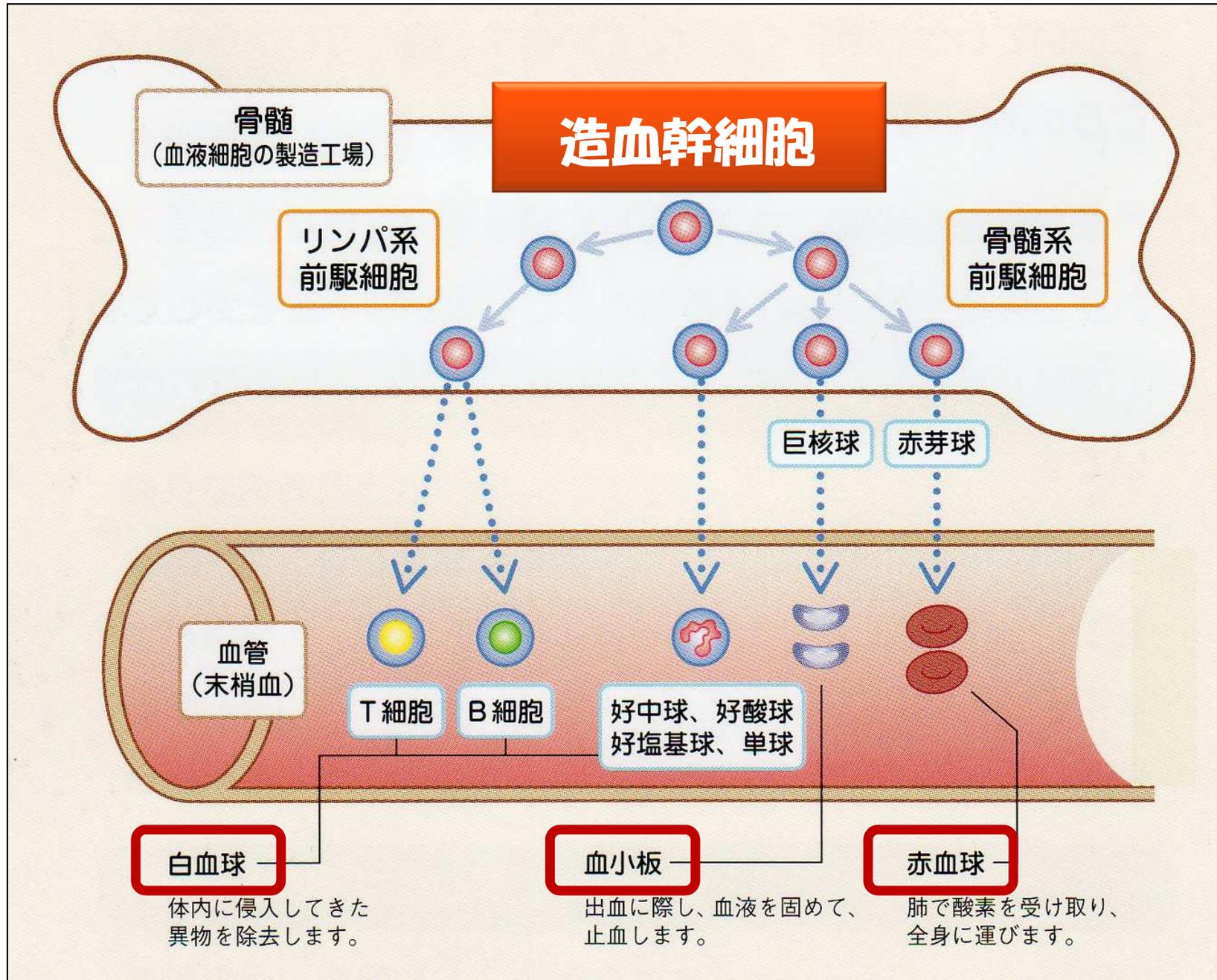
■ 同種移植

ドナーの造血幹細胞を採取し、前処置後の患者に移植する方法



造血幹細胞とは

→ 血液のすべての成分が造血幹細胞から作られる



採取部位による 造血幹細胞移植の種類

骨髄移植

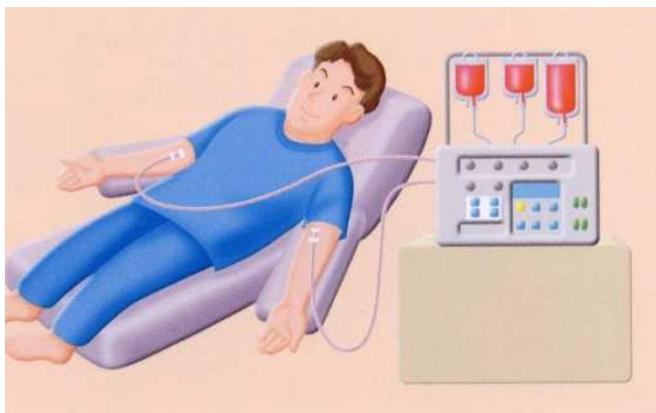


古くから行われている
最も一般的な方法

ドナーの骨髄から造血幹細胞を
採取して移植する方法

ドナーの末梢血から造血幹細胞を
採取して移植する方法

末梢血幹細胞移植



臍帯血移植



へその緒の血(さい帯血)を
有効活用する

赤ちゃんの出産後に、へその
緒や胎盤に含まれている造
血幹細胞を採取して移植する
方法

ドナーの選択

幹細胞源	ドナー	
骨髄	血縁者	
	非血縁者	骨髄バンク
末梢血	血縁者	
	非血縁者	骨髄バンク
臍帯血	血縁者	
	非血縁者	臍帯血バンク

血縁者：兄弟（同胞という）、親あるいは子供

非血縁者：血縁者にドナーがいない場合は、バンクを通じてまったくの他人からドナーを探す

ドナーの選択 - 骨髄バンクの場合 -

HLA適合検索結果報告書 (3 / 6)

マニュアル検索 (6 抗原適合検索)

ミスマッチ検索 (5 抗原適合検索) A座 B座 DR座

送信日 2016 年 1 月 4 日

ID: 0004

近畿大学医学部附属病院

血液・膠原病内科

先生

患者

レシピエント
情報

性別	年齢	身長	体重	血液型	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1
女性	50	160	49	A+	24 24:02	62 15:07 52 52:01	9 03:03 12 12:02	4 04:03 15 15:02

ドナー情報

性別
年齢
居住地
血液型
身長
体重

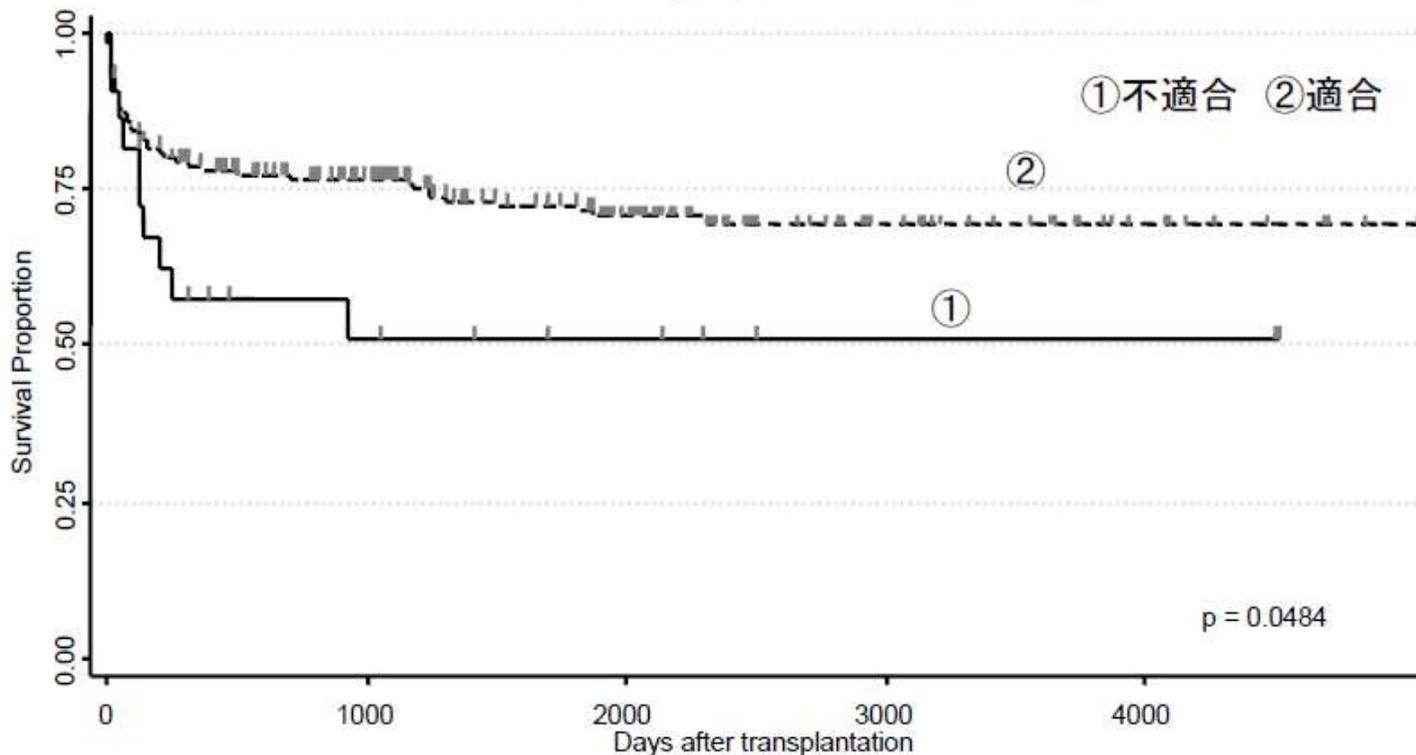
整理番号	性別	年齢	身長	体重	血液型	HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DRB1		期限日						
						抗原型 確定	高頻度 コード	抗原型 確定	高頻度 コード	抗原型 確定	高頻度 コード	抗原型 確定	高頻度 コード		抗原型 確定	高頻度 コード	不可能な 採取方法			
730225	男性	35	169	64	O+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
739592	男性	28	168	56	O+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
751749	男性	41	176	78	O+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
766909	女性	43	163	57	B+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
790843	女性	54	158	64	B+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
794161	女性	52	163	60	B+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
795222	女性	45	155	63	O+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
799310	男性	40	172	76	AB+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
803849	男性	21	180	58	O+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	
461081	男性	46	160	68	O+	24	24:02	62	15:07	52	52:01	9	03:03	12	12:02	4	04:03	15	15:02	

HLA

血液型はドナーの自己申告も含まれます。身長体重は登録時のものです。期限日：記載の期限日までに開始すれば、ドナー確認検査を省略できる可能性があります。

同種造血幹細胞移植においてなぜHLAが重要か？

6. HLA-B適合度別生存率

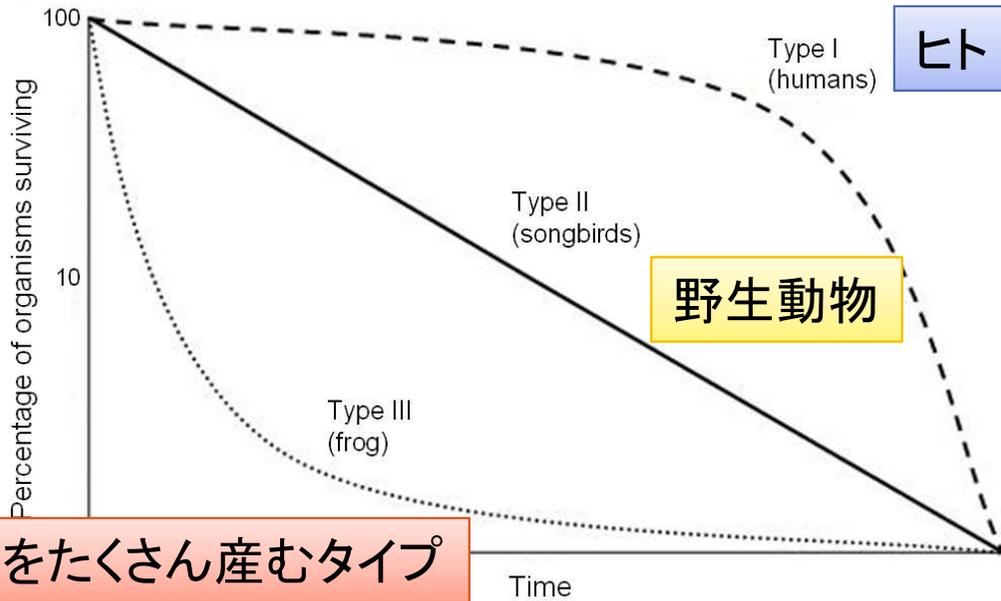


群	症例数	死亡数	3年生存率	5年生存率
不適合	22	10	51±22%	51±22%
適合	215	58	77±6%	72±7%

21%

再生不良性貧血でHLA-Bが不適合のドナーを選ぶと、長生きできない

生存曲線の見かた

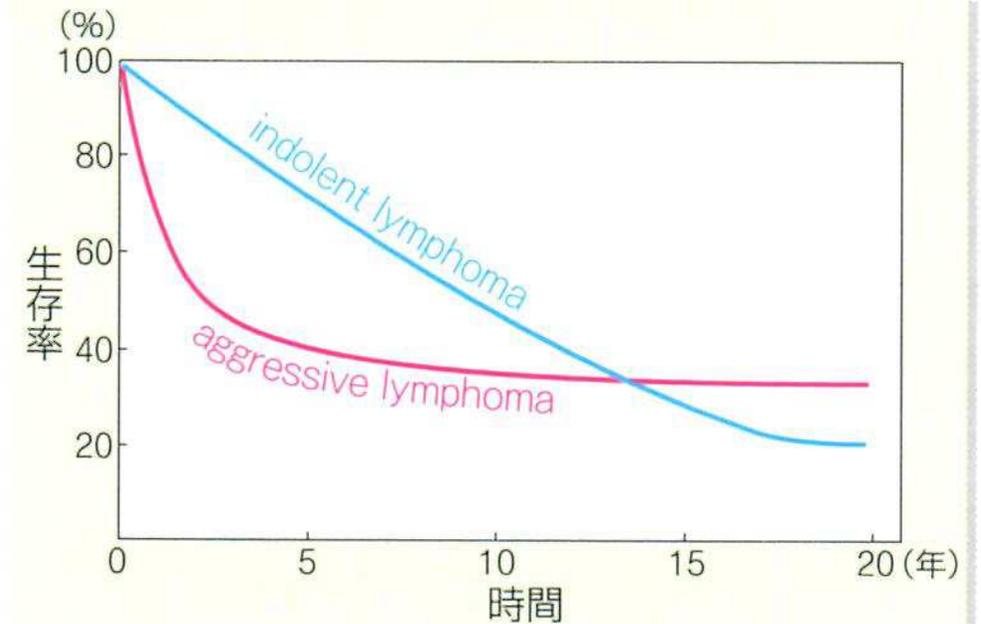


I型は当初はほぼ横ばいで、最後の段階でぐんと落ち込む型。初期死亡率が低く、生理的寿命に近づくと多くが死亡する。

II型は両者の中間で、ほぼ直線的な右下がりの型。生活史全域にわたって死亡率に差がないことを示す。

III型は最初に急激に下降し、その後は横ばいに近い形で下がってゆくもの。初期死亡率が極めて大きく、その後は死亡率が下がる。

悪性リンパ腫の生存曲線

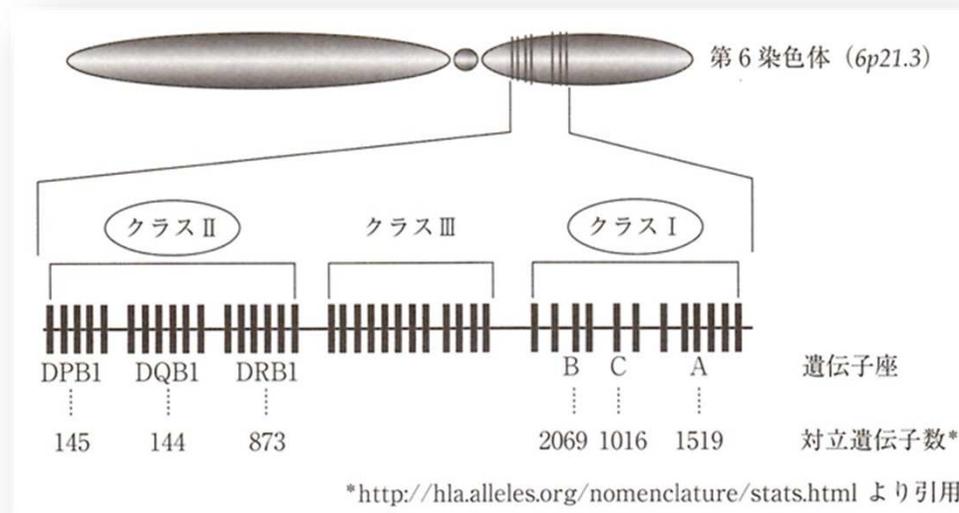


- ◆ Aggressive lymphoma:
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- ◆ Indolent lymphoma:
ろ胞性リンパ腫

HLAの基礎知識

HLAってなに？

- human leukocyte antigen (ヒト白血球**抗原**)の略
- HLA**抗原**は白血球の表面にある目印
- HLA とは、ヒトが**自己と非自己を認識する**上でもっとも重要な抗原である
- HLA抗原は**糖蛋白質**である
- HLA **遺伝子**は **6番染色体短腕**上に存在する



糖蛋白質ってなに？
遺伝子ってなに？

新版日本輸血・細胞治療学会
認定制度指定カリキュラム

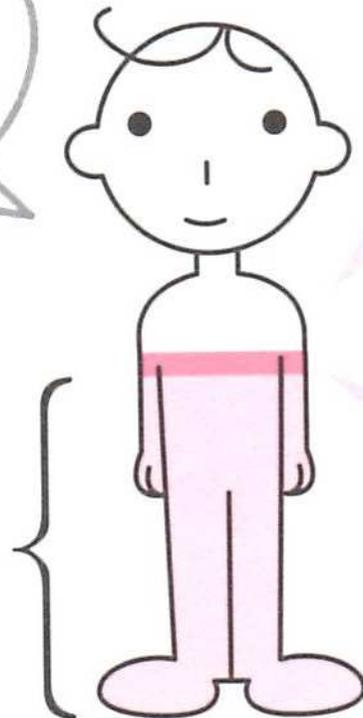
糖蛋白質ってなに？

体を構成する成分

①水	70%
②有機化合物	29%
③無機化合物	1%



① 水
体の約 70% を
占める生体の
主成分



② 有機化合物

炭素を含む化合物
タンパク質
脂質、糖質
核酸、ビタミン

③ 無機化合物

炭素を含まない化合物
金属元素、ミネラル

※ CO₂、CaCO₃ などは無機化合物

③無機化合物

- 有機化合物以外のもの
- 金属、食塩、酸素など
- 細胞内にわずかな量(1%)しかないが、生命の維持には欠かせない
- 無機化合物の多くは**ミネラル**として、生理機能の調節や組織の構成成分として重要な役割を担う
- ほとんどの無機化合物は生体内で新たに合成することができない
- **食べ物から体内に取り込む**必要がある

無機化合物

金属類(Fe、Mg、Alなど)

塩(NaCl)

酸素(O₂)、窒素(N₂)



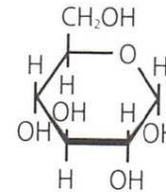
ミネラル

②有機化合物

- ◆ **蛋白質、脂質、糖質、核酸、ビタミン**などのこと
- ◆ 有機とは、「生命に由来するもの」という意味で、生体における化合物のほとんどが有機化合物に属する
- ◆ 食事から吸収できる有機化合物だけでは生命が維持できない
- ◆ **生体内では**、限られた種類の材料からいろいろな有機化合物が**合成される**

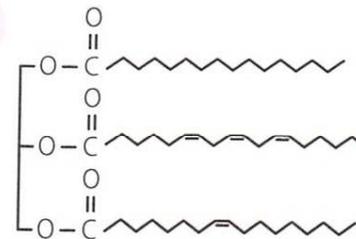
有機化合物 (炭素を骨格に持つ化合物)

糖質

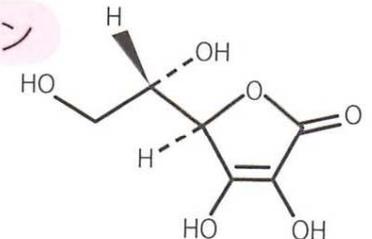


生体内で合成可能
生体の主成分

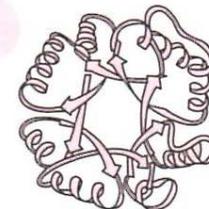
脂質



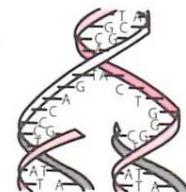
ビタミン



タンパク質



核酸



これだけ！生化学

図3-1-2 有機化合物の分類

糖質とは : 炭素と水素と酸素で作られた化合物の総称

糖質の役割

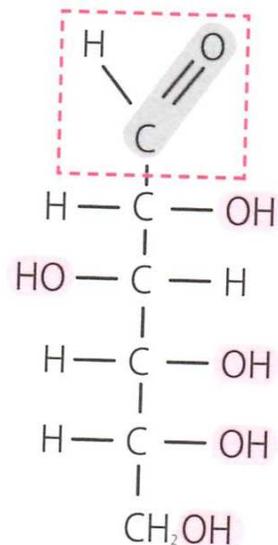
- ① 主要なエネルギー源
- ② DNAの構成成分

単糖の基本構造

① アルドース

(アルデヒド基を持つ糖)

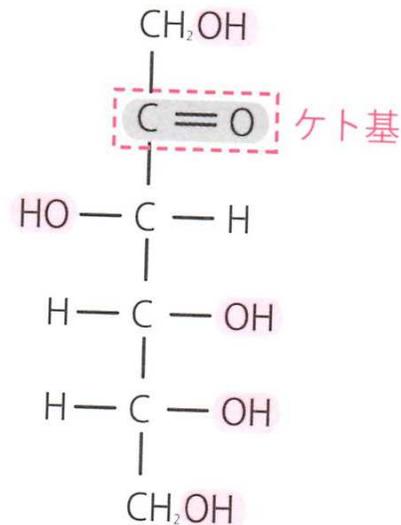
アルデヒド基



(グルコース)

② ケトース

(ケト基を持つ糖)



(フルクトース)

- 糖質は、それ以上分解できない**単糖**と、単糖同士が結合した**二糖**、**多糖**に分類される
- 糖同士だけではなく、糖は**蛋白質や脂質と結合**することもある

蛋白質とは

- 有機化合物の中でもっとも多いのが蛋白質
- 蛋白質が**生命に重要な機能のほとんどを担っている**
- 蛋白質は**アミノ酸**がつながったもの

これだけ！生化学



糖蛋白質ってなに？

糖蛋白質 (glycoprotein) とは、

蛋白質を構成する**アミノ酸の一部に糖鎖が結合**したものである。

動物においては、細胞表面や細胞外に分泌されている**蛋白質のほとんどが糖蛋白質**であるといわれている。

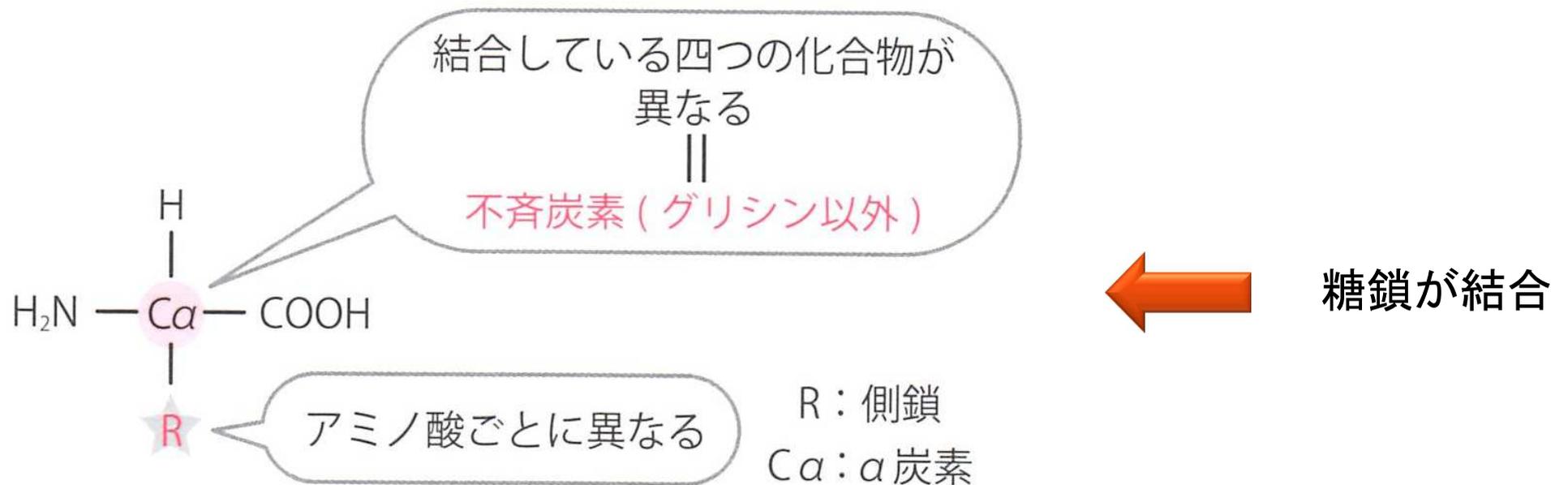
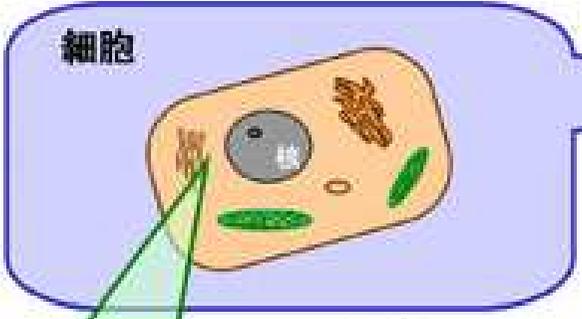


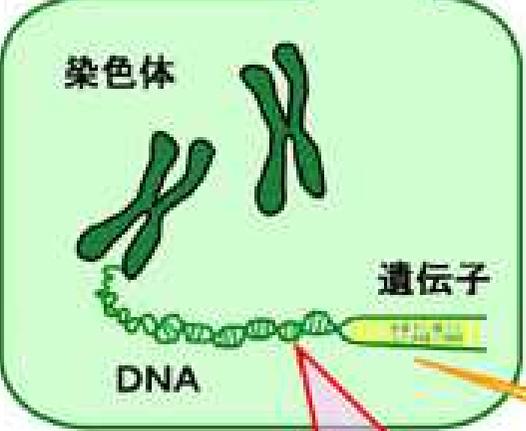
図3-4-1 アミノ酸の基本骨格

遺伝子ってなに？

②細胞の核の中に46本の染色体がある



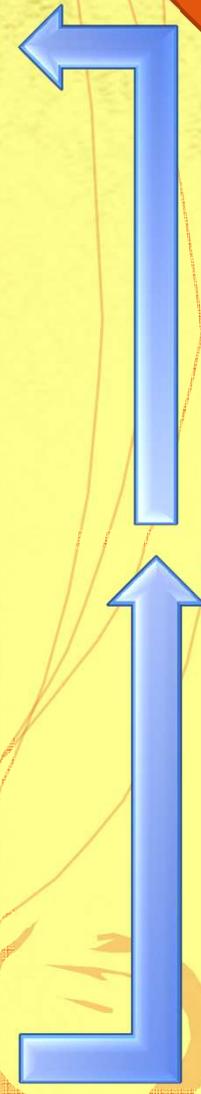
①人間の身体は約60兆個の細胞でできている



③染色体は2重らせん構造のDNAでできている

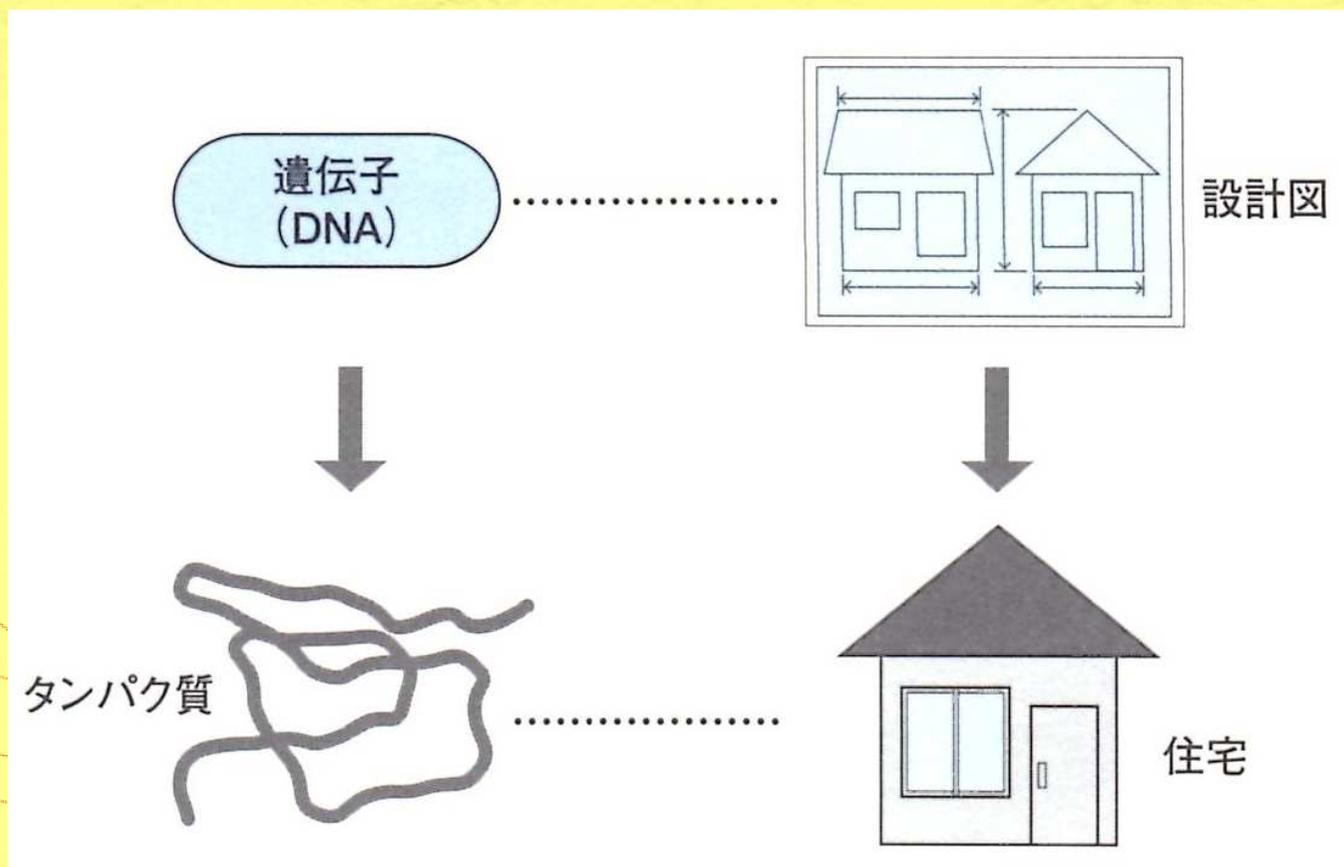
⑤遺伝子の命令で身体をつくるタンパク質が製造される

④DNAの中の決まった場所に**遺伝子**がある



遺伝子の基本的な機能とはなにか？

⇒タンパク質を作るための情報を蓄えていること
(ヒトの生命活動は、タンパク質が細胞内で働くことによって維持されている)



**遺伝子は
タンパク質の設計図**

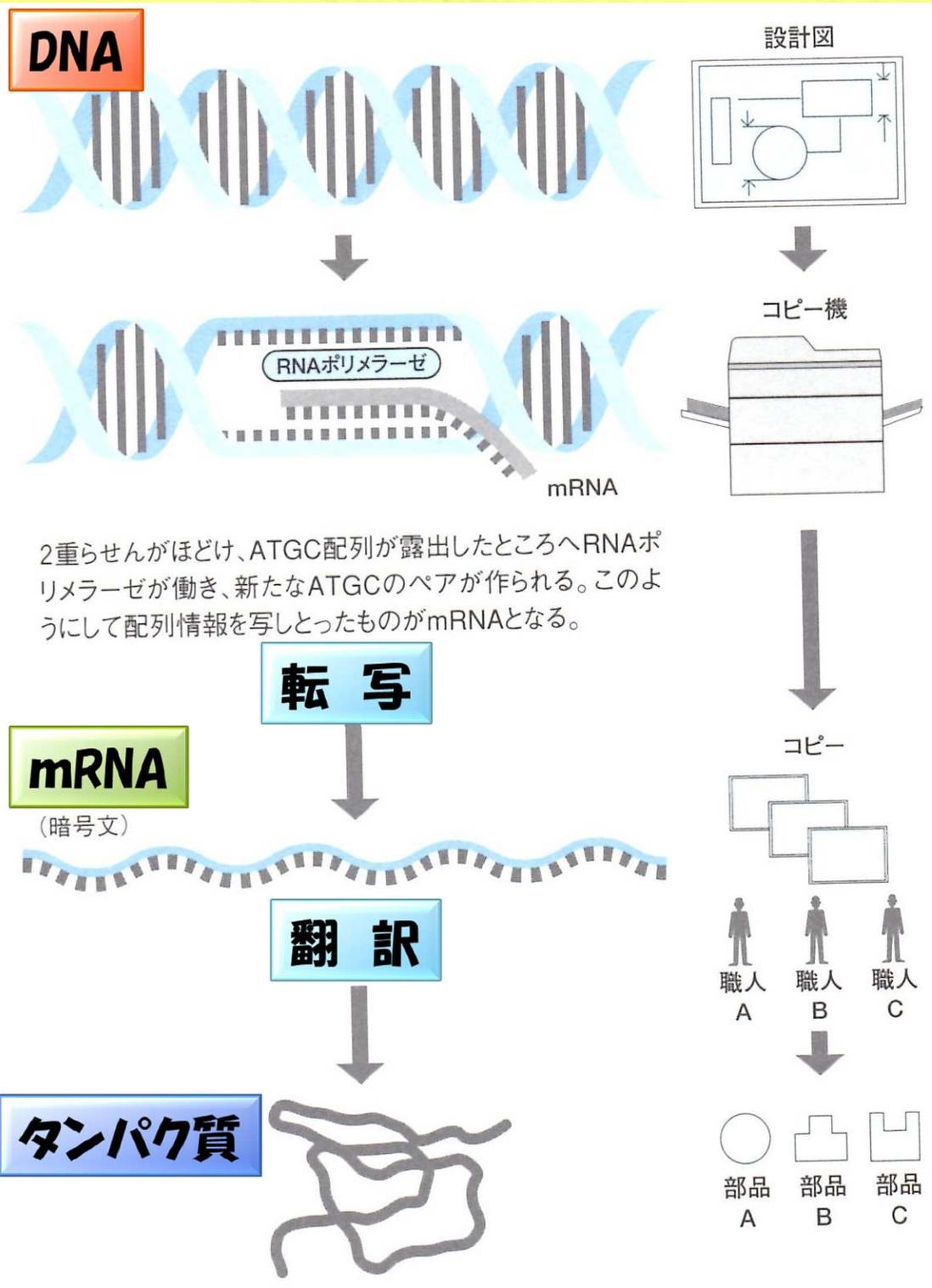
**遺伝子に異常があると、
異常なタンパク質が造ら
れる**

タンパク質は どのように作られるか？

① 設計図である遺伝子の配列 情報をコピーする

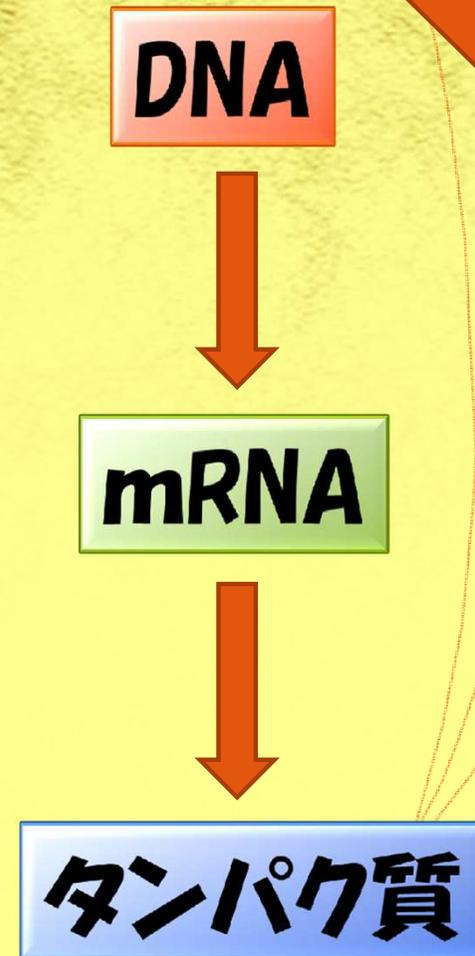
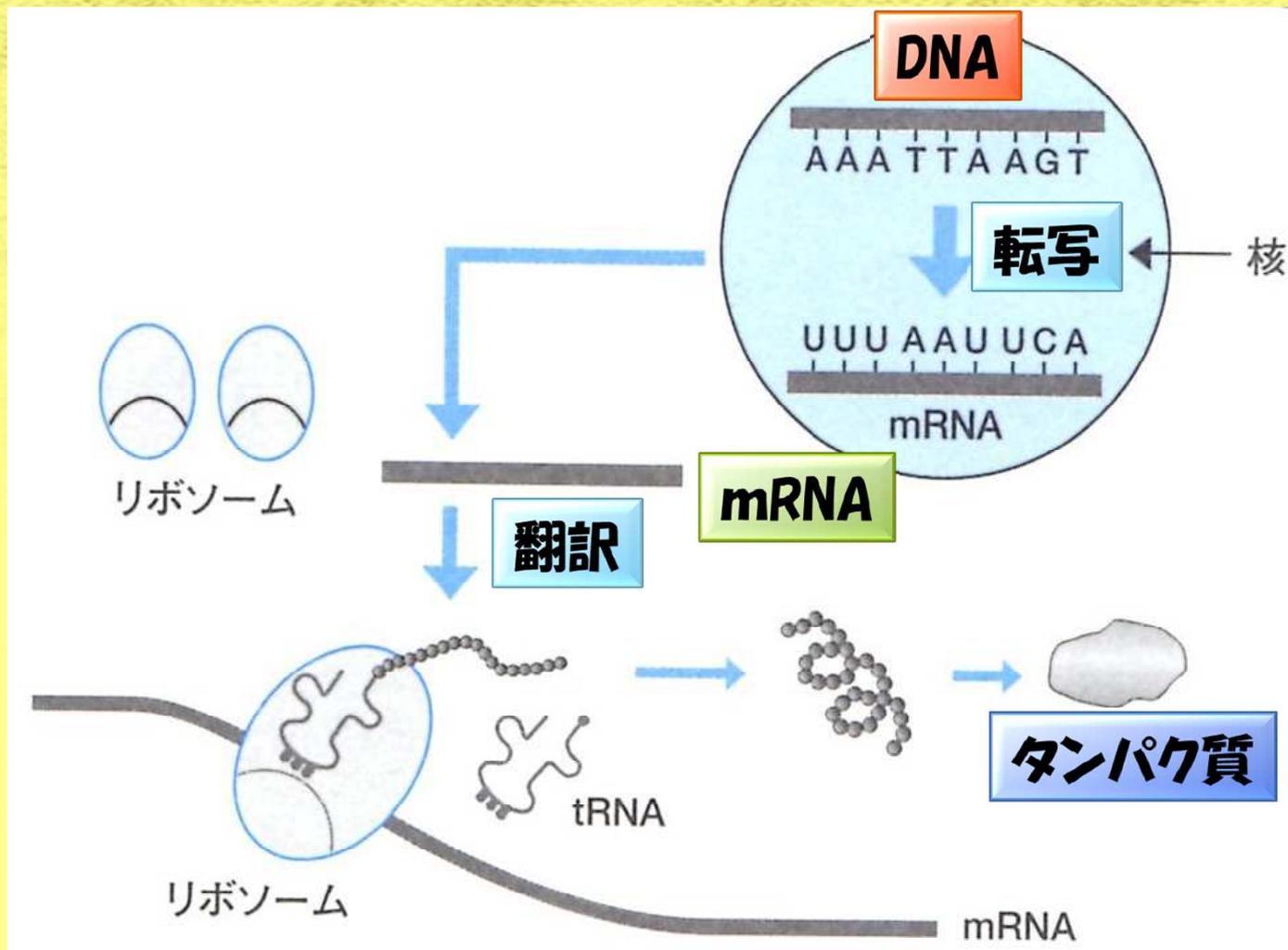
- ・遺伝子情報をコピーしたものを「**mRNA**」という
- ・遺伝子からmRNAが作られることを「**転写**」という

コピーするのは、設計図の元本の紛失予防や書き換えられる危険をなくするため



RNAからタンパク質ができるまで

ミニ知識
11-1



② mRNA上の暗号解読を行い、タンパク質を作る(タンパク質合成)

この流れのことを「**翻訳**」という

DNA



mRNA



タンパク質

タンパク質は 何からできているのか？

タンパク質がからだを作っている

毛髪・爪・皮膚・筋肉・酵素・ホルモン ……



すべてのタンパク質は **アミノ酸** からできている

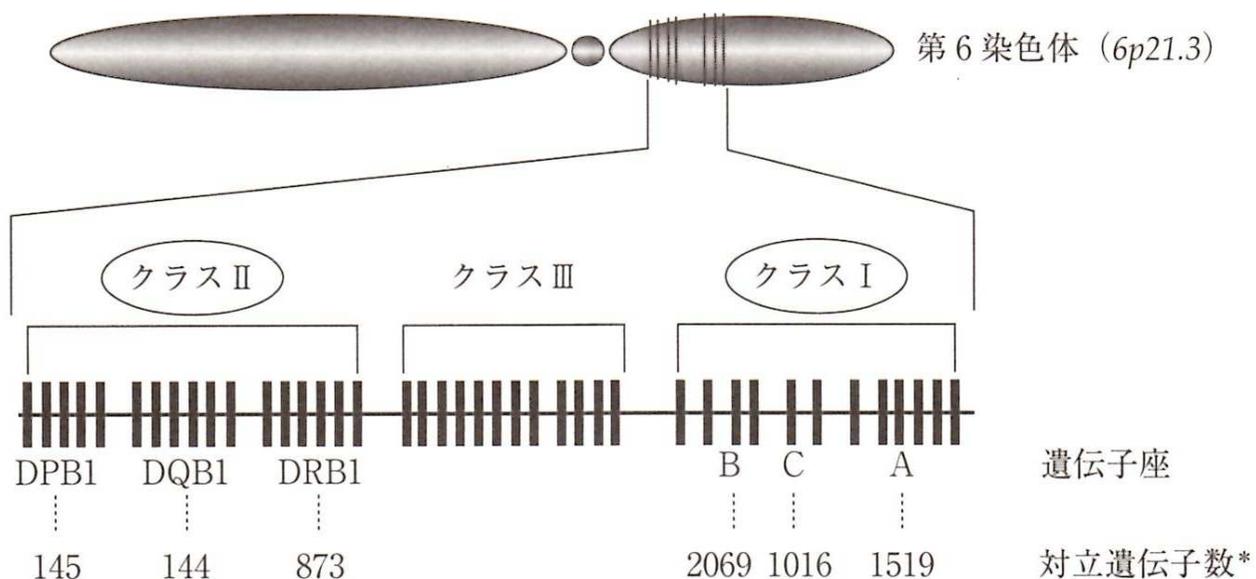
グリシン	アラニン	バリン	ロイシン
イソロイシン	セリン	スレオニン	システイン
メチオニン	アスパラギン	グルタミン	フェニルアラニン
チロシン	トリプトファン	プロロン	アスパラギン酸
グルタミン酸	リジン	アルギニン	ヒスチジン

- アミノ酸は**20種類**ある
- ひとつひとつのタンパク質は**20種類のアミノ酸が数百個並ぶ**ことで作られる

赤字は必須アミノ酸



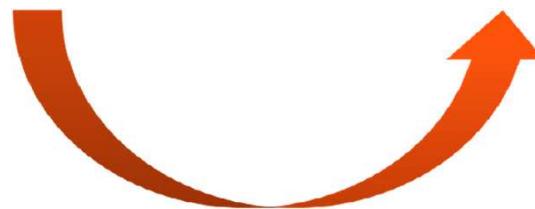
HLA遺伝子 ⇒ HLA抗原



*<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> より引用



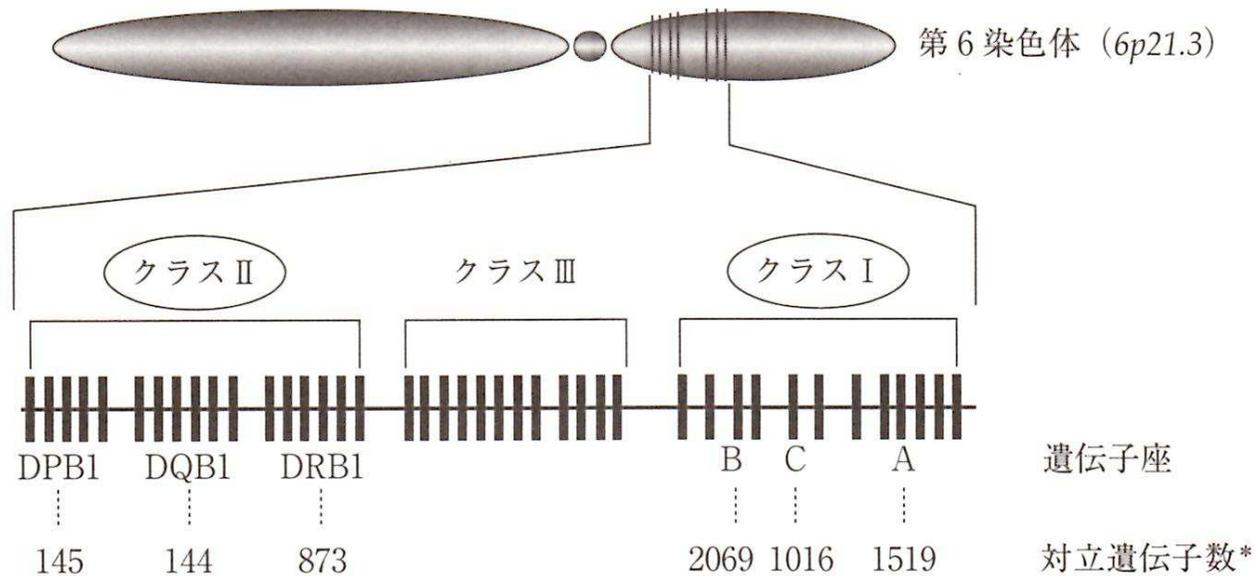
新版日本輸血・細胞治療学会認定制度指定カリキュラム



6番染色体短腕 上にある**HLA遺伝子**からの命令で、
糖蛋白質である**HLA抗原**が作られ、白血球の表面で目印となる

HLA遺伝子座

新版日本輸血・細胞治療学会
認定制度指定カリキュラム



*<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> より引用

クラス II

- HLA-**DRB1**、DQB1、DPB1
- **限られた細胞** (B細胞、マクロファージ、活性化T細胞など) の細胞表面に出現している

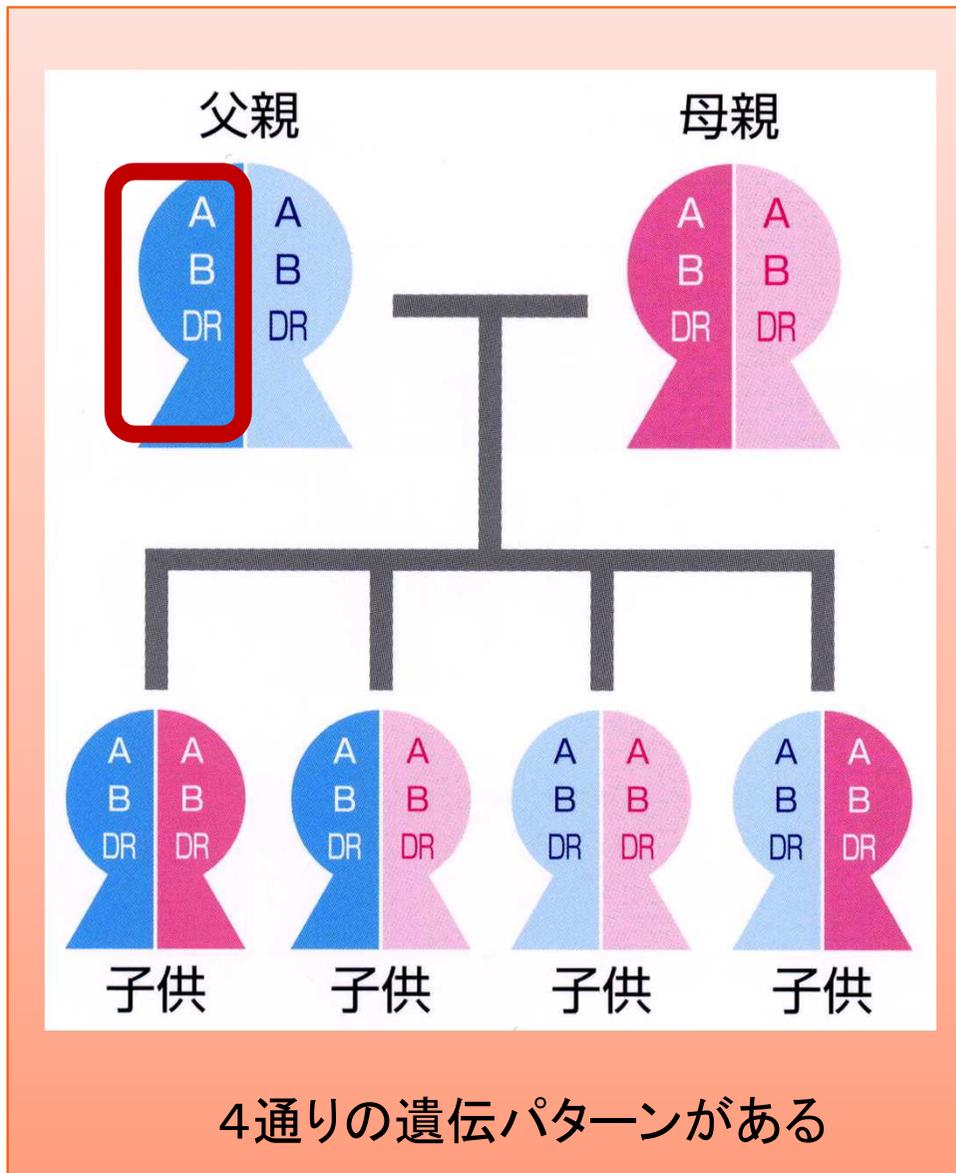
クラス I

- HLA-**A、B、C**
- **ほとんどの有核細胞** の細胞表面上に出現している

造血幹細胞移植とHLA

HLA (human leukocyte antigen)

ハプロタイプ



親から子へ

同胞(兄弟)で
HLAが一致する確率は
25%である。

どのようにドナーを探すか？

- 同種造血幹細胞移植において重要なのは
HLA-A、B、C、DR で、父由来と母由来の
計8種類が一致するドナーを探す。

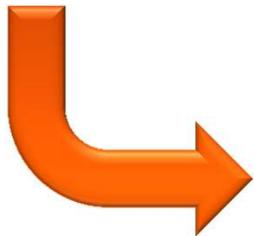
クラス I

- HLA-**A、B、C**

クラス II

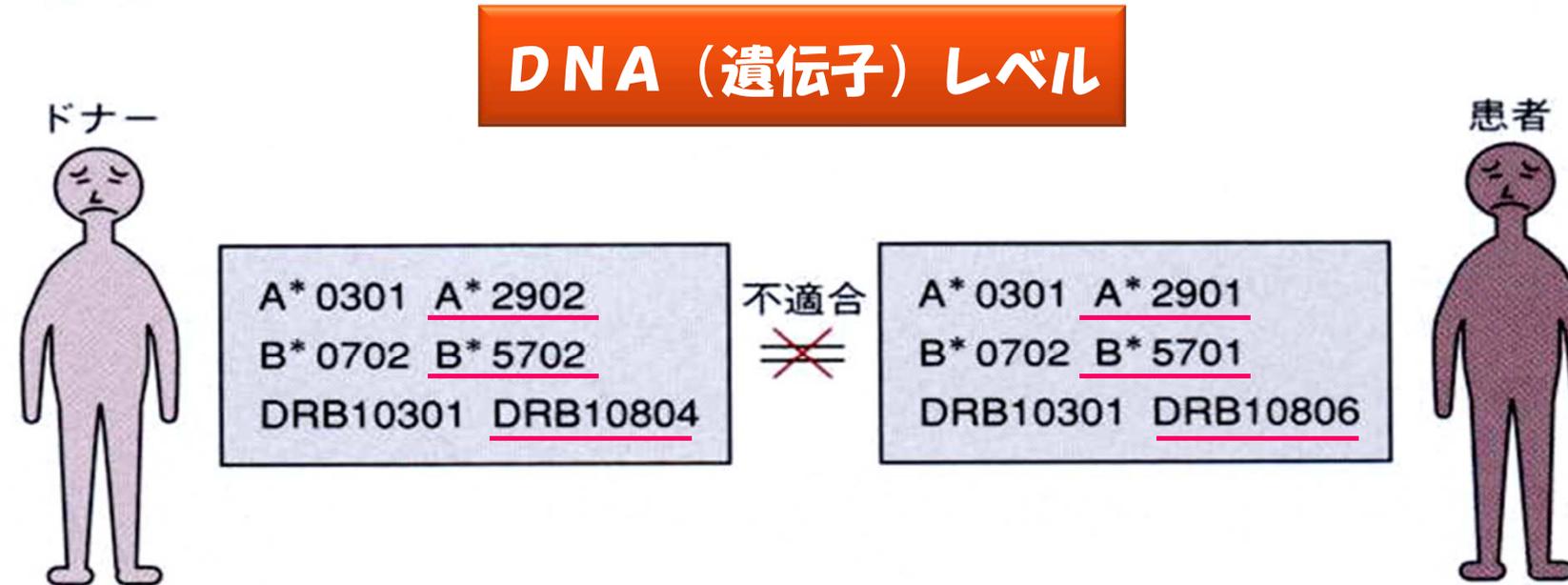
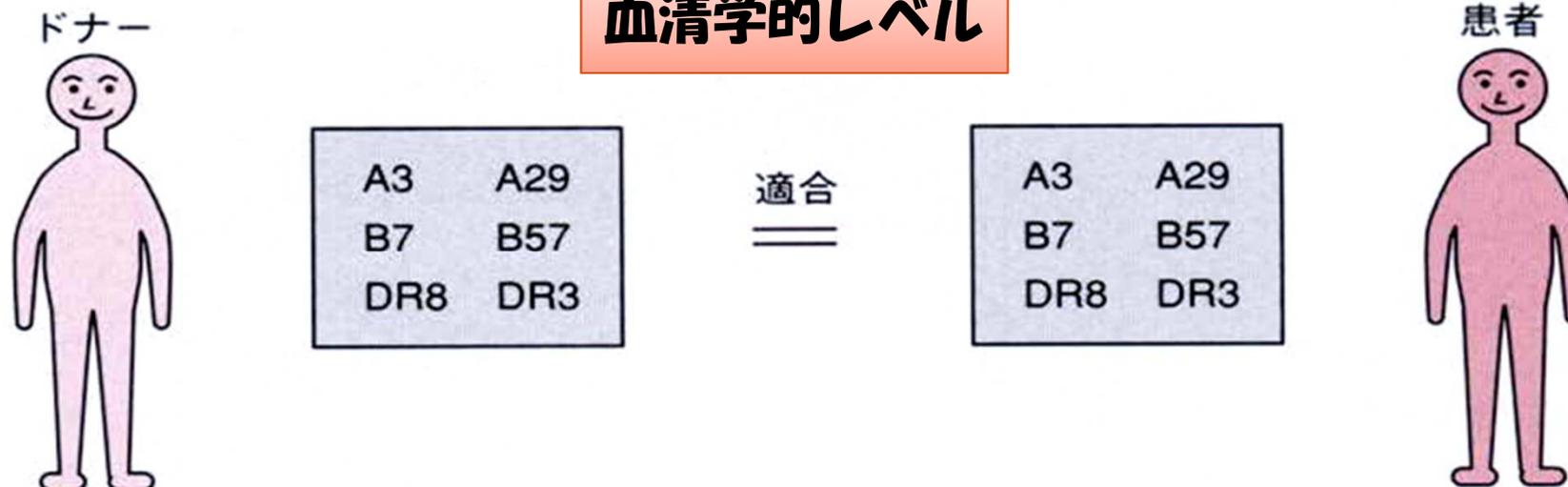
- HLA-**DRB1**

- HLAが一致する確率は同胞(兄弟)で**25%**である。
- 両親や親戚では**1%以下**、他人同士では**数百～数万人に1人**の確率で
適合する。



兄弟ドナーが見つからない場合は、
骨髄バンク・臍帯血バンクを利用してドナーを探す。

HLA検査



HLA検査には、血清検査とより精密な遺伝子検査の2つの方法があり、血清検査で適合していても、遺伝子検査では不適合になることがある

日本人におけるHLA-Aの遺伝子頻度

血清型	DNA型	遺伝子頻度(%)
A1	A0101	0.57
A2	A0201	10.71
	A0206	8.99
	A0207	2.87
	A0210	0.76
A3	A0301	0.54
A11	A1101	10.71
A24	A2402	36.52
A26	A2601	11.28
	A2603	1.91
A30	A3001	0.38
A31	A3101	6.88
A33	A3303	7.84

造血幹細胞移植とドナー選択

ドナー選択の優先順位

① HLA適合同胞



② HLA適合非血縁者



③ HLA不適合血縁者

HLA1抗原不適合血縁者

③ HLA不適合非血縁者

HLA1アレル不適合非血縁者

③ 臍帯血移植

HLA2抗原以上不適合血縁者

ドナー選択の優先順位

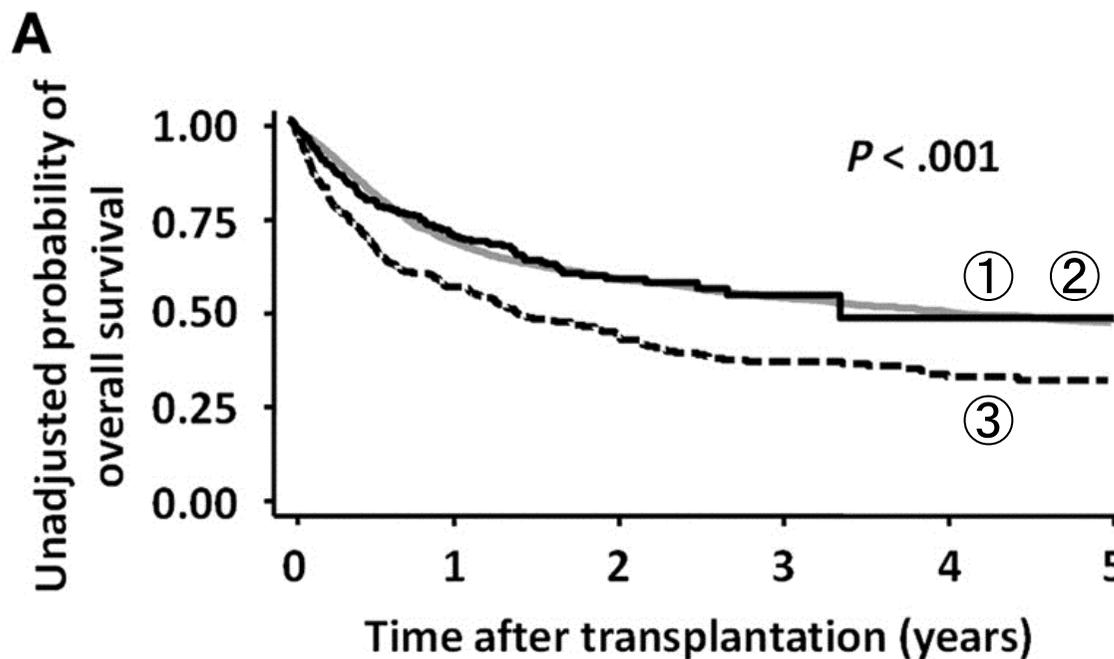
① HLA適合同胞



② HLA適合非血縁者



③ HLA不適合血縁者

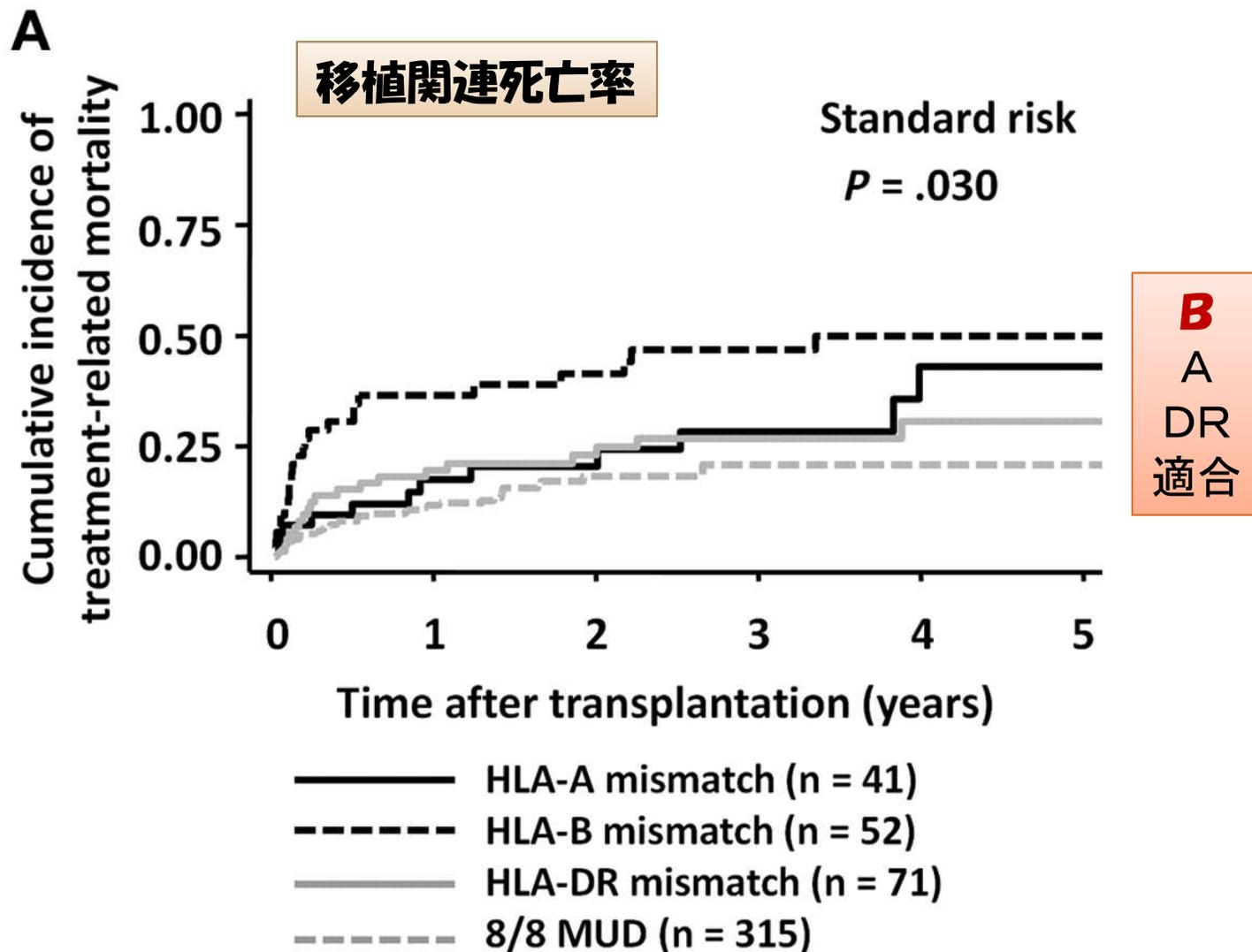


- ② HLA適合非血縁者
- - - ③ HLA1抗原不適合血縁者
- ① HLA適合血縁者

ドナー選択の優先順位

③ HLA不適合血縁者

HLA I 抗原不適合血縁者



ドナー選択の優先順位

①HLA適合同胞



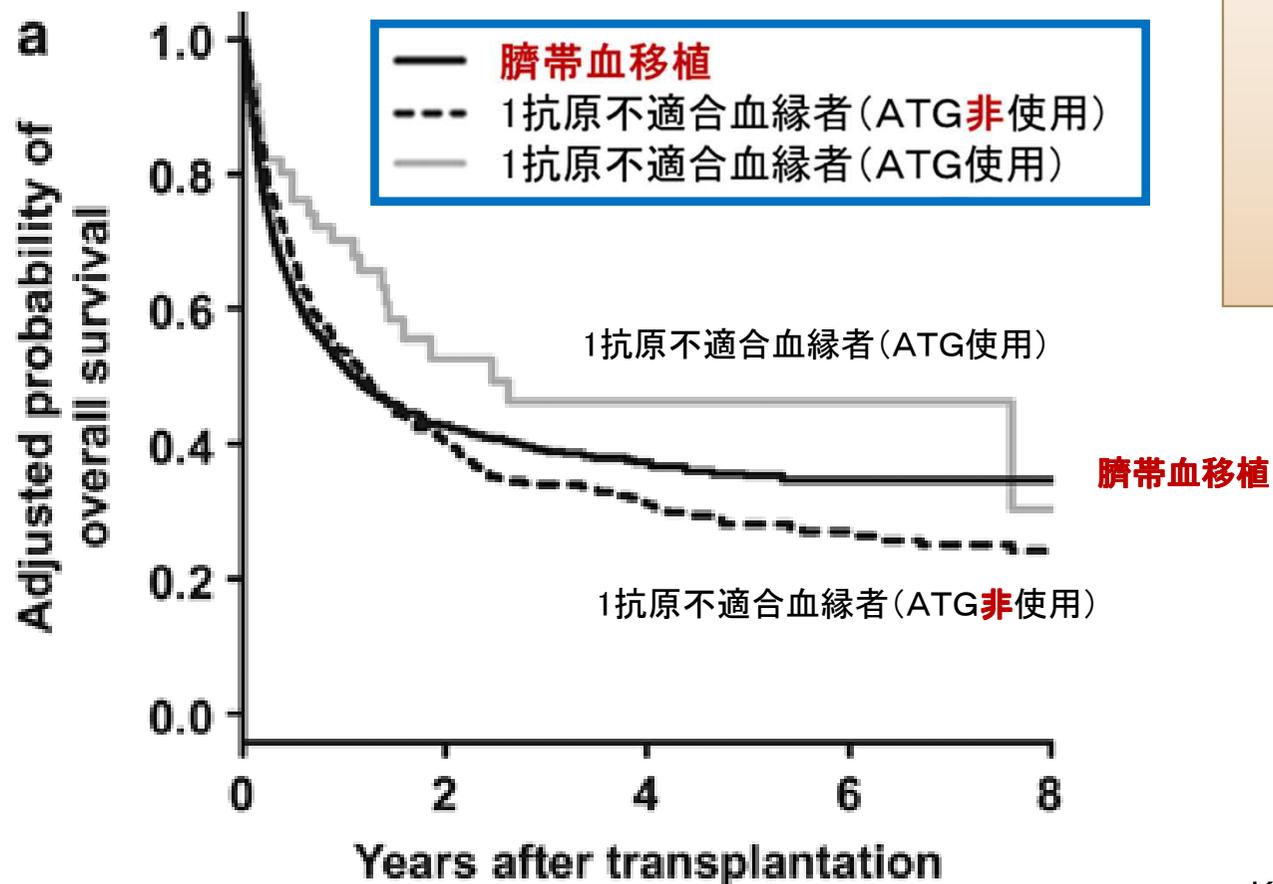
②HLA適合非血縁者



③HLA不適合血縁者

③臍帯血移植

HLA I抗原不適合血縁者



ATGとは

抗胸腺細胞グロブリン

(antithymocyte globulin)

免疫抑制剤

ドナー選択の 優先順位



HLA1アリル不適合非血縁者を“1”とした場合の臍帯血移植の値

	AML/ALL/MDS	優位差
全生存率	臍帯血=0.85	なし
無再発生存率	臍帯血=0.97	なし
治療関連死亡率	臍帯血=0.68	あり

臍帯血移植のまとめ

臍帯血移植の特徴

①幹細胞はすでに採取・凍結保存されている(分娩時)



骨髄バンク

	平成24年度	平成25年度
患者登録から移植まで	147日	149日
ドナードナーコーディネート開始から骨髄採取まで	123日	124日

臍帯血移植の特徴

②HLAが不適合でも移植が可能

赤字は有意差有り

著者・発表年	疾患	移植細胞	HLA不適合度	急性GVHD発症率 (Ⅱ－Ⅳ)
Atsuta・2009	AML	臍帯血	0-2	32%
		非血縁骨髄	0	35%
	ALL	臍帯血	0-2	28%
		非血縁骨髄	0	42%
Rocha・2004	AML/ALL	臍帯血	0-3	26%
		非血縁骨髄	0	39%
Atsuta・2013	AML/ALL/ MDS	臍帯血	0-2	9% (Ⅲ－Ⅳ)
		非血縁骨髄	1	19% (Ⅲ－Ⅳ)
Laughlin・2004	AML/ALL/ CML/MDS	臍帯血	1-2	41%
		非血縁骨髄	1	52%

GVHDが起こりにくい



ドナーが見つかりやすい

造血幹細胞移植情報サービス

造血幹細胞移植情報サービス

骨髄バンク・さい帯血バンクポータルサイト

Google™ カスタム検索 Search

一般の方へ

骨髄ドナー登録者の方へ

患者さんへ

医療関係の方へ

造血幹細胞 適合検索サービス

登録公開情報

骨髄バンク集計

さい帯血バンク集計

移植成績

Q & A

お知らせ

- 2016.05.12 【統計資料】 骨髄バンク及びさい帯血バンクの集計を更新しました
- 2016.05.09 【イベント】 ボランティアの集い開催情報を掲載しました
- 2016.04.28 【イベントレポート】 患者サロン「動物たちを写そう・ふれあおう」
- 2016.04.19 【お知らせ】 熊本地方を震源地として発生した地震による影響について

骨髄バンクドナー登録したい

骨髄バンクドナー登録の流れや条件、受付窓口などを紹介。

さい帯血を提供したい

提供までの流れや登録条件、受付窓口のご紹介。

骨髄ドナー登録者登録内容変更ページ

ログイン

登録内容の変更について

骨髄ドナー登録者の方、登録内容変更について。

造血幹細胞移植について

造血幹細胞移植とは。適応疾患やHLAについて。

移植病院を探す

全国から骨髄・さい帯血バンクの移植病院を検索。

相談窓口・支援団体

白血病・がんなどのご相談や支援団体の情報。

さい帯血バンク医療機関向けサービス

ログイン

統計資料

骨髄バンク/さい帯血バンクの集計情報や移植成績などのご紹介。

イベント

イベント情報

BANK! BANK!

このページに「いいね!」 336 いいねの総数

BANK! BANK!

昨日 2:00

採取直後は、感動で人目もはばからず号泣
～骨髄バンクにドナー登録し、骨髄を提供した小田原市からいらしたお母様、ご紹介!

造血幹細胞移植情報サービス

対象ドナー数: 357,723
対象さい帯血数: 11,239

造血幹細胞適合検索サービス

- ▶▶ HLA型入力
- ▶▶ アリルコード照会
- ▶▶ 利用マニュアル
- ▶▶ お問い合わせ

詳細 ボタンを押すと適合情報をリスト表示します。

患者情報

体重

60

印刷

検索用抗原 DNA型	A		B		C		DR	
	A2	A24	B8	B15	Cw3	Cw4	DR1	DR4

さい帯血検索結果

適合抗原数	適合さい帯血数		詳細
	細胞数 2x10 ⁷ /kg 未満	細胞数 2x10 ⁷ /kg 以上	
6抗原適合	0	0	
5抗原適合	6	2	詳細
4抗原適合	213	32	詳細
総合計	219	34	詳細

さい帯血予約検索画面へは [こちら](#) から

造血幹細胞移植情報サービス

適合さい帯血リスト表示

[画面説明](#)
[印刷](#)

患者情報

体重 60

検索用抗原 DNA型	A		B		C		DR	
	A2	A24	B8	B15	Cw3	Cw4	DR1	DR4

適合さい帯血(5抗原適合 1ミスマッチ)

有核細胞数順
 ランク順

全件

再表示

No	適合 抗原数	ミスマッチ GVH	ミスマッチ HVG		A		B		C		DR		有核細胞数 ($\times 10^7/\text{kg}$)	CD34+細胞数 ($\times 10^5/\text{kg}$)	GMコロニー数 ($\times 10^3/\text{kg}$)	バンク	管理番号
1	5	1	1	抗原型	A2	A24	B75	B7	Cw9	Cw7	DR1	DR4	2.18	0.16	5.7	CENT	70052-260M 申込
		-	-	アリル	02:01	24:02	15:11	07:02	03:03	07:02	01:01	04:05					
2	5	1	1	抗原型	A2	A24	B75	B59	Cw9	Cw1	DR1	DR4	2.03	0.49	19.0	KNKI	109517H 申込
		-	-	アリル	02:01	24:02	15:11	59:01	03:03	01:02	01:01	04:05					
3	5	1	1	抗原型	A2	A24	B7	B62	Cw9	Cw7	DR1	DR4	1.86	0.36	9.5	KANT	1100212212922 申込
		-	-	アリル	02:06	24:02	07:02	15:28	03:03	07:02	01:01	04:05					
4	5	1	1	抗原型	A2	A24	B62	B51	-	-	DR1	DR4	1.79	0.52	15.6	TOKY	H200902004 申込
		-	-	アリル	-	-	-	-	-	-	01:01	04:10					
5	5	1	1	抗原型	A2	A24	B7	B62	Cw7	Cw4	DR1	DR4	1.51	0.16	3.4	MIYG	4081 申込
		-	-	アリル	02:01	24:02	07:02	15:01	07:02	04:01	01:01	04:06					
6	5	1	1	抗原型	A2	A24	B7	B62	-	-	DR1	DR4	1.50	0.46	15.3	KSYU	CB000-5334 申込
		-	-	アリル	02:06	24:02	07:02	15:01	-	-	01:01	04:06					
7	5	1	1	抗原型	A2	A24	B75	B7	Cw9	Cw7	DR1	DR4	1.46	0.27	7.7	KSYU	CB000-7629 申込
		-	-	アリル	02:01	24:02	15:11	07:02	03:03	07:02	01:01	04:05					
8	5	1	1	抗原型	A2	A24	B7	B62	Cw9	Cw7	DR1	DR4	1.29	0.33	6.0	CENT	6738-365F 申込
		-	-	アリル	02:01	24:02	07:02	15:01	03:03	07:02	01:01	04:06					

臍帯血移植の特徴

③採取細胞数が少ない



体重の重い大人では
臍帯血移植ができない

臍帯血採取量の分布



臍帯血移植の特徴

④生着不全が多い

- ◆ 臍帯血中の有核細胞数が少ないと、好中球生着までの期間が延長する
- ◆ 有核細胞数 $2 \sim 2.5 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上が推奨されている
- ◆ $\text{CD}34^+$ 細胞数も多い方が生着率が高い

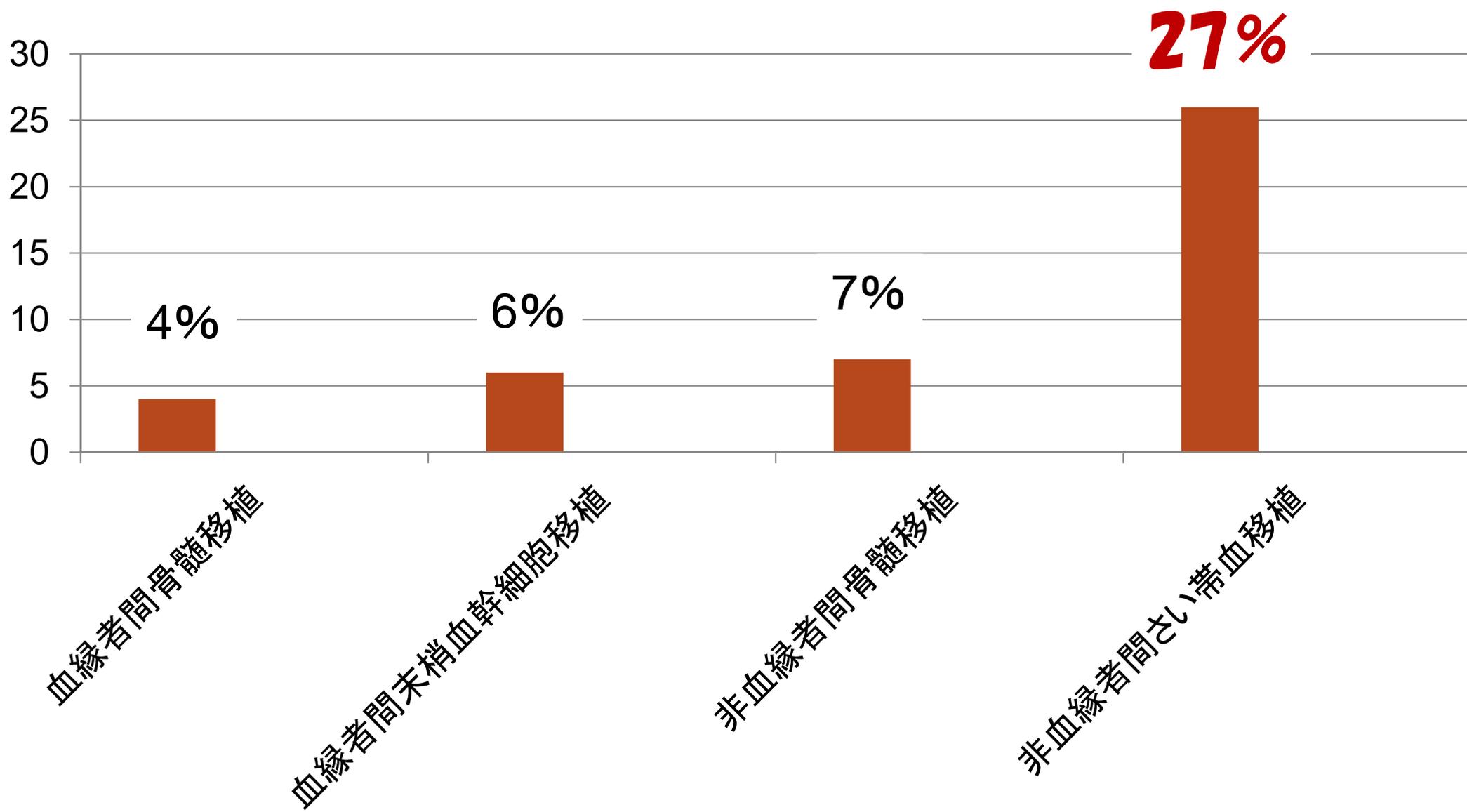
- しかし、必要最低な有核細胞数や $\text{CD}34^+$ 細胞数はあきらかではない

さい帯血検索結果

適合抗原数	適合さい帯血数		詳細
	細胞数 $2 \times 10^7 / \text{kg}$ 未満	細胞数 $2 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上	
6抗原適合	0	0	
5抗原適合	6	2	詳細
4抗原適合	213	32	詳細
総合計	219	34	詳細

さい帯血予約検索画面へは[こちら](#)から

生着不全率



臍帯血移植の特徴

④生着不全が多い

HLA抗体

- HLA抗原に対する抗体
- 妊娠や輸血によって、本人以外のHLA抗原にさらされた人に、非自己のHLA抗原に対する抗HLA抗体が出現する
- 同種移植では拒絶の原因となる

白血球の表面のHLA抗原



臍帯血移植における生着不全と抗HLA抗体

	好中球生着率
HLA抗体が陰性	83%
ドナーHLAに対応しないHLA抗体を有する	73%
ドナーのHLAに対するHLA抗体を有する	32%

それでもドナーが見つからない

ドナー選択の優先順位

① HLA適合同胞



② HLA適合非血縁者



③ HLA不適合血縁者

HLA1抗原不適合血縁者

③ HLA不適合非血縁者

HLA1アリル不適合非血縁者

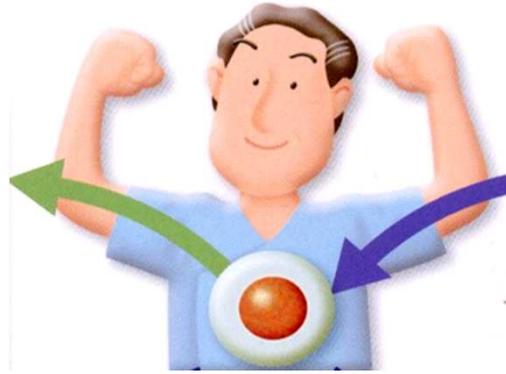
③ 臍帯血移植

それでもドナーが見つからない場合は

HLA2抗原以上不適合血縁者

= HLA半合致移植 (ハフコ移植)

移植までの道のり



スピード

**ドナーを探す時間的
余裕がない場合**



③HLA不適合血縁者

③臍帯血移植

HLA

①HLA適合同胞



②HLA適合非血縁者

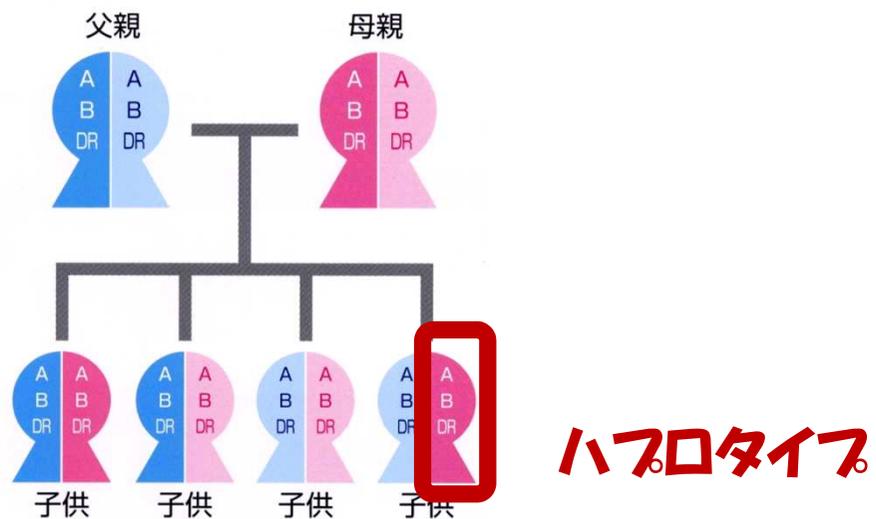


③HLA不適合血縁者

③HLA不適合非血縁者

③臍帯血移植

HLA半合致移植(ハプロ移植)



	父親由来				母親由来			
	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR
レシピエント	01	11	21	31	02	13	24	35
ドナー	01	11	21	31	04	15	26	37

HLAと

生着・拒絶・GVHD・GVL

HLAは自己と非自己を認識する

ドナー



レシピエント



生着

同種移植において、移植されたドナーの造血幹細胞が患者の骨髄に定着し、ドナー由来の造血が3系統とも認められるようになった状態を **生着** という。

ドナー



レシピエント



拒絶

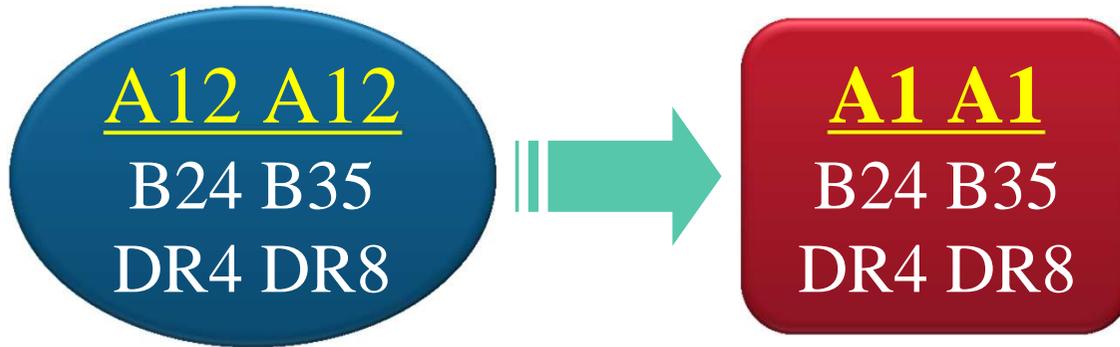
移植されたドナー由来の造血幹細胞が非自己と認識され、患者由来の免疫担当細胞に排除されてしまうことを **拒絶** という。

GVHD (移植片対宿主病)

graft-versus-host disease

ドナー

レシピエント



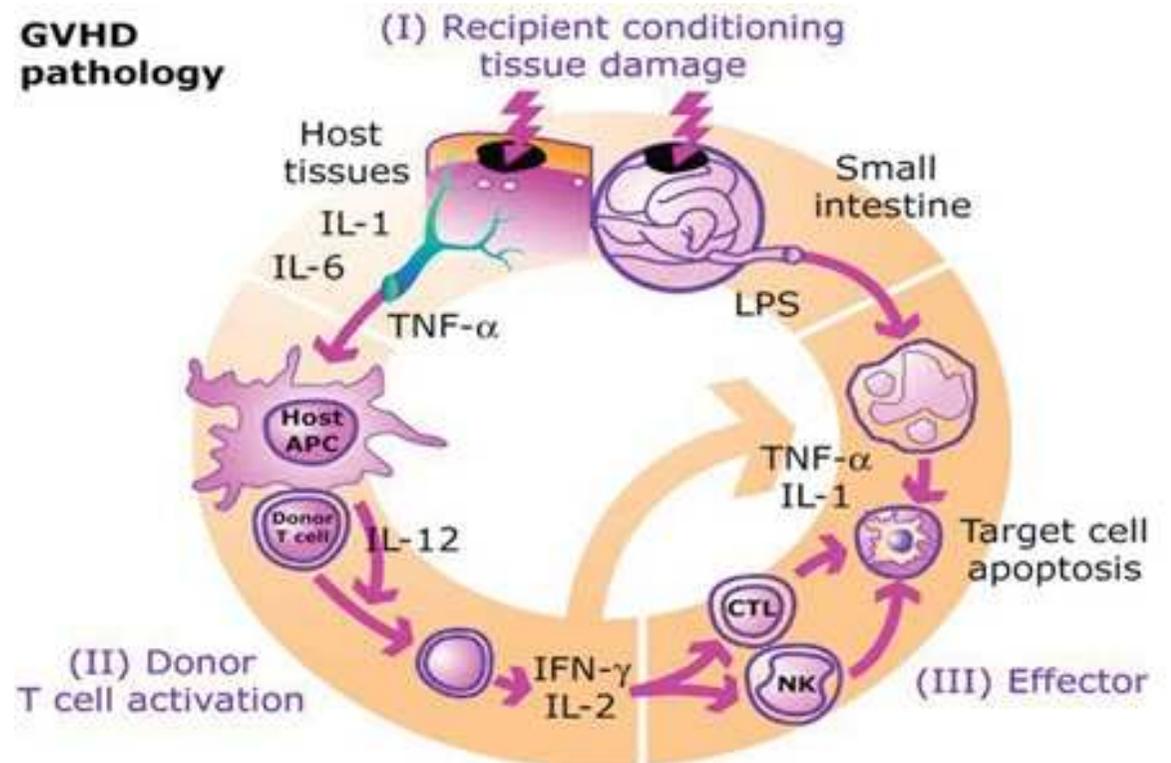
ドナー由来のTリンパ球が、患者(レシピエント)を**非自己**と認識して攻撃する

GVHD

GVHDの発症機序は複雑

- 1) 前処置によってレシピエントの組織がダメージを受ける
- 2) **ドナーのTリンパ球が活性化**される
- 3) 標的臓器を傷害する

GVHD pathology



HLA半合致移植(ハプロ移植)

ドナー



レシピエント



GVHD

HLAが半分しか合致していない
ハプロ移植では重篤なGVHDが
おこる可能性が高い

	父親由来				母親由来			
	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR
レシピエント	01	11	21	31	02	13	24	35
ドナー	01	11	21	31	04	15	26	37

GVHDの種類と症状

	急性GVHD	慢性GVHD
発症時期	移植後3カ月以内	移植後3カ月以降
原因	移植された造血幹細胞に混じっているTリンパ球が身体を攻撃する	移植された造血幹細胞から分化・成熟したTリンパ球が身体を攻撃する
症状	皮膚 …皮膚の紅斑や丘疹(皮疹) 消化管 …下痢・嘔気・腹痛 肝臓 …黄疸	・皮膚が硬くなる(硬皮症) ・目や口が乾く(Sicca症候群) ・黄疸 ・息苦しい(細気管支炎)

GVHDの予防と治療

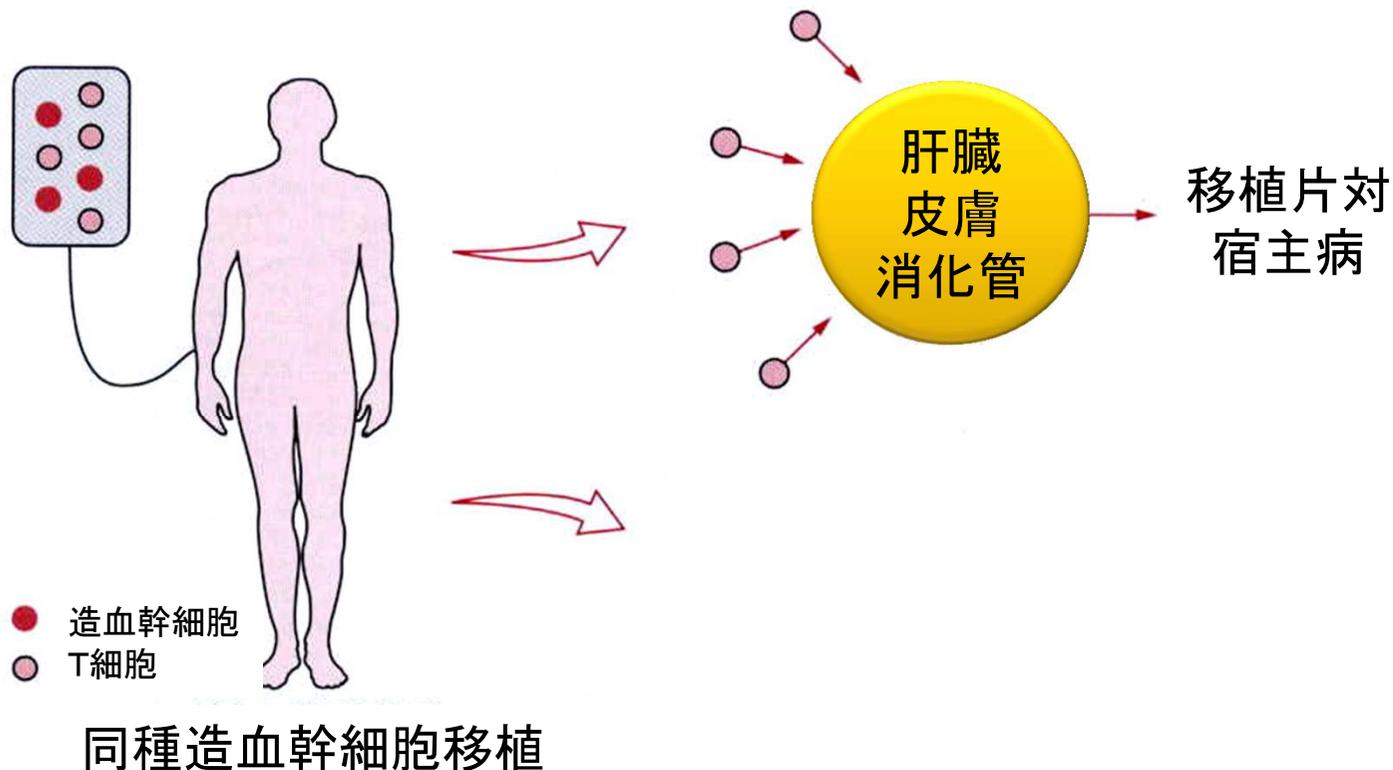
予 防

- HLAが一致したドナーを選ぶことで、GVHDの発症の頻度を減少させることができる。
- 急性GVHDの予防には**免疫抑制剤**が使われる。
シクロスポリン(CyA)、タクロリムス(TAC、FK-506)、
メトレキセート(MTX)、副腎皮質ステロイド(PSL)、
セルセプト(MMF)、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)

治 療

- GVHDの一次治療には**副腎皮質ステロイド**が主に用いられる。
- 二次治療として、上記の免疫抑制剤が用いられる。

GVL効果 (移植片対白血病効果) *graft-versus-leukemia effect*



GVHD:

ドナーのTリンパ球がレシピエントの**臓器**を異物と認識して攻撃する

GVL効果:

ドナーのTリンパ球がレシピエントの体内に残存している**白血病細胞**を異物と認識して攻撃する

GVL効果は同種造血幹細胞移植にとって重要

HLA半合致移植(ハプロ移植)を 成功させるための工夫

HLA半合致移植(ハプロ移植)を成功させるための工夫

1)徹底したT細胞除去 (ペルージャ大学)

移植時に混入するT細胞をあらかじめ除去してGVHDの発症を予防する

成績

- AMLに対しては良好な成績が期待できるが、ALLに対しては不良
- 非寛解例では予後不良で、20カ月の生存率はAMLで18%、ALLで5%
- 移植後の感染症が多い

2)高容量ATG(抗胸腺細胞グロブリン) (韓国)

前処置:FLU/BU/ATG(サイモグロブリン 12mg/kg)

GVHD予防:TAC+MTX

生着率	92%
急性GVHD (grade II - IV) 発症率	20%
治療関連死亡率	18%
生存率 寛解期移植	50%
非寛解期移植	9%

ATG（抗胸腺細胞グロブリン）



ウマ由来

- 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(商品名:リンフォグロブリン)
2008年に製造中止

ウサギ由来

- 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン(商品名:ゼットブリン)
【効能・効果】 重症・中等症の再生不良性貧血。
- 抗ヒト胸腺細胞グロブリン(ATG)製剤(商品名:サイモグロブリン)
【効能・効果】
 - 中等症以上の再生不良性貧血
 - 造血幹細胞移植の前治療
 - 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
 - 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植



再生不良性貧血とATG

- 再生不良性貧血は、汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とする疾患
- 原因は多能性造血幹細胞の減少
- 軽症～中等症と、やや重症～最重症で治療法が異なる

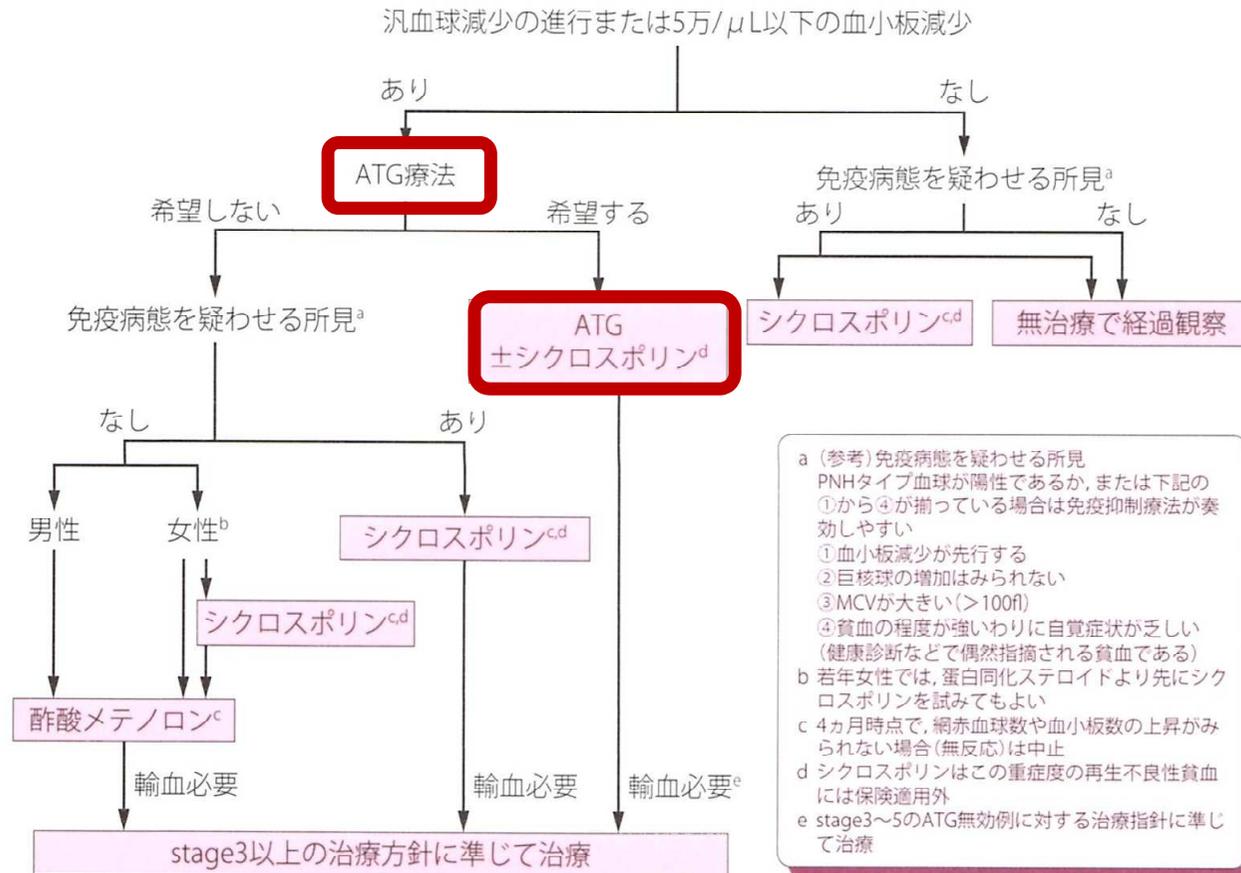


図1 再生不良性貧血の stage 1 および 2 (軽症～中等症) に対する治療指針

再生不良性貧血とATG

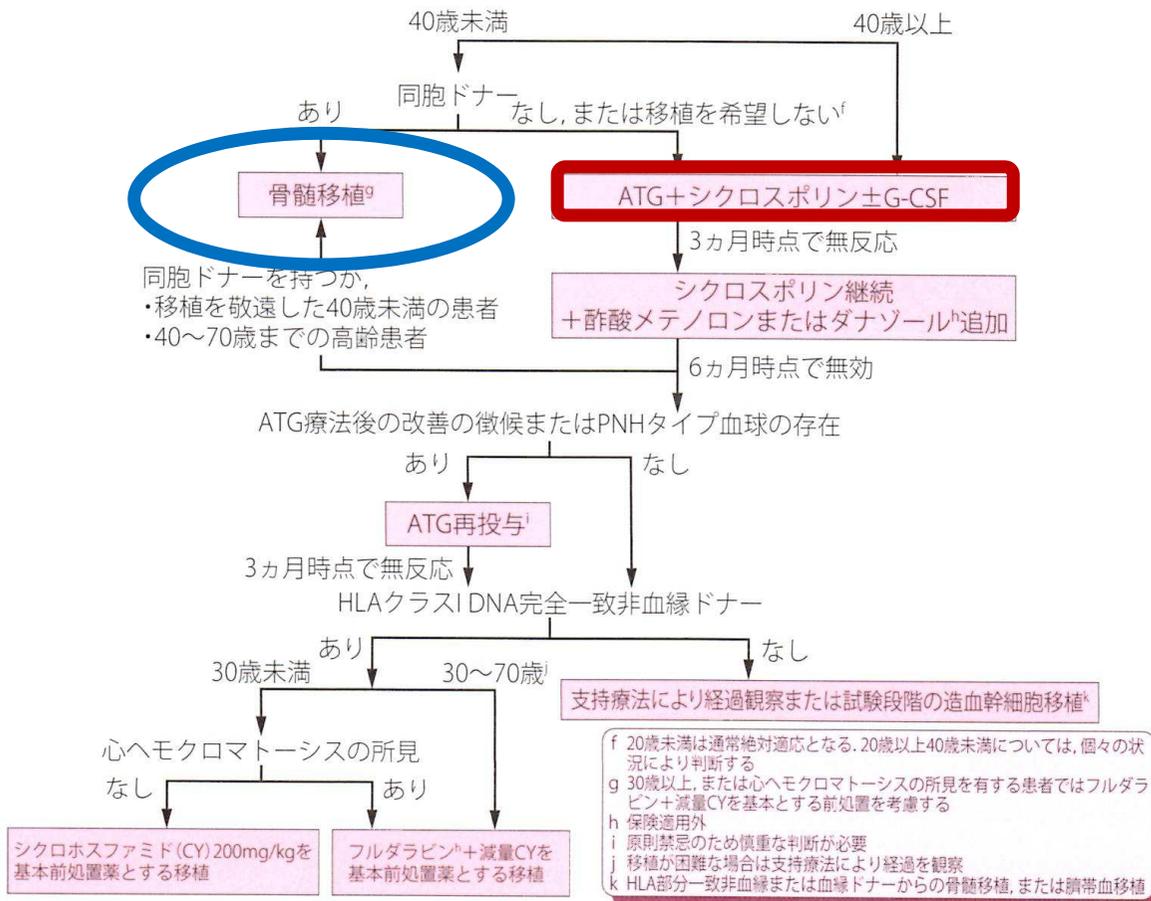


図2 再生不良性貧血の stage 3~5 (やや重症~最重症) に対する治療指針

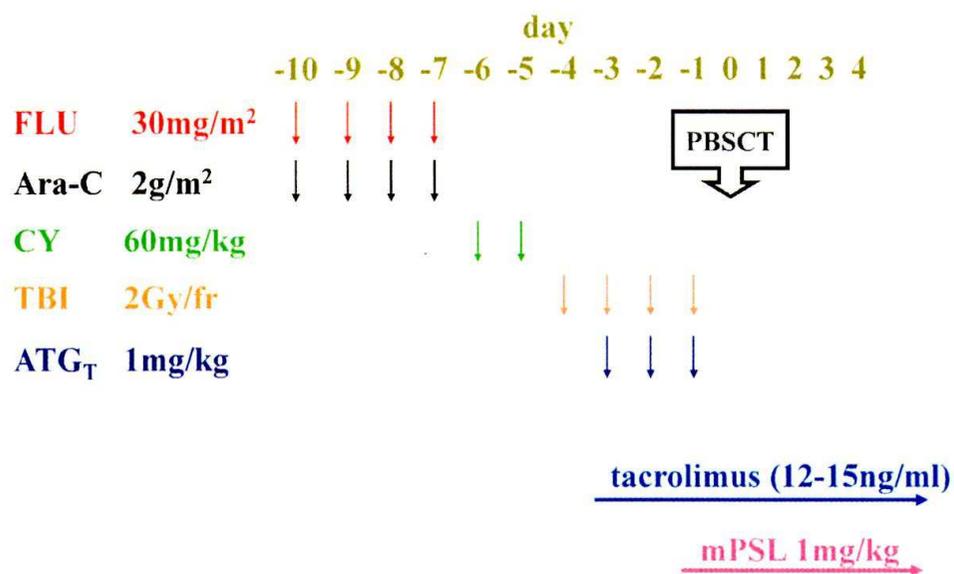
Scheinberg P et al.
N Engl J Med 365 : 430, 2011

	ウマATG	ウサギATG (サイモグロブリン)
有効率(6か月後)	68%	37%
生存率(3年後)	96%	76%

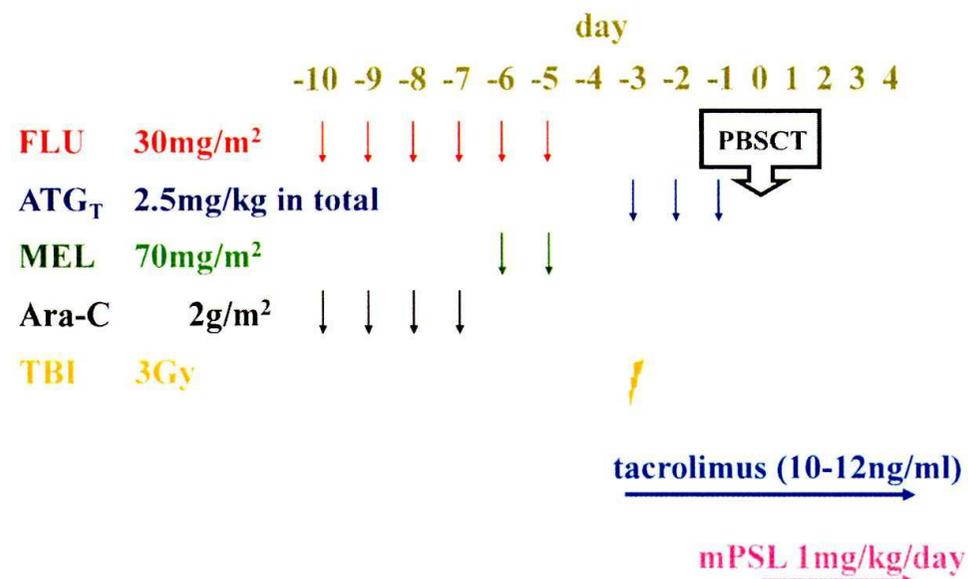
HLA半合致移植(ハフ口移植)を成功させるための工夫

3) 兵庫医大方式

Haplo-full with ATG regimen



Intensified haplo-mini



HLA半合致移植(ハプロ移植)を成功させるための工夫

4) NIMA移植 (Non-inherited maternal antigens)

母児間免疫寛容を利用した移植

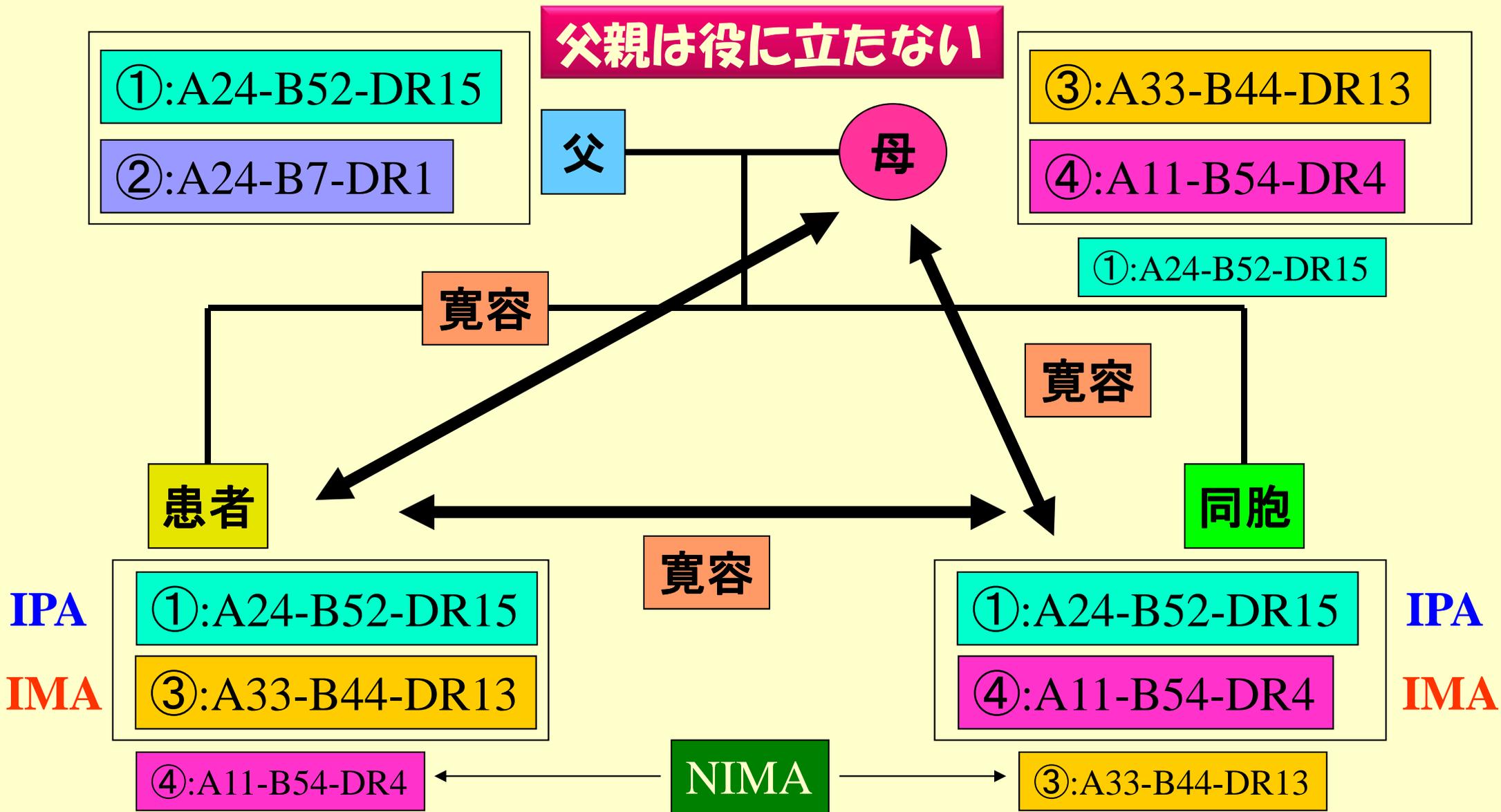
キーワード

IPA : パパから遺伝したHLA抗原

IMA : ママから遺伝したHLA抗原

NIMA : 遺伝しなかったママからのHLA抗原

母児免疫寛容・同胞間免疫寛容



HLA半合致移植(ハプロ移植)を成功させるための工夫

5)移植後シクロフォスファミドを用いたHLA半合致移植

Post-transplant cyclophosphamide

(PTCy PT/Cy Post-Cy)

シクロフォスファミド(Cy)

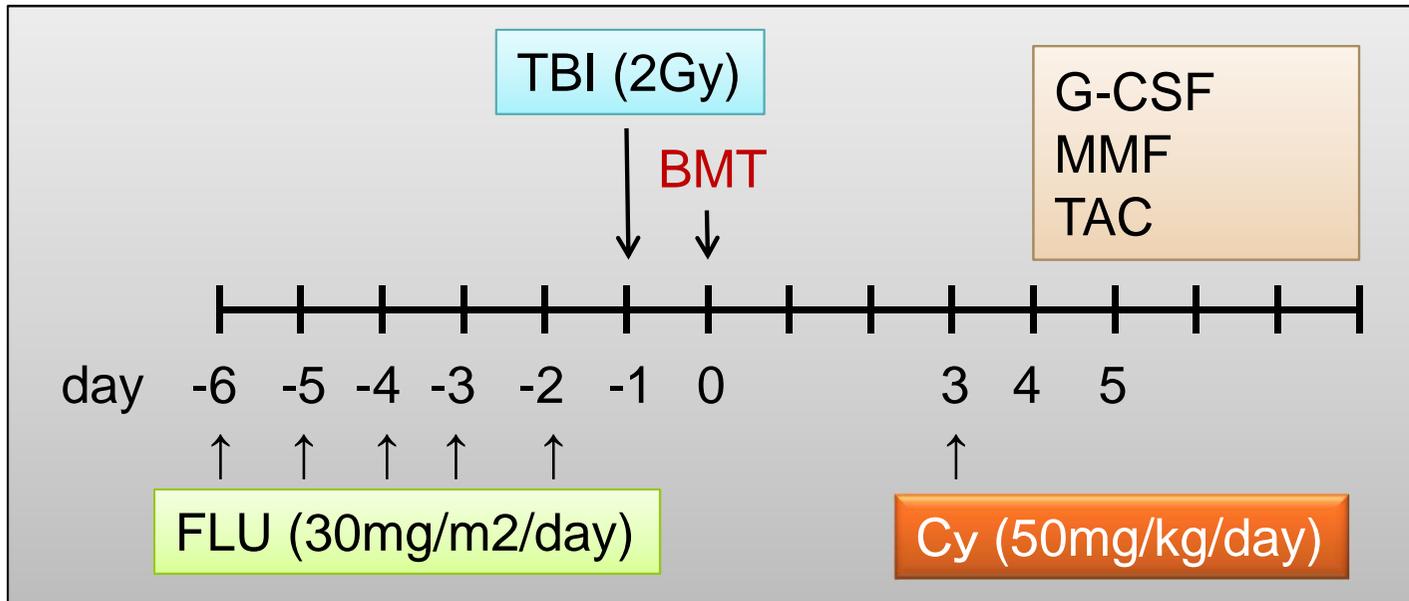
◆抗がん剤:主として血液悪性疾患

◆免疫抑制剤:リンパ球への作用が強い。

自己免疫疾患にも用いられる。

5) 移植後シクロフォスファミドを用いたHLA半合致移植

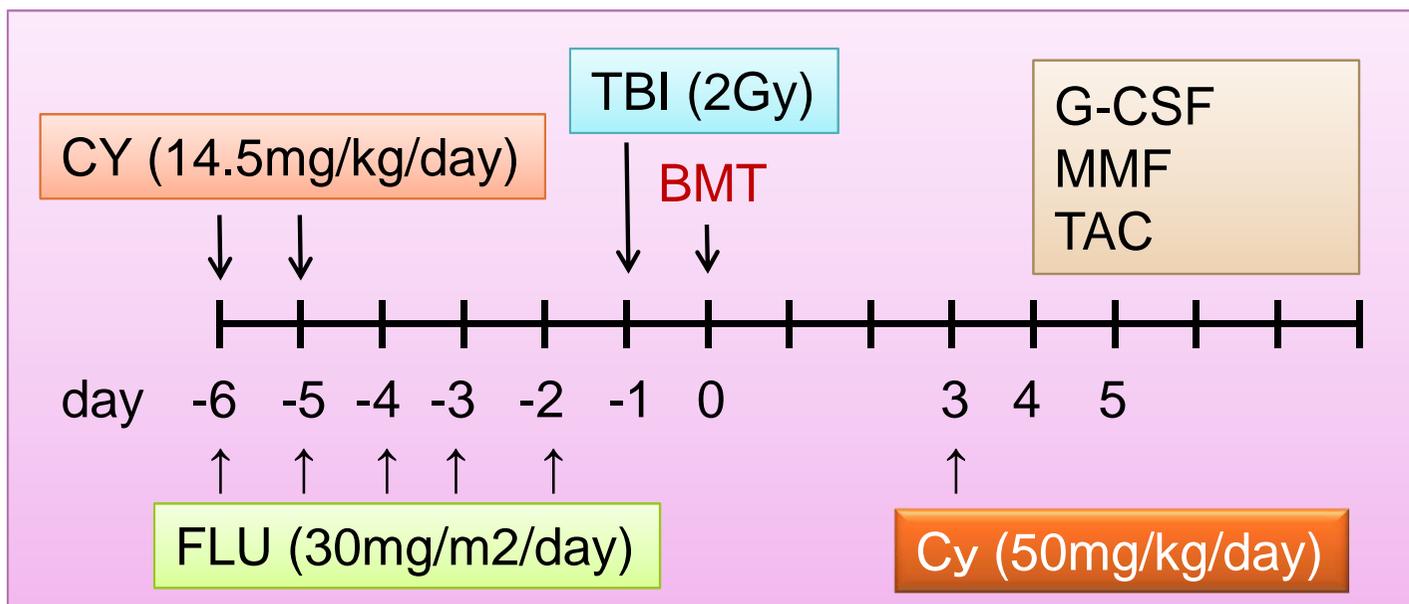
最初の報告 : 2002年 Johns Hopkins 大学



最初の3例中2例で**生着不全**



前処置を強化



10例中8例が生着

移植後に抗がん剤で
ある**Cy**を投与しても
大丈夫?

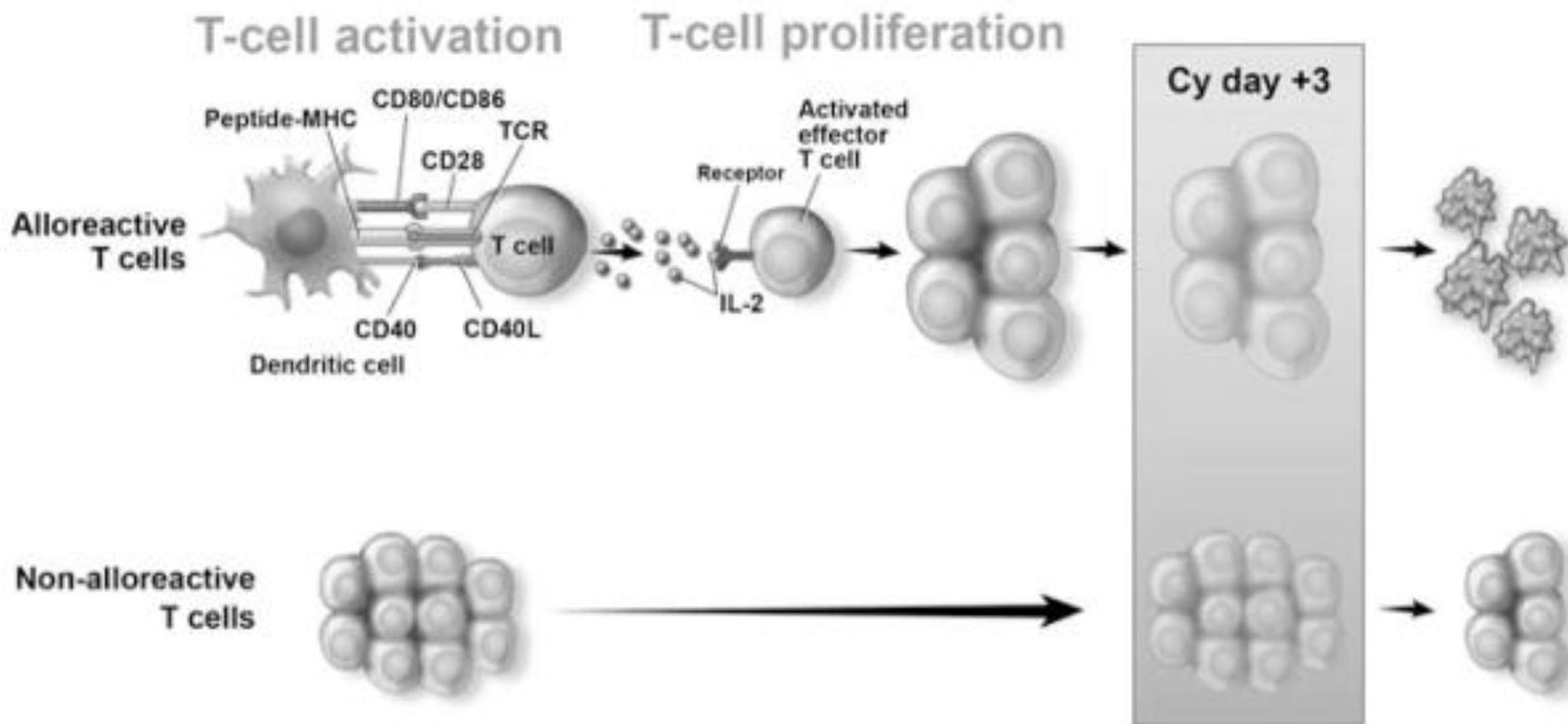
移植後に抗がん剤である **Cy** を投与しても大丈夫？

同種抗原刺激によって活性化し増殖した同種**反応性T細胞**（ドナーおよびレシピエント）は、Cyに強く感受性を持つようになり、day 3のCyによって効果的に除去できる

GVHDおよび拒絶の両方の同種反応を抑制できる

マウスの実験

同種反応性
T細胞

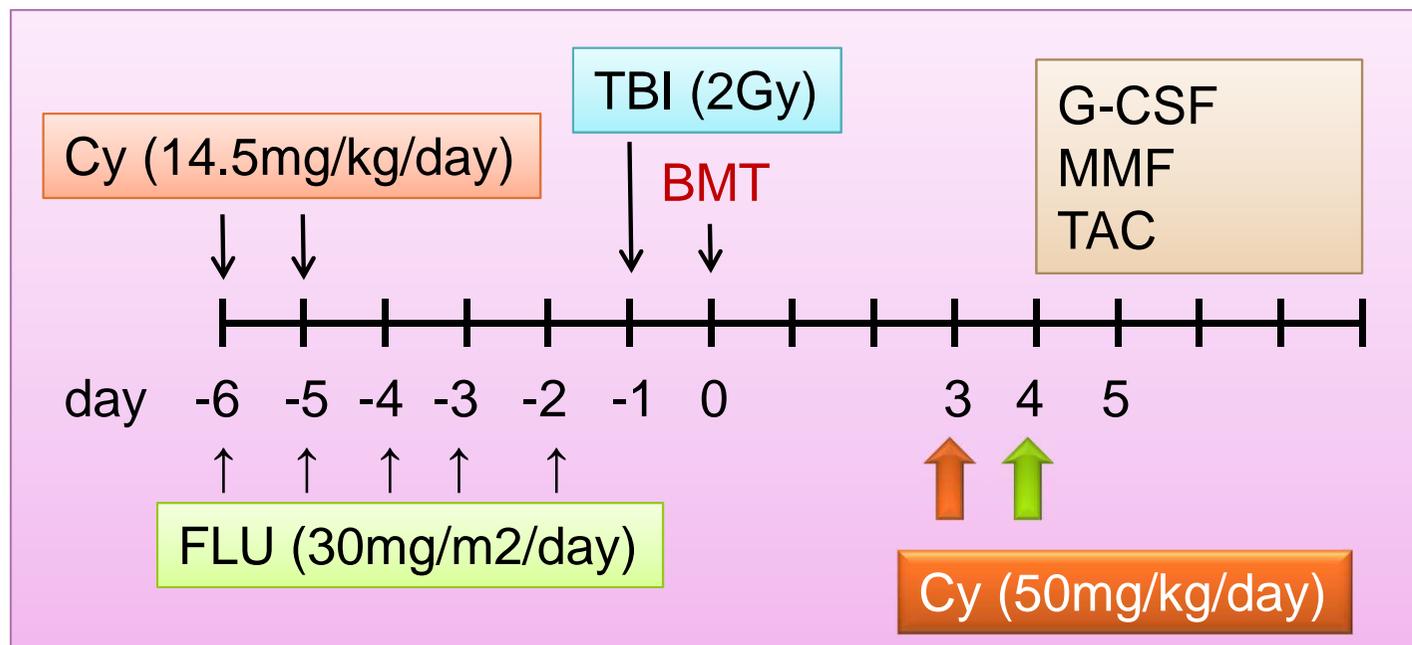


非同種反応性
T細胞

同種抗原刺激に**反応しなかったT細胞**は温存される

感染症などに対する移植後免疫反応は低下しない

5) 移植後シクロフォスファミドを用いたHLA半合致移植



Johns Hopkins 大学

生着率	86.4%
好中球生着中央値	day 15
急性GVHD II-IV度	34%
III-IV度	6%
非再発死亡(1年)	15%
再発率	51%
全生存率(2年)	36%
無イベント生存率(2年)	26%

PTCy 1日投与(day 3) と 2日投与(day 3, day 4)の比較

◆ PTCyの投与日数で生存や急性GVHDに差を認めなかった

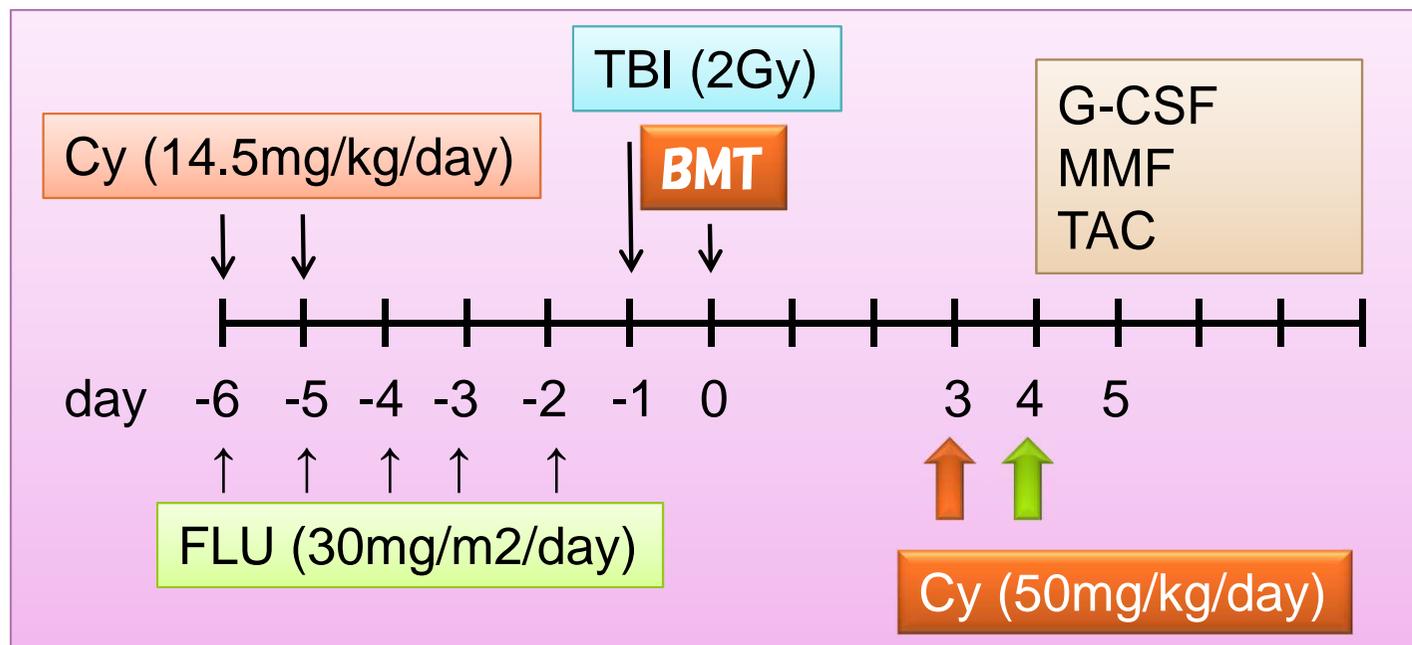
◆ **全身型慢性GVHDの発症率**に差を認めた

1日投与...25% 2日投与...5%



2日間投与が標準になった

5) 移植後シクロフォスファミドを用いたHLA半合致移植



急性GVHD Ⅱ-Ⅳ度	34%
Ⅲ-Ⅳ度	6%
再発率	51%
全生存率	36%
無イベント生存率	26%

BMT ⇒ PBSCT (末梢血幹細胞移植) へ

末梢血幹細胞には、骨髄よりも豊富にT細胞が含まれている

⇒ **GVL効果**が期待できる

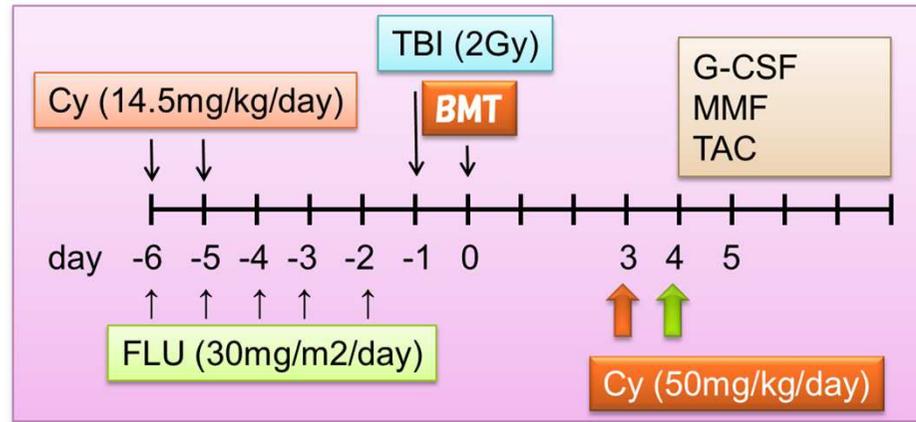
HLA半合致PBSCT

好中球生着率	96%
急性GVHD Ⅱ度	51%
Ⅲ度	8%
慢性GVHD(2年)	18%
全生存率(2年)	48%
無イベント生存率(2年)	51%

5) 移植後シクロフォスファミドを用いたHLA半合致移植

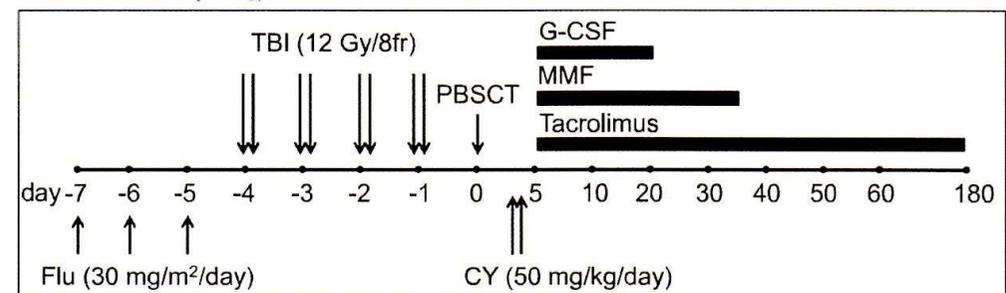
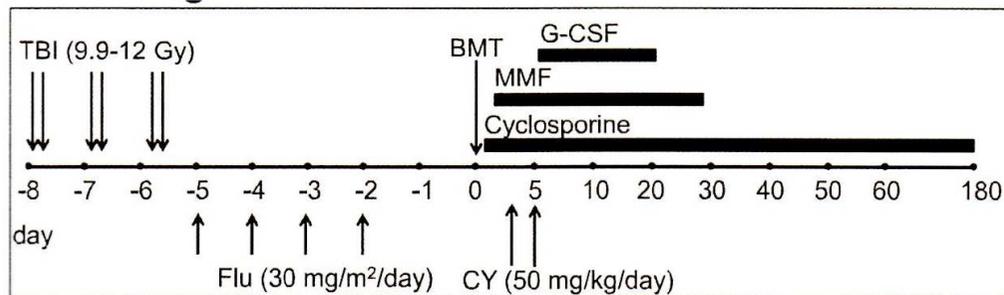
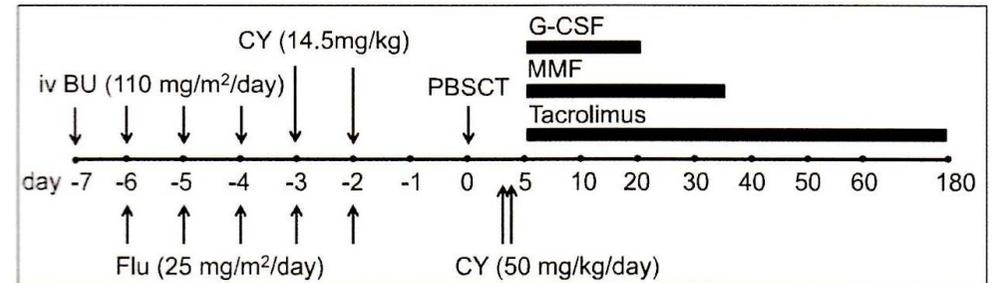
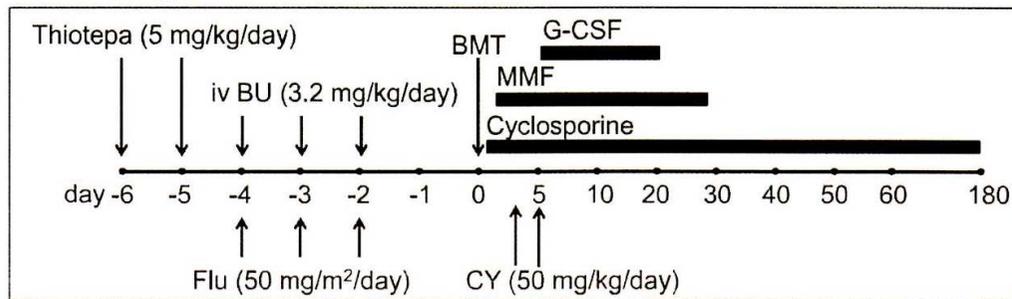
Johns Hopkins 大学 方式

再発率が高い



前処置を強める

iv BU



BMT

FLU TBI

PBSCT

同種移植における HLAの壁

① HLA適合同胞



② HLA適合非血縁者

骨髄バンク



③ HLA不適合血縁者

HLA1抗原不適合血縁者

HLA2抗原以上
不適合血縁者

③ HLA不適合非血縁者

HLA1アリル不適合非血縁者

③ 臍帯血移植

臍帯血バンク

HLAのバリアーを克服する