

造血器悪性腫瘍に対する遺伝子治療の開発 —白血病の治療をめざして—

小島寛

臨床医学系助教

造血器悪性腫瘍に対する化学療法、骨髄移植の進歩

—あのころ骨髄バンクがあったなら、きっと僕らは46歳になった夏目さんに会えたに違いない—これは昨年骨髄移植推進財団（骨髄バンク）のキャンペーンに使われたコピーである。昭和60年、女優の夏目雅子さんは急性骨髄性白血病を発症し、27歳の若さでこの世を去った。ちょうど私が医者になったばかりのことであるが、当時は急性白血病の患者さんに対して化学療法を行っても、満足な治療成績は得られず、治療を期待することがなかなか難しい時代であった。当時から私は附属病院で、「血液診療グループ」という診療科に所属している。いわゆる血液内科がこれに相当し、主として白血病、リンパ腫、骨髄腫などの造血器悪性腫瘍を対象とした診療を行っている。治療の手段としては、抗瘤剤などを使った化学療法が主体である。化学療法、感染

症に対する支持療法の進歩に従い、今日では造血器悪性腫瘍の治療成績は格段に進歩した。しかしながら、今日でも化学療法のみで治療に導ける造血器悪性腫瘍の患者さんは、全体の半数にも満たない。このように化学療法によって治療に導けない患者さんを対象とし、造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞、臍帯血移植など）による治療が選択される。造血器悪性腫瘍の治療に関しては、今日なお未解決の問題が多いが、治療の選択肢は拡大し、昭和60年当時とは隔世の感がある。

骨髄移植とは

造血幹細胞移植は筑波大学では平成元年よりスタートし、以後毎年その症例数は増加している。現在、附属病院には31床の無菌室、3床の準無菌室が設備され、年間20症例以上の造血幹細胞移植を実施している（図1）。造血幹細胞移植とは、一言で言うと、「患

者さんの骨髄を大量の化学療法、放射線療法で破壊し、これに代わってドナーさんの骨髄を移植する」という治療法である。この治療法によって多くの患者さんが治療することになったのも事実であるが、一方で移植後の合併症が大きな問題である。特に移植後、ドナー骨髄細胞が生着し、患者体内で正常に造血を営みはじめてから後の最大の問題は、移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) である。図2に示したごとく、移植時にドナー骨髄細胞をレシピエント(患者)Tリンパ球が攻撃すると、拒絶反応を来す可能性がある。この拒絶反

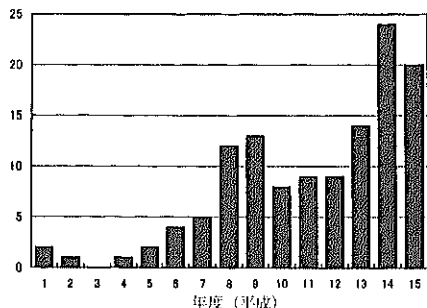


図1 筑波大学附属病院における造血幹細胞移植症例数の推移

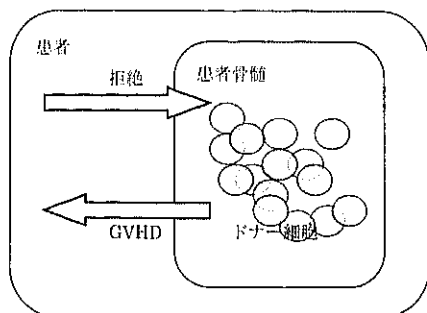


図2 骨髄移植における拒絶反応とGVHD

応を乗り越えドナー骨髄細胞が生着すると、今度はドナーTリンパ球はレシピエントの各臓器の細胞を異物として認識し、これを攻撃し始める。これがGVHDである。GVHDは重症化すれば死に至る重篤な合併症であり、免疫抑制剤を用いてこれをコントロールすることが必要である。ところが、GVHDの原因になるドナーTリンパ球は、一方では残存した白血病細胞を排除するという重要な役割を担っている(これを graft versus leukemia effect, GVL効果という)。つまりドナーTリンパ球は、残存白血病細胞を排除するという優れた能力を持つ一方で、時に重篤なGVHDを引き起こす両刃の剣である。そこで私たち臨床医に課せられた課題は、如何にしてドナーTリンパ球の抗腫瘍効果(GVL効果)を残しつつGVHDをコントロールするかということになる。これまで、GVHDのコントロールに関しては、必ずしも満足のいく予防法、治療法のない状況で移植が行われてきた。これに対して私たちの研究室では、自殺遺伝子を組み込んだドナーTリンパ球を用いる治療法を開発し、現在その臨床応用を進めている。

移植後再発白血病に対する遺伝子治療

この臨床研究には正式には、「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入Tリン

「パル輸注療法の臨床研究」という長い課題名が与えられている。1年半にわたって学内外有識者から構成される筑波大学遺伝子治療審議会で慎重にご審議頂いた後に、厚生労働省の審議会の審査を受け、遺伝子治療臨床研究として平成15年に承認された。現在、臨床研究が進行中であるので、その内容を紹介させていただきたい。

白血病の患者さんに対して、造血幹細胞移植を行っても再発することが臨床上の重要な問題である。造血幹細胞移植後に白血病が再発すると、つい数年前までは有効な治療手段がなかったが、最近、ドナーTリンパ球を投与するという治療法（ドナーTリンパ球輸注療法）が開発され、その有効性が報告されている。この治療法の最大の弱点は、投与されたTリンパ球は再発した白血病を治癒させる能力を持つ一方で、

GVHDを引き起こすという点にある。この問題を克服するために、私たちはレトロウイルスベクターを用いて、ドナーTリンパ球に自殺遺伝子であるヘルペスウイルス・チミジinkinナーゼ（HSV-TK）を導入するという遺伝子治療の臨床研究を立ち上げた。この方法を用いると、仮にドナーリンパ球輸注によって重症のGVHDを発症したとしても、自殺遺伝子を作用させるための薬剤（ガンシクロビル）を患者さんに投与すれば、ドナーTリンパ球は患者体内から排除され、GVHDは沈静化される（図3）。つまり従来よりもはるかに安全に、ドナーTリンパ球輸注療法を行うことが可能になる。この臨床研究の詳細は以下のホームページに公開されている：<http://www.hosp.tsukuba.ac.jp/identshi/main.htm>。

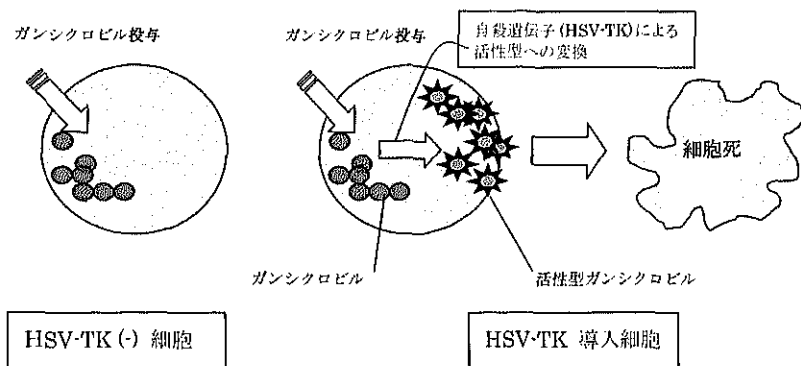


図3 自殺遺伝子 (HSV-TK) 導入Tリンパ球の概念図

ヒトの細胞はもともとHSV-TKを持っていない。従ってHSV-TK(-)細胞ではガンシクロビルを投与しても何も起こらない。HSV-TK 遺伝子導入細胞では、HSV-TK の作用によってガンシクロビルが活性型に変換され、細胞は死に至る。つまり自殺遺伝子を導入すると、ガンシクロビルを投与することによって、Tリンパ球を消滅させることが可能になる。

今後

今回申請した臨床研究においては、移植後再発白血病を対象疾患にしているが、この治療法が軌道に乗れば、将来的には様々な分野での応用が可能であり、これまでの抗癌剤を中心とした治療と異なる選択肢として、「細胞療法」が身近なものになることが期待される。実際、自殺遺伝子導入 T リンパ球を用いた治療法の発展型として私たちが申請した「HLA 不適合ドナーからの造血幹細胞移植を安全に行なうための遺伝子治療の確立」は、厚生労働省の高度先進医療開発経費の予算配分を受けている。また、「細胞療法」によって、これまで治せなかった癌の治癒が望めるかもしれない。これらの遺伝子治療臨床研究はまさに緒についたところであり、今後これらの治療法が高度先進医療として認められることを目指して、長澤俊郎教授以下研究室スタッフが一丸となって取り組んでいる。これらの臨床研究は私たち血液内科のみならず、当大学小児科および東京大学、中内啓光先生、東海大学、加藤俊一先生、茨城県立こども病院、土田昌宏先生、都立駒込病院、坂巻壽先生との共同研究として進められている。今後の移植医療に改革をもたらし、今まで不可能であったことを可能にするような新しい「細胞療法」の開発に努力を続けていきたい。

(こじま ひろし/血液内科学)