

重症複合免疫不全症に対する造血幹細胞移植

研究分担者 原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授

研究要旨

当科で、出生当日に診断し移植前処置なしで臍帯血移植を行った CD3 欠損症の同胞 2 名に対して、移植後の免疫学的再構築の長期的経過を調べた。移植は大きな移植合併症もなく、T 細胞が増加も認められた。共通 鎖欠損症の場合と異なり、CD3 欠損症患者では、前処置なしでの造血幹細胞移植でも免疫グロブリン値は正常を保ち、抗体産生能も認められた。他方、長期的には、T 細胞数や PHA に対するリンパ球幼若化反応は正常よりもやや低値を推移し、TREC も低値であった。現在それぞれ 9 歳、5 歳で生存しており、QOL も良い。

A. 研究目的

重症複合免疫不全症は、乳児期に感染症でほとんどの患者が死亡する重症の原発性免疫不全症候群であり、造血幹細胞移植や遺伝子治療による免疫学的再構築を緊急に行う必要がある。しかし、患者が診断された時点で既に重症感染症を起こしている場合も多く、また病型によって最適な移植方法も異なると考えられ、病型や病像に応じた最適な移植方法が確立されていない。

CD3 欠損症は、胸腺内での T 細胞分化が障害されるタイプの重症複合免疫不全症であり、重症複合免疫不全症の中で最も頻度が高い共通 鎖欠損症と異なり、胸腺の大きさが保たれ、胸腺内には未熟な T 細胞が存在していることが特徴である。また B 細胞や NK 細胞自体には機能的には異常を認めない。これらの特徴から、CD3 鎖欠損症に対する至適な造血幹細胞移植法は、共通 鎖欠損症とは異なる可能性が高いと考えられる。今回我々は、

家族歴から出生当日に CD3 欠損症と診断し、前処置なしで造血幹細胞移植を行った兄弟の、免疫学的再構築の長期的な経過を調べた。

B. 研究方法

造血幹細胞移植後、定期的に、末梢血リンパ球サブセット解析、リンパ球機能解析、ワクチン接種後の特異抗体産生能を行った。B 細胞の純化には、末梢血 MNC から B Cell Isolation Kit II (Miltenyi Biotech) を用いた。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては、九州大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

患者の臨床像、経過は以下の通りである。

患者1: 両親に血族結婚なし。姉が乳児期早期に重症複合免疫不全症と診断され、造血幹細胞移植を受けたが、サイトメガロウイルスによる肺炎、脳炎にて死亡した。その後の遺伝子解析から、CD3 欠損症と診断された。

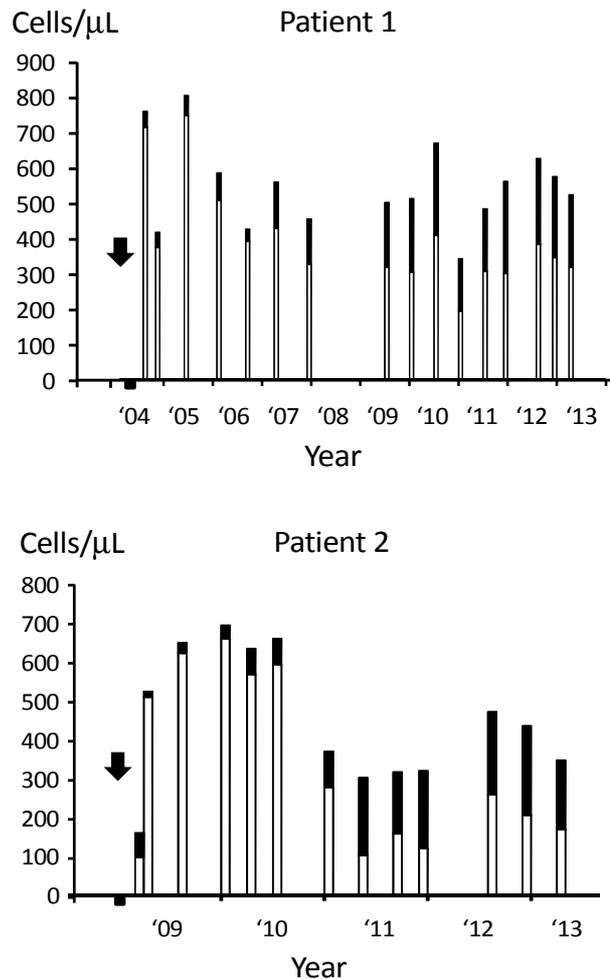
患児は0 生日時に、末梢血 T 細胞が欠損していたため重症複合免疫不全症と診断され、遺伝子検査にて CD3 欠損症であることが判明した。可能な限り無菌的に管理し、30 生日時に、HLA 一致非血縁者間臍帯血移植を行った。前処置は施行しなかった。

患者2: 患者1 の弟。同様に0 生日時に、末梢血 T 細胞が欠損していたため重症複合免疫不全症と診断され、遺伝子検査にて CD3 欠損症であることが判明した。可能な限り無菌的に管理し、25 生日時に、HLA 一致非血縁者間臍帯血移植を行った。前処置は施行しなかった。

1. 末梢血 T 細胞数の数値

図 1 に示すように、T 細胞の回復は、いずれの患者においても移植後早期に認められ、移植後早期は CD4 陽性 T 細胞が優位を占めていたが、数年の経過により CD8 陽性 T 細胞の割合が増加した。T 細胞数が増加してきた以降、易感染性は認められなかった。しかし、全体的には、いずれの時点においても、T 細胞は健常者よりも定値で推移していた。

図 1. 臍帯血移植後の T 細胞数の推移

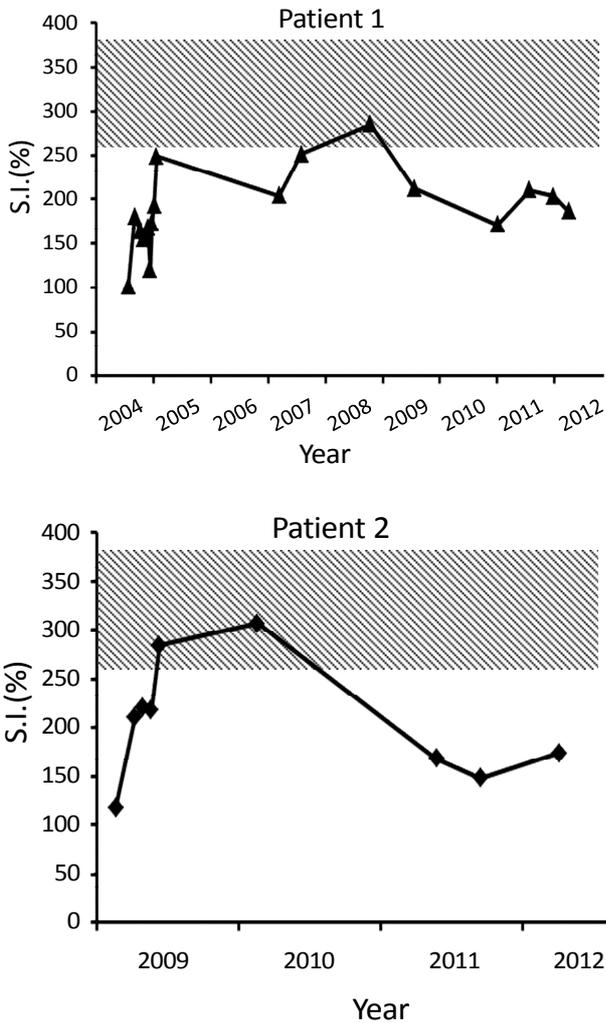


CD3 欠損症患者 2 名の、臍帯血移植後の T 細胞数の経過。矢印は臍帯血移植施行を示す。Open bar は CD4 陽性 T 細胞を、closed bar は CD8 陽性 T 細胞を示す。

2. 臍帯血移植後の T 細胞機能の推移

末梢血 T 細胞の機能を評価するために、末梢血単核球 (MNC) の phytohemagglutinin (PHA) に対する増殖能を継時的に調べたところ、造血幹細胞移植後、一時的に正常化することもあったが、その後、定値をとった。(図 2)。

図2. 臍帯血移植後のPHAに対する反応性の推移



CD3 欠損症患者 2 名の、臍帯血移植後の末梢血 MNC の PHA に対する増殖能の推移。Shaded area は正常値を示す。

3. 血清免疫グロブリン値の推移

臍帯血移植後、IgA、IgM の産生が認められるようになり(図 3)、いずれの患者においても、ガンマグロブリンの補充は不要となった(図 4)。

4. 特異抗体産生能の推移

臍帯血移植後、インフルエンザワクチン接種を行い、特異抗体産生能を評価した

結果、いずれの患者においても、特異抗体産生能が認められるようになった。(図 5)。

図3. 血清 IgA と IgM の推移

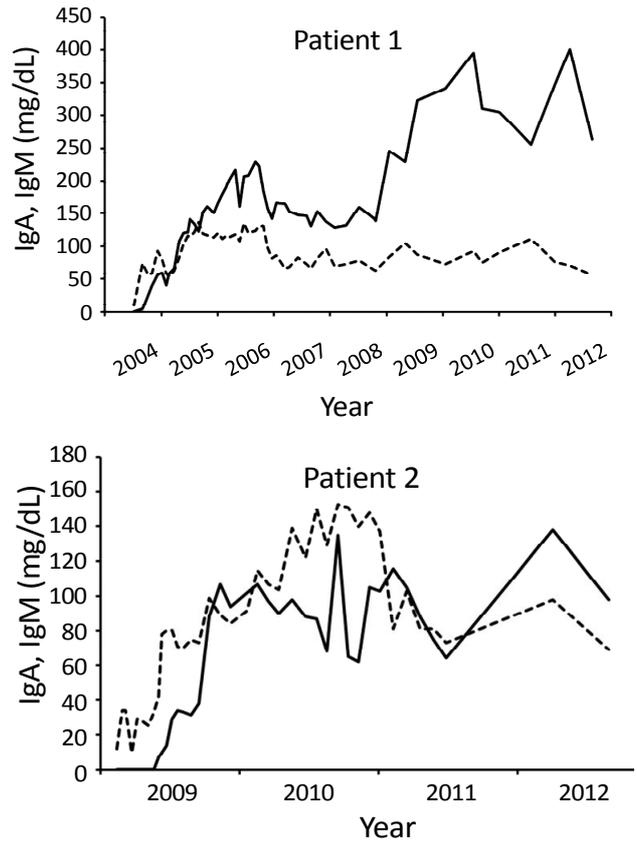
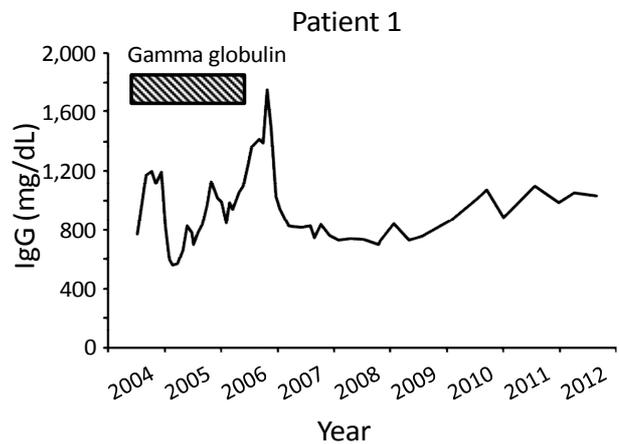
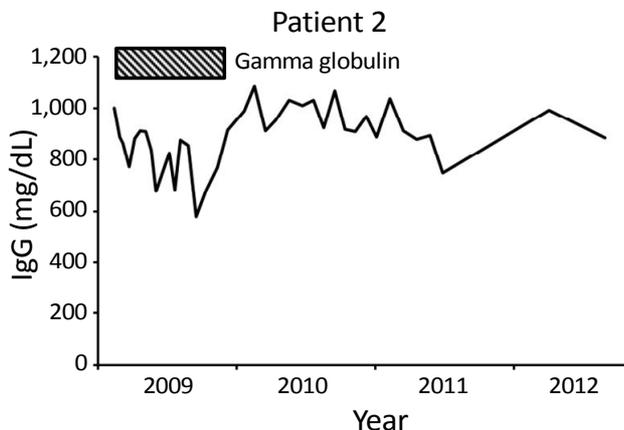


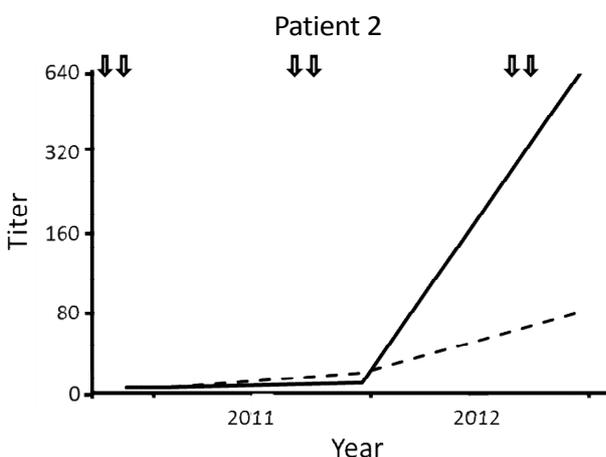
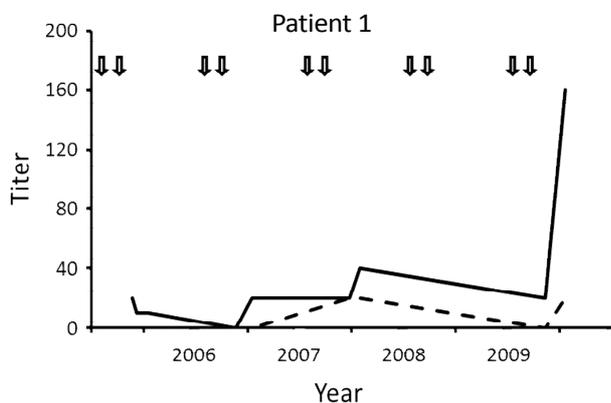
図4. 血清 IgG の推移





Shaded bar は、gamma globulin を補充していた期間を示す。

図 5. 特異抗体産生能



矢印はインフルエンザワクチン接種を示す。

D. 考察

2名のCD3欠損症患者において、前処置なしで、HLA一致非血縁者間造血幹細胞移植を行い、その長期的な免疫能について評価を行った。造血幹細胞移植後易感染性はなかった。T細胞の回復が見られたが、T細胞数およびT細胞機能上も、正常範囲以下で推移していた。この原因としては、CD3欠損症の場合、胸腺においてレシピエントの未熟T細胞が残存しており、ドナーT細胞の分化が制限されてしまうことが考えられた。胸腺でのT細胞診性能を示すT-cell receptor excision circles DNA量を測定した結果、二名の患者ではいずれも検出感度以下であり、これを支持するものと考えられる(Data not shown)。

血清免疫グロブリン濃度および特異抗体産生能は、臍帯血移植後に正常に認められることが確認された。前処置なしの移植では、B細胞はレシピエント由来であると推測されるが、症例2でその点を確認するため、マイクロビーズを用いてB細胞を純化し(99%以上)、異性間FISH法で解析した結果、B細胞は100%レシピエント由来であることを確認した。CD3欠損症で前処置なしで移植した場合、ドナーT細胞とレシピエントB細胞の相互作用によって抗体産生能が回復することが確認された。

E. 結論

CD3欠損症患者2名において、前処置なしでのHLA一致臍帯血移植を行い、現在まで易感染性はなく、QOLも良い状態である。前処置内でも抗体産生能を回復させることができた。細胞性免疫能を正常

化させるためには、移植前処置が必要かもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T: B cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID. Int J Hematol. 98: 355-60, 2013.
- 2) Higuchi Y, Shimizu J, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Takada H, Ishimura M, Hara T, Ohara O, Asagoe K, Kubo T: The identification of a novel splicing mutation in C1qB in a Japanese family with C1q deficiency: a case report. Pediatr Rheumatol Online J. 11(1): 41, 2013.

2. 学会発表

(海外)

- 1) Hara T, Ishimura M, Tahada H: Autoimmune diseases in patients with primary immunodeficiency diseases. The 2nd International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, Apr 4-6, 2013, Budapest, Hungary.
- 2) Yamamura K, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Ohga S, Hara T: Early progression of atherosclerosis in children with cryopyrin-associated periodic syndrome. May 9-12, 2013, Sarawak, Malaysia.

(国内)

- 1) Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Morio T, Ohga S, Hara T: A Japanese female case of Wiskott-Aldrich syndrome with skewed X-chromosome inactivation. The 4th JSH International Symposium, May 24-25, 2013, Ehime, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし