



## プレス通知資料（研究成果）

2024年6月17日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024年10月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

### 「先天性免疫異常症に対するアレムツズマブを用いた同種造血細胞移植」 — アレムツズマブの有用性 —

#### 【ポイント】

- 先天性免疫異常症患者 19名に対して、アレムツズマブ併用毒性減弱前処置を用いた同種造血細胞移植を実施し、その有用性をアジア人の本症患者集団において初めて報告しました。
- 高い生存率、生着不全の少なさ、移植片対宿主病の抑制など良い成績を示すことができました。
- 一方で、移植後合併症の特徴としてウイルス感染が多く、T細胞の免疫再構築が遅いことなどが示され、ウイルス感染や免疫再構築などの経時的な移植後の評価の重要性が明らかになりました。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野の宮本 智史助教、小児地域成育医療学講座の金兼 弘和寄附講座教授と血液内科学分野の森 毅彦教授らの研究グループは、静岡県立こども病院、北海道大学、滋賀医科大学、兵庫県立こども病院、大阪大学、京都大学、神奈川県立こども医療センター、岐阜市民病院、金沢大学、広島大学、国立成育医療研究センターとの共同研究で、先天性免疫異常症（IEI）<sup>※1</sup>患者 19名に対してアレムツズマブを前処置に使用し同種造血細胞移植<sup>※2</sup>を行った症例を解析し、アレムツズマブの有用性などを示しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金（22K07887）の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Journal of Clinical Immunology* に、2024年5月22日にオンライン版で発表されました。

#### 【研究の背景】

同種造血細胞移植は、IEI 患者に対する根治療法として位置づけられています。毒性減弱前処置（RTC）<sup>※3</sup>は、IEI を含む非悪性疾患に対してここ数年で適用症例数が増加しています。アレムツズマブは遺伝子組み換えヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体であり、リンパ球の機能を強力に抑制し、生着の促進や移植片対宿主病（GVHD）抑制のために RTC と併用され、欧米諸国の IEI 患者において有効性と安全性が実証されています。一方、アジアの IEI 患者や小児における臨床経験は限られています。日本では、2020年12月にアレムツズマブが成人患者における造血細胞移植の前処置薬として承認されましたが、日本の小児患者に対する至適用量やその有用性については今まであまり評価されていませんでした。このような背景を踏まえ、本邦においてアレムツズマブを用いて造血細胞移植を受けた IEI 患者のデータを後方視的に解析することにより、アレムツズマブ併

用 RTC の臨床的有用性を評価しました。

### 【研究成果の概要】

国内 11 施設、計 19 例の IEI 患者(日本人 15 例を含むアジア人 17 例、片親がアジア人の混血 2 例)を対象としてアンケートにより臨床経過を後方視的に解析しました。移植後の観察期間の中央値は 18 か月でした。ドナーは、HLA 半合致の両親(n=10)、HLA 適合の同胞(n=2)、および非血縁者ドナー(n=7)でした。ほとんどの患者はフルダラビンとブスルファンから構成される RTC を受け、アレムツズマブは多くの患者で 0.8mg/kg を投与されました。18 例の患者が生存しかつ安定した生着が得られ、重症な(グレード 3-4)急性 GVHD は認められませんでした。一方で、ウイルス感染は 11 例(58%)と比較的多く認められました。移植後の免疫再構築<sup>\*4</sup>を評価するため CD4 陽性 T 細胞の絶対数を経時的に評価したところ、移植後 6 か月の時点では低値(中央値 241/ $\mu$ L)でしたが、1 年にかけて改善が認められました(中央値 577/ $\mu$ L)。ほとんどの症例で良好なドナー型キメリズム<sup>\*5</sup>が得られましたが、T 細胞におけるドナー型キメリズムが低く、免疫再構築も遅い症例が 3 例認められました。

### 【研究成果の意義】

アジア人の IEI 患者集団において、アレムツズマブ併用 RTC を実施した同種造血細胞移植に対する後方視解析を初めて実施しました。本試験によりアレムツズマブの有効性と安全性が示されましたが、患者はしばしばウイルス感染を発症し、T 細胞における免疫再構築の遅延や一部の患者においては T 細胞のドナーキメリズムの低下が認められたことから、ウイルスと T 細胞特異的キメリズムの移植後の持続的なモニタリングの重要性が明らかになりました。今後、よりよい免疫再構築を目指した患者毎のアレムツズマブの至適投与量に対する知見を深めるべく、今回の研究結果を踏まえてあらたな研究を計画したいと考えています。

### 【用語解説】

<sup>\*1</sup>先天性免疫異常症 (Inborn errors of immunity; IEI)

先天的な遺伝子の異常により、免疫の機能に異常をきたし重症感染症、日和見感染症、血球貪食性リンパ組織球症、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性腫瘍などを発症する疾患群の総称。

<sup>\*2</sup>同種造血細胞移植

患者本人以外のドナーからの提供を受け、血液のもととなる造血細胞を患者に移植(輸注)する治療。先天性免疫異常症を含む血液疾患や悪性疾患などに対する根治療法として実施される。

<sup>\*3</sup>毒性減弱前処置 (Reduced toxicity conditioning; RTC)

ドナー由来造血細胞の生着を担保するため、多くの場合造血細胞移植前には前処置が実施される。前処置は複数の抗がん剤を含む薬剤と放射線照射などを組み合わせて実施される。古典的には患者骨髄を強度に抑制する骨髄破壊的前処置が広く実施されていたが、前処置に関連する種々の合併症が問題となっており、近年その毒性を軽減するため、フルダラビンを用いた毒性減弱前処置の適用が拡大している。

#### ※4免疫再構築

同種造血細胞移植後、ドナー由来の正常な免疫系が達成される状態を免疫再構築と呼ぶ。特に先天性免疫異常症に対する造血細胞移植においては疾患の治療到達目標として重要視される。アレムツズマブは T 細胞を抑制する作用があり、ドナー由来の T 細胞の免疫再構築も遅延させる原因になると考えられている。

#### ※5キメリズム

同種造血細胞移植後、ドナー由来の血球と患者由来の血球が混在することがあり、その割合をキメリズムと呼ぶ。特にドナー由来の血球の割合について言及する場合は、ドナー型キメリズムと表現する。

### 【論文情報】

掲載誌: *Journal of Clinical Immunology*

論文タイトル: Allogeneic Hematopoietic cell Transplantation Using Alemtuzumab in Asian Patients with Inborn Errors of Immunity

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01734-5>

### 【研究者プロフィール】

宮本 智史 (ミヤモト サトシ) Miyamoto Satoshi

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 助教

#### ・研究領域

先天性免疫異常症、血液・腫瘍学



金兼 弘和 (カネガネ ヒロカズ) Kanegane Hirokazu

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

小児地域成育医療学講座 寄附講座教授

#### ・研究領域

先天性免疫異常症、小児感染症、血液・腫瘍学



**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

小児地域成育医療学講座 金兼 弘和（カネガネ ヒロカズ）

E-mail: hkanegane.ped@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp