

Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as potential predictors of acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

高松, 明子

<https://hdl.handle.net/2324/6787477>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 高松 明子

論文名： Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as potential predictors of acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(同種造血幹細胞移植における循環血管内皮細胞および血管内皮前駆細胞の急性 GVHD 予測因子としての可能性)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

【序論】同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)は、化学療法抵抗性または難治性の血液悪性腫瘍において行われる治療である。大量化学療法と全身放射線照射、および移植片対腫瘍効果により治療が期待できるが、合併症で命を落とす危険性もある。急性移植片対宿主病(aGVHD)はallo-HSCT後の治療関連死の主な原因であり、レシピエントの予後に大きな影響を及ぼす。aGVHDはドナー由来免疫細胞の宿主に対する免疫学的反応によるものと定義されるが、血管内皮の損傷が発症の契機になる可能性が示唆されている。

同種移植の初期段階で、血管内皮は、放射線照射、感染症、抗がん剤、顆粒球コロニー刺激因子、カルシニューリン阻害剤などのさまざまな要因によって活性化される。活性化された血管内皮は、TNF α やIL-1などの炎症誘発性サイトカインの放出を誘導し、宿主の抗原提示細胞の成熟と活性化を促進する。活性化された宿主の抗原提示細胞により刺激されたドナー由来T細胞は宿主抗原を認識し、aGVHDを誘導する。血管は、内膜、中膜、外膜と呼ばれる3つの層で構成されており、最内層の内膜は血流と接している。内膜を構成する血管内皮細胞は、一酸化窒素やエンドセリンなどのさまざまな血管作用物質を放出することで、血管内腔の恒常性を維持している。フォンウィルブランド因子(vWF)は、内皮細胞から産生・放出され、内皮細胞の活性化および損傷の代替マーカーとして用いられている。血管壁から剥離して血液中を循環している血管内皮細胞は、循環血管内皮細胞(CEC)として知られ、2型糖尿病や急性心筋梗塞では血管内皮損傷を反映して増加する。また、CECと同じく血液中に存在する血管内皮前駆細胞(EPC)は内皮細胞への分化能を有しており、損傷した内皮の回復に寄与する。血管損傷は損傷部位へのEPCの局所浸潤を促進し、損傷した血管床に存在するEPCは隣接する内皮細胞を刺激して血管内皮の修復と血管新生を促進する。EPCを含む自己CD34陽性細胞の局所注射は既に臨床試験が行われており、下肢虚血患者や急性心筋梗塞患者において血流改善を示唆する結果が得られている。本研究では、allo-HSCT患者における血管内皮細胞の活性化、損傷、修復をvWF活性、CEC数、EPC数で経時的に評価し、aGVHD発症との関連を検討した。

【方法】2017年6月から2019年11月の間にallo-HSCTを受けた成人患者17人を対象に前向き研究を行った。前処置開始前、day0、day7、day14、day30およびday60に採血を行い、vWF活性と、マルチカラーフローサイトメトリー法を用いてCEC(DAPI+CD34+CD45-CD146+)とEPC(DAPI+CD34+CD45-CD146-CD309+CD133+)を測定した。day100まで臨床症状を観察し、aGVHDの有無により2つのグループに分類した。

【結果】17人の登録患者のうち8人がaGVHD(grade2が6人、grade3が2人)を発症し、診断日中央値はday30(範囲day21-81)だった。SOS/VOD(肝中心静脈閉塞症/類洞閉塞症候群)およびTA-TMA(移植関連血栓性微小血管症)を発症した患者はいなかった。aGVHD群とnon-aGVHD群を比較すると、年齢/性別/診断からHSCTまでの期間/移植時病期/骨髄破壊の前処置と骨髄非破壊の前処置の割合/好中球生着日/生着症候群有無は群間で有意差はなかった。両群とも原疾患はAMLが最も多く、主なドナーソースは非血

縁骨髓、GVHD 予防は TAC+sMTX が殆どで、移植歴のある患者が 1 人ずつ含まれていた。移植までに行なった化学療法のコース数は、non-aGVHD 群よりも aGVHD 群で有意に多かった。最後の化学療法から HSCT までの期間は、non-aGVHD 群よりも aGVHD 群で有意に長かった。

vWF 活性：両群とも移植後に活性が上昇した。どの測定日においても 2 群間で vWF 活性に差はなかった。

CEC 数：両群とも day7 と day14 にかけて減少傾向を示した。殆どの測定日で non-aGVHD 群よりも aGVHD 群の方が CEC は少なかったが、その差は day7 でのみ有意であった (aGVHD 群 [中央値 16.18、範囲 1.508-38.78]、non-aGVHD 群 [中央値 35.73、範囲 16.07-82.84]、 $P=0.0401$)。day7 の CEC 数を用いて ROC 曲線を描くと、曲線下面積 (AUC) は 0.8214 (95%IC=0.6036-1.000、 $P=0.0372$) で、ROC 平面の (0, 1) に最も近い点をカットオフ値 (<25.69/ml) に設定すると感度 87.50%、特異度 71.43% となった (陽性尤度比=3.063)。

EPC 数：両群とも CEC と同様に day7 と day14 にかけて減少傾向を示した。non-aGVHD 群では day60 に EPC の著しい増加が見られたが、aGVHD 群は day14 以降の増加が乏しく、day60 における EPC は、aGVHD 群の方が non-aGVHD 群よりも有意に低かった (non-aGVHD 群 [中央値 50.30、範囲 8.467-145.9]、aGVHD 群 [中央値 12.31、1.616-47.52]、 $P=0.0464$)。

【考察】本研究では、内皮細胞の活性化を示す vWF 活性の値は aGVHD の発症に関係なく移植後に上昇しており、既報と合致する結果であった。内皮細胞が過度に活性化されると、それらは損傷を受けて内層から剥離し血液中を循環する。急性心筋梗塞など血管内皮損傷の病態への関与が明らかな疾患では、CEC が血管内皮障害の程度に比例して増加するという報告が多くあるが、allo-HSCT を受けた患者における CEC に関する報告はわずかで、その意義や病態との関与についてまだ一定の見解はない。血管内皮細胞は HLA クラス I と II の両方を発現することが報告されており、ドナーリンパ球が最初に認識する宿主臓器である可能性が示唆される。また、血管内皮細胞は同種移植片寛容に寄与する制御性 T 細胞を生成する能力を有しており、それが障害されると aGVHD が進展しやすくなると推定される。アロ反応性ドナーリンパ球が、CEC を含むレシピエント由来の血管内皮細胞を攻撃する可能性があるかと仮定すると、allo-HSCT 後早期の CEC 数の減少は、ドナーリンパ球による過剰な同種反応を反映している可能性がある。allo-HSCT と EPC に関する報告は CEC より更に少ないが、患者骨髓中の EPC 数の減少と aGVHD 発症の相関や、同種造血マウスモデルへの EPC 注射により aGVHD が改善する可能性を示した既報がある。今回我々が得た結果はこれらの既報を間接的に支持しており、EPC が血管内皮損傷の修復を通じて aGVHD に対し抑制的に働く可能性を示唆する。ただし、これらは小規模なコホートでの観察であり、aGVHD の予測マーカーとしての day7 の CEC 数測定の有用性を含め、より大きなコホートで証明する必要がある。