

進行性腎細胞癌に対するミニ移植の現況と展望

小中 弘之¹, 高見 昭良², 越田 潔³中尾 眞二², 並木 幹夫¹¹金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学,²金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学, ³金沢医療センター泌尿器科NON-MYELOABLATIVE ALLOGENIC PERIPHERAL BLOOD
STEM CELL TRANSPLANTATION FOR TREATMENT
OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMAHiroyuki KONAKA¹, Akiyoshi TAKAMI², Kiyoshi KOSHIDA³,
Shinji NAKAO² and Mikio NAMIKI¹¹*The Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science*²*The Department of Cellular Transplantation Biology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science*³*The Department of Urology, National Kanazawa Hospital*

Non-myeloablative allogenic peripheral blood stem cell transplantation (mini-transplant) is becoming a preferred treatment for those recipients in whom the potential toxicity risk of standard ablative allogeneic therapy may be acceptable. Graft-versus-tumor effect may be generated against epithelial malignancies that are similar to the graft-versus-leukemia activity documented in human hematological malignancies. Renal cell carcinoma has been shown to be responsive to immunotherapy with recombinant human cytokines and may be an ideal model for exploring this novel therapy. Clinical investigations have demonstrated regression of advanced renal cell carcinoma occurs in some patients following non-myeloablative allogenic peripheral blood stem cell transplantation. However, graft-versus host disease remains a significant toxicity of nonablative transplantation, and directions for further study include the identification of the definitive tumor antigens involved in the graft-versus-tumor effect and means of selecting those patients who will benefit the most from this promising approach with due regard to improve its safety.

(Hinyokika Kyo 51 : 503-507, 2005)

Key words : Renal cell carcinoma, Mini-transplant, Graft-versus-host disease, Graft-versus-tumor effect

緒 言

近年、健康診断の普及や画像診断の進歩と相俟って、偶然発見される腎細胞癌が増加の一途をたどっている。一般的にこのような偶発癌は、病変が腎実質内に限局する T1-2 症例が大部分で、根治的腎摘除術または腎部分切除術によって良好な治療成績が期待できる。一方、初診時転移例や術後再発例といったいわゆる進行性腎細胞癌に対しては、インターフェロンあるいはインターロイキンを中心としたサイトカイン療法が施行されてきたが、その奏効率は10~20%程度と必ずしも高くない¹⁾。腎細胞癌に対する画期的な新規治療法の開発が待望されている中、造血系腫瘍の治療法として確立されつつあるミニ移植は、腎細胞癌においても従来の免疫療法よりも優れた治療成績が報告されている。本稿では進行性腎細胞癌に対するミニ移植

の現況について、当院での成績も含めて概説するとともに、今後の課題と展望についても言及する。

造血系腫瘍で確立されたミニ移植

ミニ移植とは、骨髄非破壊的造血幹細胞移植 (Non-myeloablative allogenic peripheral blood stem cell transplantation: NST) の通称で、前提となる概念は白血病などの造血系腫瘍に広く行われている骨髄移植である。通常の骨髄移植の場合、まず、移植前処置として高用量化学療法や全身放射線療法を行うことによって骨髄中の腫瘍細胞を徹底的に破壊・駆逐した後、引き続いてドナーから骨髄 (同種造血幹細胞) を移植することでホストの造血能を再生させる。従来、この場合の抗腫瘍効果は、大量の抗癌剤や放射線を用いた骨髄破壊の前処置によってもたらされ、移植自体は単なる造血系再建のための支持的手段と考えられて

いた。

一方、ミニ移植は患者に大きな負担を強いてきた前処置を大幅に軽減し、緩徐な骨髓抑制処置のみでドナーの造血幹細胞を移植する方法で、その抗腫瘍効果は前処置による腫瘍細胞の根絶ではなく、ドナー由来のT細胞による腫瘍細胞に対する攻撃、すなわち、GVL（移植片対白血病）効果にある。その理論的根拠は、GVHD（移植対宿主病）のリスクが少ない同系骨髓移植よりも同種移植の症例において、また、同種移植でもGVHDを合併した症例において、再発率が低いこと、さらに、T細胞除去同種骨髓では同系移植と同様に再発率が高いことであり、ドナー由来のT細胞がGVHDの発現とともにGVL効果を誘導することで再発が回避されていることを意味している²⁾。すなわち、幹細胞移植後のT細胞に免疫媒介性の抗腫瘍活性があり、この活性によるGVL効果がミニ移植における抗腫瘍効果の本態であると考えられる。

固形腫瘍とミニ移植

ミニ移植の抗腫瘍効果を規定する因子の1つは、腫瘍細胞の抗癌剤や放射線に対する感受性ではなく、同種造血幹細胞由来のT細胞に対する感受性の有無にある。このことは前処置として行われる化学療法や放射線療法による抗腫瘍効果が期待できない固形腫瘍に対してもドナー由来のT細胞による抗腫瘍効果が見込める可能性を示している。さらに、造血系腫瘍において認められたGVL効果が、固形腫瘍においてもGVT（移植片対腫瘍）効果という形で存在することが明らかになり、固形腫瘍に対するミニ移植の有用性が積極的に検討されるに至った。

固形腫瘍におけるミニ移植の可能性を示唆する基礎的データとして、Teshimaらは標的臓器由来の固形腫瘍における急性GVHDは、宿主の抗原提示細胞と炎症性サイトカインによって引き起こされる局所的な強い炎症反応であると報告している³⁾。言い換えれば、固形腫瘍では、造血系腫瘍と異なった免疫機序をもって、移植後早期の炎症性サイトカインによる効果（サイトカインストーム）とその後誘導される抗原特異的なCTL活性化による効果が期待され、その両者を生じやすい腫瘍がミニ移植の第一の標的となりうると考えられる。

腎細胞癌は、サイトカイン投与などの免疫療法が奏功することや少数例で自然寛解が認められることにより、免疫原性が高いと考えられてきた。そのため、腎細胞癌に対しては、従来からインターフェロン、インターロイキンを用いたサイトカイン療法、LAK、TIL、CTL療法などの養子免疫療法、さらには樹状細胞や自己癌細胞を用いたワクチン療法が試みられてきた。しかし、腎細胞癌に対する有効な治療法は未だ

に確立されていないのが現状であり、そこに登場してきたのがミニ移植である。

米国での先駆的な腎細胞癌に対するミニ移植

進行性腎細胞癌に対するミニ移植の最初の成功例が、1999年にNIHのChildsらによって報告された⁴⁾。その後、サイトカイン抵抗性の進行性腎細胞癌に対してさらに症例が重ねられた結果、CR 3例、PR 7例、奏功率53%という画期的な治療成績が報告され、腎細胞癌に対するGVT効果の存在および新たな免疫療法としてのミニ移植の可能性を強く印象づけた⁵⁾。NIHのオリジナルプロトコールは、免疫抑制作用の強いシクロフォスファミドとフルダラビンをを用いた前処置を移植1週間前から開始し、ドナー造血幹細胞移植後もシクロスポリンによってGVHDをコントロールしつつGVT効果の発現を期待するという手法である。早期の段階でホストのT細胞がドナー由来のT細胞に100%置換された完全キメラ化が達成されなければ、シクロスポリンを中止し、ドナーリンパ球輸注を追加する。

その後の他施設の報告によると、シカゴ大のRiniらは、ミニ移植を施行した12例中4例にPR（33%）を認め⁶⁾、Bregniらは7例中4例（57.1%）がPRであったと報告している⁷⁾。これらの報告での有効例では、すべての症例で移植後にGVHDが起きており、原発巣の組織型はclear cell carcinomaであった。また、Predrazzoliらの報告では7例施行されたが奏功例はなく、これらの症例ではGVHDは認められなかった⁸⁾。このことは、GVT効果をえるためにはGVHDが起きることが必要であり、また、clear cell carcinomaに存在する何らかの腫瘍側因子の関与も推察される。

本邦における腎細胞癌に対するミニ移植

日本でも、国立ガンセンター中央病院をはじめとして、各地で施行されている。2003年の全国調査では、国内12施設で24例施行されており、PRが3例であった。われわれの施設でも、2000年7月の1例目以降計6例に施行し、最初の3例はNIHのプロトコールに従った⁹⁾。すべての症例において完全キメラ化が達成されたが、最終的な治療成績はPRがなく、SDが3例であった。これらの症例はいずれもIFN/IL-2抵抗性の進行性腎細胞癌であり、治療前の病勢を考慮すれば、症例1、3についてはある程度のミニ移植による腫瘍増殖に対する抑制効果が認められたと考えられる。症例2、4においては完全キメラが達成されたものの、抗腫瘍効果はまったく認められず、特に4例目ではGVHDの徴候もなく癌の進行が認められた。また、現在生存中の症例6については、一時的にPRが

Table 1. Characteristics of the patients and outcome of transplantation

Pt	1	2	3	4	5	6
Age	64	58	56	61	69	68
Sex	M	F	M	M	M	M
Stage	T2N0M0	T4N2M1	T3aN0M1	T3aN0M1	T3bN2M1	T2N0M0
Interval of metastasis	17 years	0	6 months	5 years	11 months	13 years
Nephrectomy	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Grade	G2	G3	G2	G2	G2	G2
Histology	Clear cell	Papillary	Clear cell	Clear cell	Clear cell	Clear cell
Pre treatment	IFN α	IFN α +IL-2	IFN α +IL-2	IFN α	IFN α +IL-2	IFN α +IL-2
Site of metastasis	Lung, bone, pleura	Liver, adrenal, pleura, nodes	Bone, lung, adrenal, nodes	Lung, bone, adrenal, brain	Lung, bone, nodes, vein	Skin, maxillaris, kidney, adrenal
PS	1	3	2	2	2	1
Fever up	No	Yes	No	No	No	No
Anemia	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CRP	Negative	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Age/sex of donor	69/M	59/M	51/F	52/M	NE	NE
Source	PBSC	PBSC	PBSC	PBSC	UCB	UCB
No. of CD34 positive cells transfused/kg	5.6E+06	9.7E+06	4.9E+06	3.5E+06	NE	5.1E+06
Conditioning	Flu+CY	Flu+CY	Flu+CY	Flu+Bu+ATG	Flu+CY+TBI	Flu+Mel+TBI
GVHD prophylaxis	CyA	CyA	CyA	CyA	MMF	FK506
DLI	No	Yes	No	Yes	No	No
Complete chimerism	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Acute GVHD	No	Grade III	Grade II	No	Grade II	Grade II
Chronic GVHD	Extensive, chronic skin, oral, salivary	Skin, liver, GI	Skin, GI, lung, extensive chronic skin, salivary	No	Skin, GI	Skin, GI
Best Response	PR	PD	PR	SD	SD	PR
Outcome	SD: died of pneumoniae on day 554	PD: died of cancer on day 68	SD: died of pneumoniae on day 709	PD: died of cancer on day 262	SD: died of pneumoniae on day 145	PD: alive on day 257

Abbreviations) M; male, F; female, PS; performance status, IFN α ; interferon alpha, IL-2; interleukin-2, PBSC; peripheral blood stem cell, UCB; umbilical cord blood, GVHD; graft-versus-host disease, Flu; fludarabine, CY; cyclophosphamide, Bu; busulfan, ATG; antithymocyte globulin, TBI; total body irradiation, Mel; melphalan, CyA; cyclosporin A, MMF; mycophenolate mofetil, DLI; donor lymphocyte infusion, GI; gastrointestinal, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease, NE; not evaluable.

認められたが、最終的には PD であった (Table 1)。

腎細胞癌は造血系腫瘍と異なり、抗癌剤や放射線に対する感受性がきわめて低いため、前処置による治療効果は期待できない。そのため、腎細胞癌におけるミニ移植では完全キメラ化を経て GVT 効果が出現するまでの間に腫瘍が増大する。したがって、癌の進行が早い患者や腫瘍面積が大きい患者では GVT 効果を待つ時間的余裕がないため、ミニ移植の適応外とならざるをえない。また、転移部位による効果予想では、サイトカイン療法と同様にミニ移植の肺やリンパ節以外の臓器に対する有効性は低いと考えられてきたが、特筆すべき点として、症例 1, 3 では骨転移の一過性の腫瘍縮小が認められた。さらに、腫瘍効果の発現における細胞性免疫の関与を示唆する所見として、症例 1, 2 の剖検において腫瘍組織内での T リンパ球

(cytotoxic T cell) の浸潤像が観察された。一方、長期に渡り多彩な症状を呈する慢性 GVHD は、患者の QOL を保つうえで大きな問題となると共に、GVHD の管理に必要な免疫抑制剤の投与は、腫瘍増殖を促進させる可能性が示唆された。

腎細胞癌に対するミニ移植の問題点と今後の展望

NIH が、50% 近くと高い奏効率を報告して以来、脚光を浴びつつ登場したミニ移植ではあったが、日本での臨床研究は残念ながらそこまでの成績には至っていない。その相違から今後の課題を検討してみると、1. 適応症例の選択、2. 治療プロトコルの確立、3. GVHD の少ない GVT 効果の誘導、4. ドナーの確保、などが挙げられる。

まず、1. に関しては、腎細胞癌の予後不良に強く関連する因子として、1) 術後転移が1年以内に出現、2) PS が1以上、3) 転移臓器が2カ所以上、4) 貧血、5) 炎症反応陽性、の5項目が指摘されている¹⁰⁾。同時に、これらの所見はミニ移植症例の選択基準にも関連する。すなわち、本邦での施行例に当てはめると、6カ月以内での死亡例の大部分が複数の項目に該当し、症例選択を十分に吟味する必要がある。したがって、今後はミニ移植に対する適応症例のクライテリア確立が急務と考えられる。

次に、2. については、全体的に日本の治療プロトコルは GVT 効果の追求よりも GVHD 防止を重視し、術前の骨髄抑制処置や移植後の免疫抑制剤投与を十分に施行する傾向がある。このように GVHD 防止処置を強めれば、腫瘍の再発や免疫抑制に伴う合併症のリスクが高まる一方で、GVT 効果を優先させれば GVHD による予後の悪化が危惧されることになる。さらに、以前より造血系腫瘍に対して施行されてきた移植後の GVHD 予防を主体とした免疫抑制法が、前処置に用いる抗癌剤に感受性がなく、アロ免疫に対する反応性が不明な固形腫瘍に対しても有用か否かの議論も必要である。いずれにしろ、現時点では腎細胞癌に対するミニ移植のプロトコルについてはいまだコンセンサスはえられておらず、今後の臨床試験によりえられたエビデンスの蓄積により適切なプロトコルを確立していく必要がある。

3. の GVHD と GVT の分離に関して、ミニ移植は前処置でなく GVT 効果によって治癒を期待する同種細胞療法であるので、GVHD/GVT 制御はまさにその成否を左右する。GVT 効果を温存したまま GVHD のみを抑制できれば、ミニ移植の安全性と有効性が飛躍的に向上し、その適応範囲も拡大していくものと考えられるが、現実にはきわめて困難な課題である。しかしながら、炎症性サイトカインを効果的に抑制することが、GVT 効果を温存したまま GVHD を抑制するために有効であるという報告³⁾や腫瘍細胞特異的抗原あるいは腫瘍に過剰に発現する抗原を利用して特異的 CTL を誘導するという報告¹¹⁻¹³⁾も散見され、今後何らかのブレイクスルーがあるかもしれない。

最後に、4. のドナー確保に関しては、進行性腎細胞癌患者が血縁ドナーを有する確率は低く、Rini らは、末梢血幹細胞を用いたミニ移植が可能であった症例は腎細胞癌患者中わずから5%であったと報告している⁸⁾。現時点での HLA 一致血縁ドナーに取って代わる幹細胞ソースは、HLA 不一致血縁ドナー、HLA 一致非血縁ドナー、骨髄バンク、臍帯血バンクなどが考えられる。当施設で施行された臍帯血移植の利点は、HLA 適合度が生着や GVHD の頻度・重症度、予後に影響しないため HLA 不適合移植が特別な処置

なく実施可能な点と、すでに凍結保存されている臍帯血を使用するため臍帯血バンクへの患者登録から移植にまで要する時間が短いことである。一方、その問題点として、生着不全が起こりやすい、自己造血能の回復が遅い、リンパ球輸注が難しい、などが挙げられる¹⁴⁻¹⁵⁾。われわれは、症例5、6に対して非血縁間臍帯血を移植したが、2例とも完全キメラ化がえられたとともに、治療関連死は認められず、その安全性が確認された。今後は症例の蓄積を通じて、臍帯血を用いたミニ移植の有用性に関したさらなる検討が必要である。

結 語

分子生物学の進歩とも相俟って、従来から進行性腎細胞癌に対する様々な治療戦略が試みられてきたが、いまだに有効な治療法が確立されるに至っていない。高い注目を浴びつつ登場したミニ移植はいまだに実験的治療の段階で、解決しなければならない問題が山積しているのが現状である。特に腎細胞癌に対するミニ移植においては、適応症例の選択、前処置および免疫抑制を含めた治療プロトコルの確立、GVHD の抑制と GVT 効果の誘導、ドナーの確保が今後の課題である。ミニ移植は、従来から造血系腫瘍に対して多くの施設で施行されてきたことを考慮すると、今後の大規模な臨床試験によってその安全性および有効性が評価されれば、進行性腎細胞癌に対する標準的治療として普及していく可能性は十分にあると考えられる。

文 献

- 1) Motzer RJ, Bander NH and Nanus DM: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **335**: 865-875, 1996
- 2) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al.: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* **75**: 555-562, 1990
- 3) Teshima T, Ordemann R, Reddy P, et al.: Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med* **8**: 575-581, 2002
- 4) Childs RW, Clave E, Tisdale J, et al.: Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* **17**: 2044-2049, 1999
- 5) Childs RW: Nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem-cell transplantation as immunotherapy for malignant diseases. *Cancer J* **6**: 179-187, 2000
- 6) Rini BI, Zimmerman T, Stadler WM, et al.: Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results. *J Clin Oncol* **20**: 2017-2024, 2002

- 7) Bregni M, Doderio A, Peccatori J, et al.: Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic renal and breast cancer. *Blood* **99**: 4234-4236, 2002
- 8) Pedrazzoli P, Da Prada GA, Giorgiani G, et al.: Allogeneic blood stem cell transplantation after a reduced-intensity, preparative regimen: a pilot study in patients with refractory malignancies. *Cancer* **94**: 2409-2415, 2002
- 9) Takami A, Asakura H, Koshida K, et al.: Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: in vivo evidence of a graft-versus-tumor effect. *Haematologica* **89**: 375-376, 2004
- 10) Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al.: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* **13**: 1460-1468, 2002
- 11) Mannering SI, McKenzie JL, Fearnley DB, et al.: HLA-DR1-restricted bcr-abl (b3a2)-specific CD4+ T lymphocytes respond to dendritic cells pulsed with b3a2 peptide and antigen-presenting cells exposed to b3a2 containing cell lysates. *Blood* **90**: 290-297, 1997
- 12) Arai J, Yasukawa M, Ohminami H, et al.: Identification of human telomerase reverse transcriptase-derived peptides that induce HLA-A24-restricted antileukemia cytotoxic T lymphocytes. *Blood* **97**: 2903-2907, 2001
- 13) Schmidt SM, Schag K, Muller MR, et al.: Survivin is a shared tumor-associated antigen expressed in a broad variety of malignancies and recognized by specific cytotoxic T cells. *Blood* **102**: 571-576, 2003
- 14) Benito AI, Diaz MA, Gonzalez-Vicent M, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results. *Bone Marrow Transpl* **33**: 675-690, 2004
- 15) Moscardo F, Sanz GF and Sanz MA: Unrelated-donor cord blood transplantation for adult hematological malignancies. *Leukemia Lymphoma* **45**: 11-18, 2004

(Received on May 13, 2005)

(Accepted on May 26, 2005)