

難治性急性骨髄性白血病の予後を改善

同種造血幹細胞移植後の患者に対する
ベネトクラクスの治療効果を検証

<ポイント>

- ◇移植後に再発した急性骨髄性白血病は予後が非常に悪く、有効な治療法がないのが現状。
- ◇ベネトクラクスはドナー由来免疫細胞の抗腫瘍免疫効果を高め、移植後に再発した難治例においても生存率を改善。
- ◇有効な治療法がない難治性急性骨髄性白血病に対する、新たな治療法開発の一步に繋がる。

<概要>

近年、急性骨髄性白血病の新たな治療薬として、白血病細胞内の BCL-2 蛋白を阻害し細胞死を促す「ベネトクラクス」が開発されました。しかし、ドナー由来の免疫細胞が持つ白血病細胞への攻撃力(抗腫瘍免疫効果)を利用する同種造血幹細胞移植において使用した際に、ドナー由来の免疫細胞に与える影響は不明であり、また、その治療効果は十分検証されていませんでした。

大阪公立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学の長崎 譲慈研究医、西本 光孝講師、中前 博久准教授、日野 雅之教授らの研究グループは、同種造血幹細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病患者において、ベネトクラクス治療を行った患者群と年齢や性別、再発までの期間などの背景因子を合わせた対照患者群を比較し、臨床的な治療効果を検証したところ、ベネトクラクス治療群が生存率で有意に良好であることを示しました。また、ベネトクラクス治療によるドナーの免疫細胞への影響を調べたところ、ドナーの免疫細胞内では BCL-2 蛋白の発現量が増え、さらに抗腫瘍免疫効果が増強していることが明らかになりました(図1)。本研究は、同種造血幹細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病に対するベネトクラクス治療の有効性を示唆するとともに、急性骨髄性白血病への抗腫瘍免疫効果を増強させる新規治療への発展につながる可能性があります。

本研究成果は、2024年5月14日(火)に、国際学術誌「Blood Cancer Journal」のオンライン速報版に掲載されました。

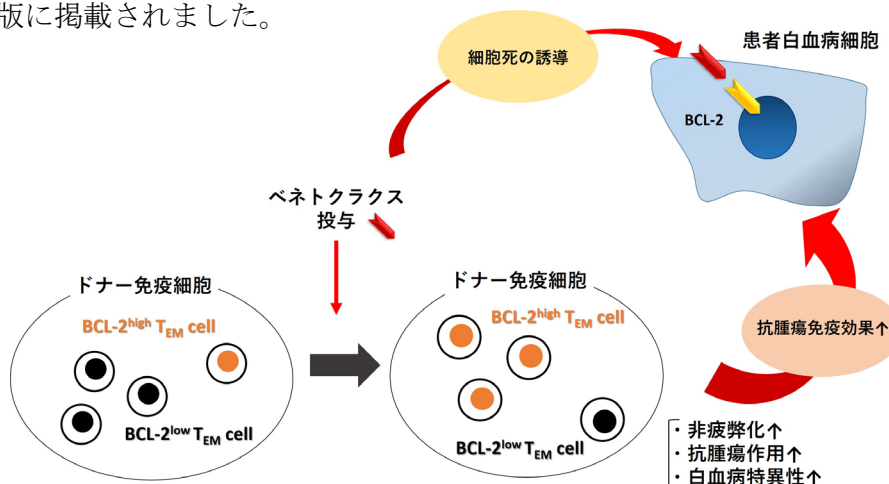


図1 同種造血幹細胞移植後のベネトクラクスの白血病細胞への作用機序

- ・非疲弊化↑
- ・抗腫瘍作用↑
- ・白血病特異性↑

難治性の急性骨髄性白血病は予後が極めて悪く、また、治療すること自体にも大きなリスクを伴います。本研究では臨床的・基礎的な両面のアプローチにより新規治療法が難治性の急性骨髄性白血病の予後を改善させ、さらに、患者さんの治療負担を減らせる可能性を示すことができました。より効果的で安全性の高い治療法の開発につながればと考えています。



西本 光孝講師

<研究の背景>

急性骨髄性白血病は、抗がん剤だけでは長期生存が見込めないことが多く、治療のためには免疫細胞による白血病細胞への攻撃（抗腫瘍免疫効果）が重要と考えられています。同種造血幹細胞移植は、ドナーの免疫細胞による抗腫瘍免疫効果を利用する治療法ですが、治療自体に非常に高いリスクを伴い、患者への負担が大きい治療です。さらに、同種造血幹細胞移植を行い、治療が完遂できたとしても、白血病の再発が起こることがしばしばあります。こうした移植後に再発した急性骨髄性白血病は、従来の治療に抵抗性であることが多く、また、患者への負担を考慮し、積極的な治療自体を断念せざるを得ないこともあります。

近年、急性骨髄性白血病に対してベネトクラクスという新規薬剤が開発され、白血病細胞の生存維持に関わる **BCL-2** という蛋白を阻害することで白血病細胞の細胞死を誘導し、治療効果を発揮することが示されました。重篤な副作用は比較的少なく、高齢者でも安全に治療できるようになってきています。しかし、同種造血幹細胞移植後の患者に対する治療効果は十分に検証されておらず、特に、ベネトクラクス治療を行った場合、ドナーの免疫細胞による抗腫瘍免疫効果に対してどのような影響があるのかは不明でした。そこで本研究では、同種造血幹細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病患者に対するベネトクラクスの臨床的な治療効果を検証するとともに、ドナー免疫細胞による抗腫瘍免疫効果への影響を検証しました。

<研究の内容>

まず、同種造血幹細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病患者に対するベネトクラクスの臨床的な治療効果を検証するため、年齢や性別、再発までの期間、再発時の病勢、遺伝子異常など、治療効果に影響する患者の背景因子をマッチさせた対照群との治療成績の比較を行いました。解析の結果、ベネトクラクス治療群は全生存率で有意に良好であることが示されました（図2）。

次に、抗腫瘍免疫効果をもたらすドナーの免疫細胞への影響を検証するため、患者の臨床検体を用いて免疫細胞の詳細な分析を行いました。分析の結果、**BCL-2** 阻害剤であるベネトクラクスの治療後には、ドナーの免疫細胞において、逆に **BCL-2** 蛋白の発現が高まっていることが判明し、さらに、この **BCL-2** 蛋白高発現の免疫細胞は白血病を攻撃する能力が増強していることが明らかになりました（図3）。

このことから、ベネトクラクスは白血病細胞に対する直接的な効果だけでなく、治療によって誘導される **BCL-2** 蛋白高発現のドナー免疫細胞により、抗腫瘍免疫効果を増強している可能性が示されました。

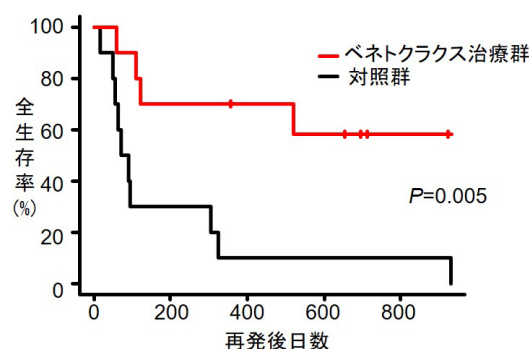


図2 ベネトクラクス治療群は対照群と比較して良好な全生存率が示された。

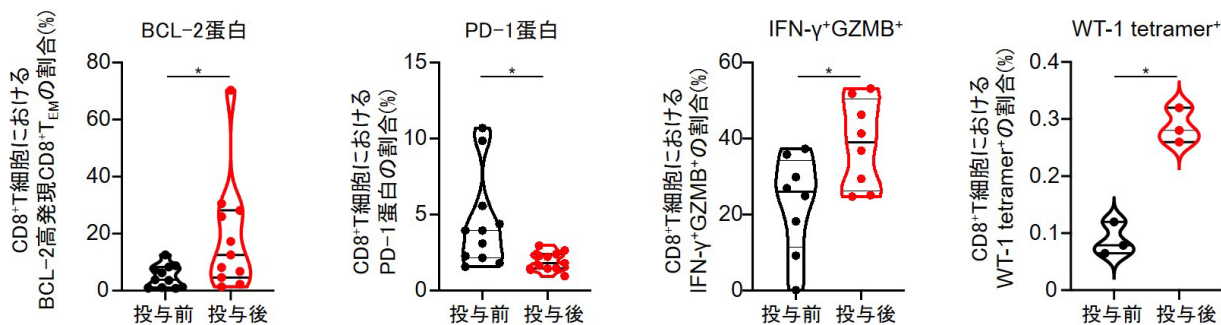


図3 ベネトクラクス治療後の免疫細胞の変化

治療後の BCL-2 蛋白の増加 (左端図)、PD-1 蛋白の減少による非疲弊化 (左中図)、IFN- γ 、GZMB 両サイトカインの増加による抗腫瘍作用の増強 (右中図)、WT-1 蛋白の増加による白血病特異性の上昇 (右端図) が示された。

<期待される効果・今後の展開>

本研究結果は、同種造血幹細胞移植後に再発した難治性急性骨髄性白血病に対するベネトクラクス治療を支持する根拠となると考えられます。さらに、白血病に対する抗腫瘍免疫効果を増強させる新規治療への発展につながる可能性があります。今後は、BCL-2 阻害剤であるベネトクラクスが免疫細胞の BCL-2 蛋白の発現を促進させ、抗腫瘍免疫効果の増強を誘導する詳細なメカニズムの解明が必要です。

<用語解説>

※ 同種造血幹細胞移植

健常ドナーより採取した造血幹細胞を移植する治療法。造血幹細胞を含む末梢血や骨髄、臍帯血を患者に投与し、ドナーの免疫細胞の作用により白血病などの血液悪性腫瘍の根治を目指す免疫細胞療法。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Blood Cancer Journal

【論文名】 T cells with high BCL-2 expression induced by venetoclax impact anti-leukemic immunity “graft-versus-leukemia effects”

【著者】 Joji Nagasaki, Mitsutaka Nishimoto, Hideo Koh, Hiroshi Okamura, Mika Nakamae, Kazuki Sakatoku, Kentaro Ido, Masatomo Kuno, Yosuke Makuuchi, Teruhito Takakuwa, Yasuhiro Nakashima, Masayuki Hino, Hirohisa Nakamae

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01064-0>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学

講師 西本 光孝 (にしもと みつたか)

TEL : 06-6645-3881

E-mail : nishimo@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当 : 竹内

TEL : 06-6605-3411

E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp