



大阪科学・大学記者クラブ 御中  
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2021年7月16日  
大阪市立大学

## 「同種造血幹細胞移植※治療」後の合併症を、 血液検査で高精度に予測できることを発見

※同種造血幹細胞移植…白血病などの血液がんを完治させる治療法として、健康なドナーの血液の細胞を作っている造血幹細胞を患者に移植すること。

### <本研究のポイント>

- ◇成人における同種造血幹細胞移植後の重大な合併症の一つ「血栓性微小血管症」の発症に、免疫機能を担う「B因子」という補体が作用している可能性を明らかに。
- ◇移植後早期の段階で、血栓性微小血管症の発症を血液検査で予測できる可能性に期待。

### <概要>

大阪市立大学大学院 医学研究科 血液腫瘍制御学の岡村 浩史（おかむら ひろし）病院講師、中前 博久（なかもえ ひろひさ）准教授らと日本補体学会（研究責任者：和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座 井上 徳光教授）の共同研究チームは、同種造血幹細胞移植治療後の重大な合併症である血栓性微小血管症の発症を、移植後早期に補体たんぱく質 Ba の血中濃度測定により、高精度に予測できることを発見しました。

健康な血液を作っているドナーの造血幹細胞を、白血病などの血液がんの患者に移植する同種造血幹細胞移植治療は、血液がんを完治できる可能性がある一方で、命に関わる多くの合併症が課題となっています。血栓性微小血管症もその合併症の一つですが、その発症メカニズムや治療法は確立していません。

本研究では、同種造血幹細胞移植を行った患者において、免疫の役割を担っている補体というたんぱく質群の血中濃度を測定したところ、血栓性微小血管症を発症する患者は移植後早期に Ba の血中濃度が異常に高くなっていることを発見しました。Ba は B 因子という補体が分解されたたんぱく質であることから、血栓性微小血管症の発症には移植後早期から B 因子が作用していることが明らかになりました。

本研究の成果により、移植後早期に血中 Ba 濃度の測定を行うことで、将来の血栓性微小血管症の発症を予測でき、その予防や早期治療が可能となることが期待されます。

この研究成果は、2021年7月13日（火）に『Frontiers in Immunology』（IF: 7.561）でオンライン公開されました。

### 研究者からのコメント

同種造血幹細胞移植治療において、命に関わる合併症は大きな課題ですが、その中にはメカニズムがよくわかっておらず、発症予測や診断が困難なもの、治療法が確立されていないものがたくさんあります。我々の研究結果が、血栓性微小血管症の適切な発症予防法に繋がることを期待しています。引き続き、同種造血幹細胞移植の治療成績向上を目指し、研究を続けていきたいと思っております。



岡村 浩史 病院講師

## ■掲載誌情報

雑誌名： Frontiers in Immunology (IF: 7.561)

論文名： Early elevation of complement factor Ba is a predictive biomarker for transplant-associated thrombotic microangiopathy

著者： Hiroshi Okamura, Hirohisa Nakamae, Takero Shindo, Katsuki Ohtani, Yoshihiko Hidaka, Yasufumi Ohtsuka, Yosuke Makuuchi, Masatomo Kuno, Teruhito Takakuwa, Naonori Harada, Mitsutaka Nishimoto, Yasuhiro Nakashima, Hideo Koh, Asao Hirose, Mika Nakamae, Nobutaka Wakamiya, Masayuki Hino and Norimitsu Inoue

DOI： <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695037>

## <研究の背景>

白血病などの血液がんを完治させる治療法として、健康なドナーの血液細胞を作っている造血幹細胞を患者に移植する同種造血幹細胞移植は発展を続けており、この移植治療を必要とする患者は年々増え続けています。一方で、同種造血幹細胞移植治療は命に関わる様々な合併症を引き起こし、移植治療の大きな課題となっています。血栓性微小血管症は、移植治療後、様々な臓器の小さな血管の傷害により血栓ができ、多臓器に障害を引き起こすことによって命に関わり得る重大な合併症ですが、その発症メカニズムはよくわかっておらず有効な治療方法は確立されていませんでした。

近年、免疫の役割を担う補体というたんぱく質群がその発症メカニズムに関与している可能性が示され始めており、一部の血栓性微小血管症の治療として補体の働きを抑える薬剤（補体阻害薬）が有効である報告がされ始めています。補体免疫システムは、様々な補体たんぱく質が相互に作用しながら免疫機能を発揮しますが、同種造血幹細胞移植後の血栓性微小血管症において、どの補体たんぱく質がどのタイミングで活発に作用しているのか、という詳細については明らかになっていませんでした。

本研究では、血栓性微小血管症の発症に寄与する補体を調査するため、同種造血幹細胞移植患者の移植前後における様々な補体たんぱく質の血中濃度を調べ、血栓性微小血管症を発症した患者と発症しなかった患者の血中濃度推移を比較しました。

## <研究の内容>

大阪市立大学医学部附属病院で同種造血幹細胞移植治療を行った174名の患者の中から、移植治療後に血栓性微小血管症を発症した15名の患者（発症群）と発症しなかった15例の患者（非発症群）の凍結保存されていた血液を用いて、移植治療前、移植後7日目、移植後28日目、移植後60日目の9種類の補体たんぱく質の血中濃度を測定し、発症群と非発症群の推移を比較しました。

その結果、発症群は非発症群に比べ、血栓性微小血管症発症前の移植後7日目において、Baというたんぱく質の血中濃度が著しく異常高値であることを発見しました（図1）。BaはB因子という補体たんぱく質が分解された分子であることから、血栓性微小血管症を発症する患者は移植後早期からB因子が活発に作用することが判明しました。また、同種造血幹細胞移植患者の移植治療後早期の血中Ba濃度を測定することで、その後の血栓性微小血管症の発症を高精度に予測できる可能性があります。さらに、移植後7日目においてBa値が高い患者は合併症死亡のリスクが高く、血中Baは命に関わる血栓性微小血管症の発症に関連している可能性が示されました（図2）。

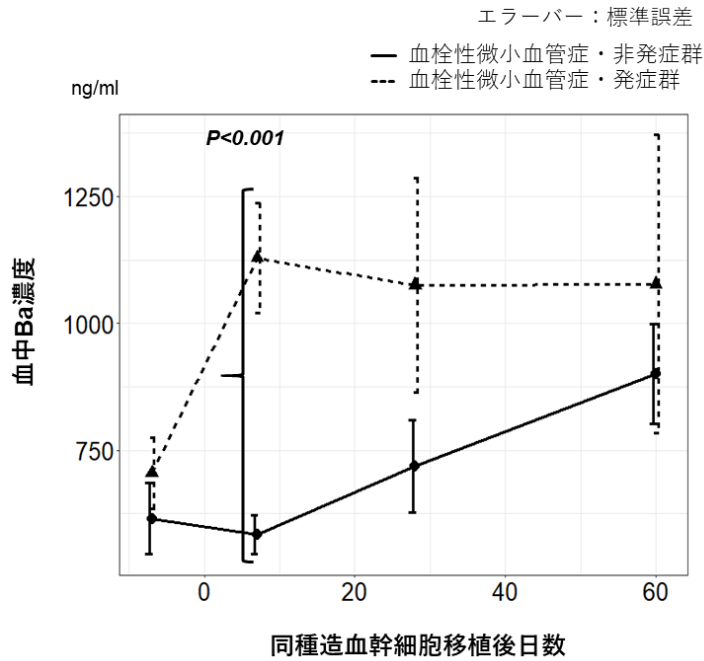


図1 血栓性微小血管症発症群と非発症群における血中Ba濃度平均値の推移  
 血栓性微小血管症発症群において移植後7日目のBa濃度が異常高値であることが示されました。

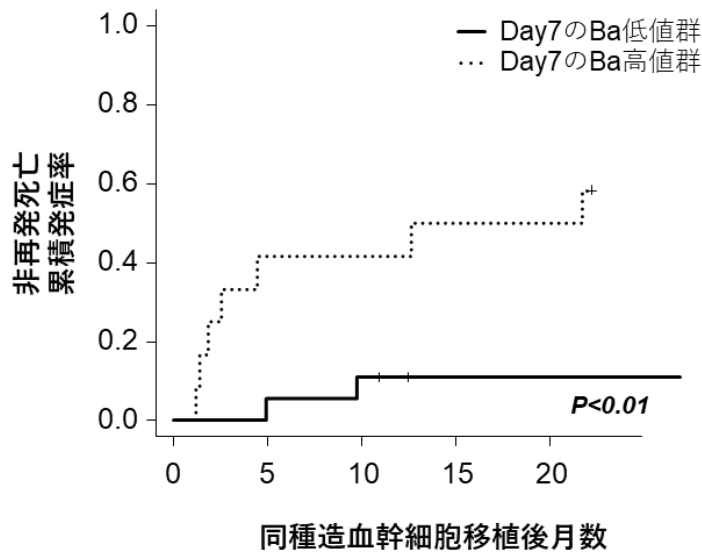


図2 移植後7日目の血中Ba濃度が高値群と低値群における非再発死亡累積発症率  
 移植後7日目のBa高値群は、合併症死亡が増加することが示されました。

### <今後の展開>

血栓性微小血管症には確立された予防法や治療法はありませんが、同種造血幹細胞移植に使用する免疫抑制剤がこの合併症発症の危険因子であることが広く知られています。また、近年補体阻害薬が血栓性微小血管症の治療に有用である可能性が示唆されています。これらのことから、

移植後早期の血中 Ba 濃度の値が異常高値を示し血栓性微小血管症の発症リスクが高いと考えられる患者に対しては、予防的に免疫抑制剤の投与量を減量したり補体阻害薬を投与するといった治療を行うことで、血栓性微小血管症の発症や重症化を予防できる可能性があります。

#### <資金情報>

本研究は、アレクシオンファーマ合同会社から日本補体学会に委託された研究資金の支援を得て実施しました。また、本研究は科研費（20K07788 および 17H04108）の対象研究です。

なお、この研究で開発された、合併症である移植関連血栓性微小血管症（カミシマ）のリスクを Ba により検出する方法に関する技術（予測診断薬及びキット）は特許出願されています（特願 2020-015285）。

#### 【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院 医学研究科

血液腫瘍制御学

担当：病院講師 岡村 浩史

TEL：06-6645-3881

E-mail：[h\\_okamura@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:h_okamura@med.osaka-cu.ac.jp)

#### 【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課

担当：上嶋 カミシマ 健太

TEL：06-6605-3411

E-mail：[t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp](mailto:t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp)