

第25回日本医学会総会プレシンポジウム「先端科学技術と医療」

造血因子による新しい医療

東京女子医科大学 医学部 血液内科学

ミソ グチ ヒデ アキ
溝 口 秀 昭

(受付 平成11年2月3日)

Development of New Treatment Using Hematopoietic Growth Factors

Hideaki MIZOGUCHI

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Recent advances in gene technology have revealed the structure of many hematopoietic growth factors and made them available for clinical use. Hematopoietic growth factors induce the differentiation of hematopoietic stem cells into mature blood cells, such as red blood cells, granulocytes, macrophages and platelets and control the production of these cells. Erythropoietin is a hematopoietic growth factor which stimulates red cell production and is used clinically for the treatment of renal anemia. Measurement of the serum erythropoietin concentration is useful for the diagnosis of erythrocytosis. Concerning granulopoiesis, 3 kinds of colony-stimulating factors (CSF) have been identified. Among them granulocyte CSF (G-CSF) has been used for neutropenia that occurs after chemotherapy for various cancers and after bone marrow transplantation in Japan. Moreover, it has been confirmed that G-CSF mobilizes stem cells into peripheral blood. Therefore, it is possible to collect peripheral stem cells after administration of G-CSF for use in stem cell transplantation. This method is called peripheral stem cell transplantation (PBSCT). Not only autologous PBSCT but also allogeneic PBSCT has been widely performed. Recently thrombopoietin which stimulates platelet production was discovered and its usefulness in the treatment of thrombocytopenia has been proposed. In the future, these hematopoietic growth factors and other hematopoietic growth factors such as stem cell factor and interleukin 3 may be used to expand stem cells for stem cell transplantation and gene transduction for gene therapy.

はじめに

1980年代になって、遺伝子工学の進歩によって、種々の造血因子の構造が決定され、その産生部位の解明、産生調節機序の解明、作用機序の解明、疾患の病態の解明、遺伝子組み換え型の造血因子の臨床応用が始まった。本稿ではそれらと今後の応用の可能性について述べることにする。

造血因子とは

造血因子とは①造血幹細胞に作用し、②種々の血球への分化を誘導し、③その血球の産生を調節する液性因子と定義される。赤血球の産生を調節するエリスロポエチン(EPO)、顆粒球の産生を調節する3種類のCSF(GM-CSF, G-CSF, M-CSF)、血小板産生を調節するトロンボポエチン(TPO)などがある(表1)。

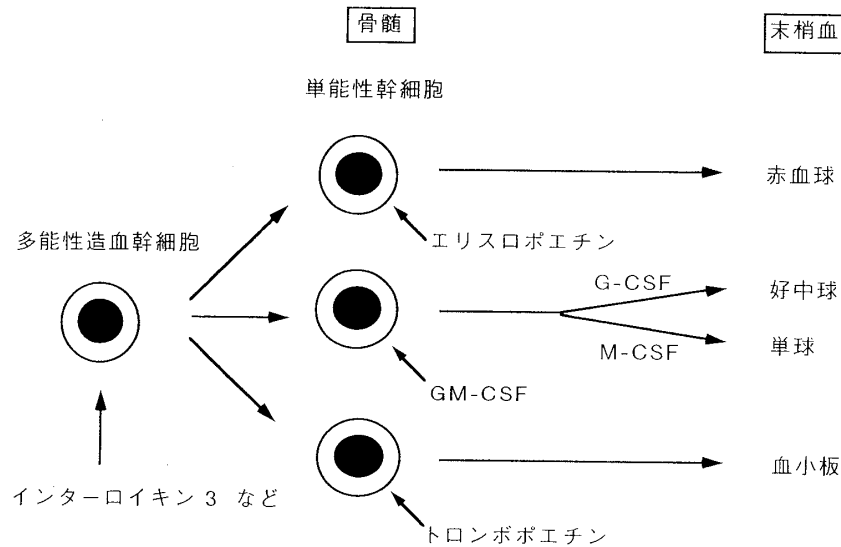


図1 造血因子の作用

表1 造血因子の種類

多能性幹細胞	: インターロイキン 3
赤血球	: エリスロポエチン
白血球	: CSF(GM-CSF, G-CSF, M-CSF)
血小板	: トロンボポエチン

CSFとはcolony-stimulating factorの略で、コロニー刺激因子と訳されている。GM-CSFのGMはgranulocyte-macrophageの略で、この二つの血球への分化を誘導する。G-CSFのGはgranulocyteの略で、顆粒球の中でも主に好中球への分化を誘導する。M-CSFのMはmacrophageの略で、主にマクロファージおよび単球への分化を誘導する。コロニー刺激因子の由来は骨髓細胞をこれらのCSFと共に培養するとそれぞれの血球からなるコロニーを形成するからである。

造血幹細胞とは

図1に示すように多能性幹細胞からすべての血球は分化する。このような多能性幹細胞は①自己複製能と②分化能を有している。多能性幹細胞からの分化によって毎日の血球の必要量を補っているが、多能性幹細胞には自己複製能があるので骨髓は空にならない。多能性幹細胞の次の分化段階に、それぞれの血球に分化する能力のある前駆細胞がある。その前駆細胞に造血因子は作用し、分

化を誘導する。つまり、赤血球系前駆細胞にはEPOが作用し、赤血球への分化を誘導する。顆粒球系前駆細胞にはGM-CSFが作用し、ついでG-CSFとM-CSFが作用する。TPOは巨核球系前駆細胞に作用し、巨核球ひいては血小板へと分化させる。なお、多能性幹細胞の自己複製にはインターロイキン1(interleukin 1, IL-1), IL-3, IL-6, IL-11, leukemia inhibitory factor (LIF), stem cell factor (SCF)などが作用して起こるが、特にSCFとIL-3が重要である。

エリスロポエチンと赤血球産生

EPOは主に腎で産生され、腎障害で産生が低下する。

血中のEPO濃度はヘモグロビン濃度に逆相関する(図2)。しかし、腎透析を受けている腎性貧血の患者ではヘモグロビン濃度が低下しても血中EPOは上昇しない(図3)。このことは貧血による酸素欠乏に反応して、腎でEPOが産生されていることを示している。約10%は肝でも産生される。EPOの作用で骨髓での赤血球産生が高まり、貧血が解消すると腎のEPO産生も低下する。このように赤血球産生は調節されている。また、腎性貧血の原因は腎でのEPOの産生低下であることも明らかである。

EPOの測定ができるようになって赤血球増加症の診断が容易になった。つまり、赤血球増加症

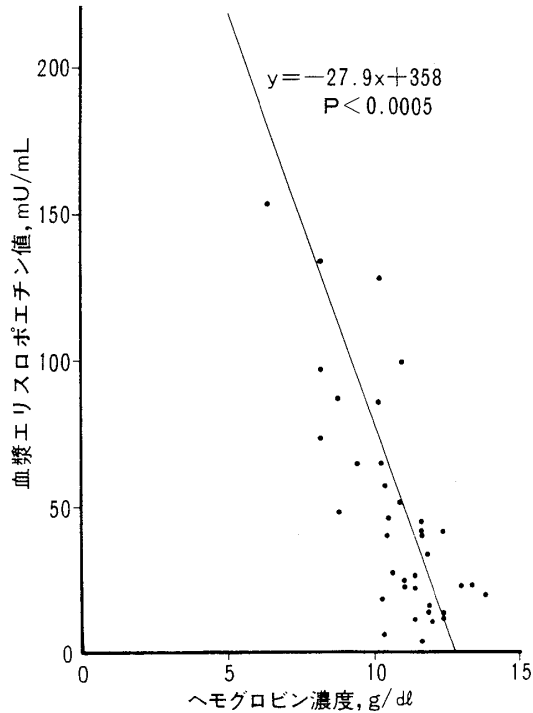


図2 ヘモグロビン濃度と血漿エリスロポエチン値
—再生不良性貧血を除く貧血症—

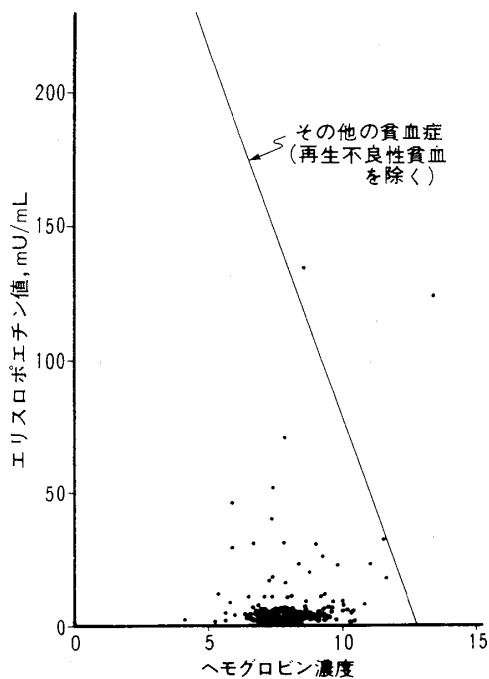


図3 ヘモグロビン濃度と血漿エリスロポエチン値
—腎性貧血—

のうち真性赤血球増加症では血漿 EPO は正常か低下し、ストレス赤血球増加症では正常で、二次性赤血球増加症では増加するからである(表2)。

表2 赤血球増加症とエリスロポエチン

	エリスロポエチン	循環赤血球量
真性赤血球増加症	正常または低値	増加
二次性赤血球増加症	高値	増加
偽赤血球増加症 (ストレス赤血球増加症)	正常	正常

EPO 受容体の異常症による家族性赤血球増加症の存在も明らかになった。つまり、EPO 受容体の遺伝子に家族性的変異が起こり、EPO に対する感受性が高くなり、赤血球増加症をきたした家系である。治療面では腎透析患者などにみられる腎性貧血が EPO 投与で著しく改善した。また、最近では自己血輸血への応用である。つまり、計画的な手術では前もって採血し、貯血し、手術時に用いる方法である。そのために EPO は赤血球の産生を刺激するのに用いられる。

G-CSF と好中球産生

GM-CSF は主に T リンパ球で造られ、M-CSF は主にマクロファージで造られ、G-CSF は主にマクロファージで造られる。このうち我が国で臨床応用されているのは G-CSF と M-CSF である。G-CSF は、抗癌剤などによる好中球減少の回復を促進させる。

図4は非ホジキンリンパ腫の化学療法の際に G-CSF の効果をみたものである。1度目の化学療法の際には G-CSF を用いず、2度目の化学療法の際には G-CSF が用いられている。その結果、1度目の化学療法の際には白血球数が 1,000/ μ l 未満となり、38度以上の発熱があったが、2度目の化学療法の際はそのようなことを防ぐことができた。その結果、抗癌剤がより安全に使えるようになった。また、骨髄移植後に用いることで好中球の回復が早くなり、無菌室の在室日数も短縮した。さらに、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの治療に用いられている。

G-CSF には末梢血中に造血幹細胞を放出させる作用もある。したがって、G-CSF を患者に注射し、末梢血中の幹細胞を増加させ、それを特殊な装置で採取し、超大量化学療法後に自家幹細胞移

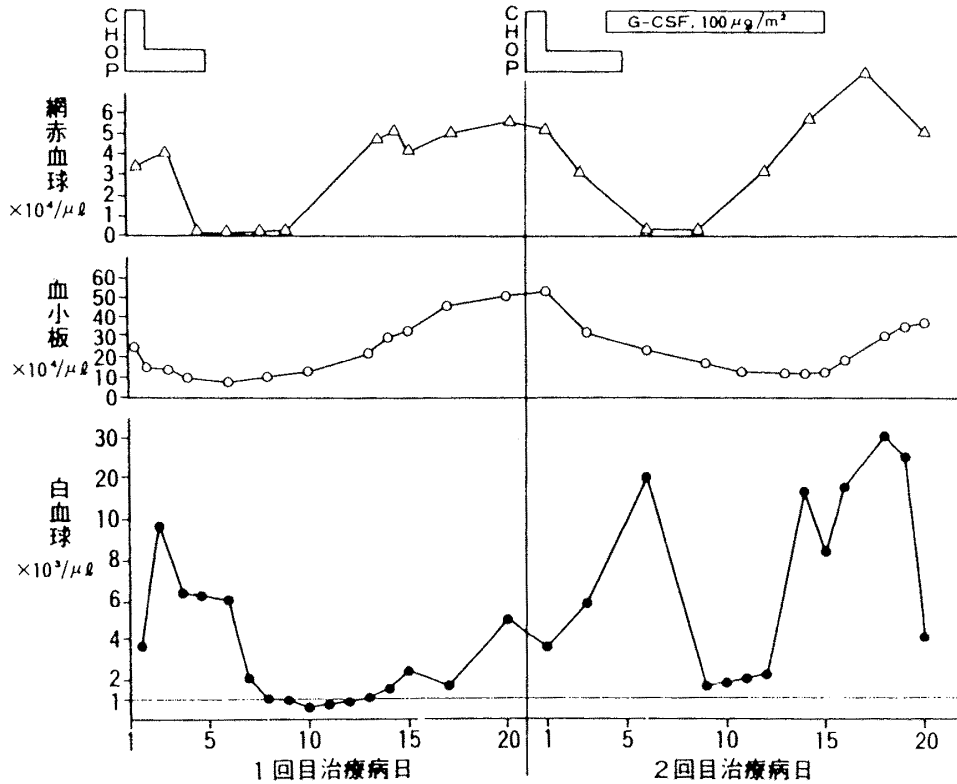


図4 悪性リンパ腫の治療経過—53歳 女性—

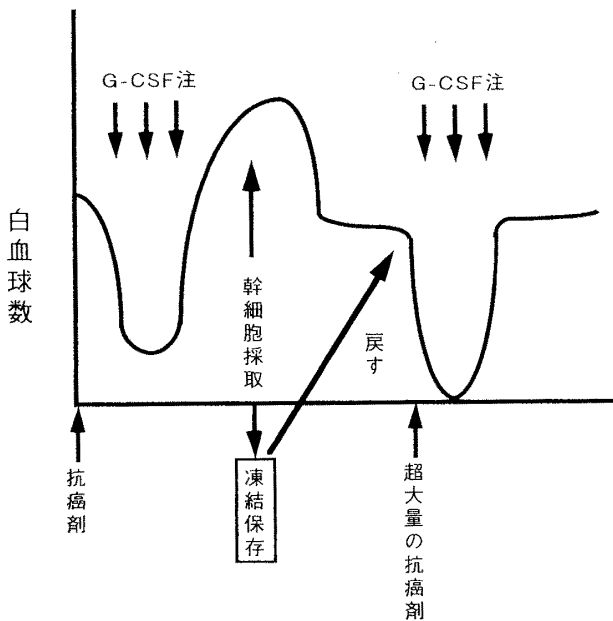


図5 末梢血幹細胞移植のやり方

植に用いることができる (図5)。

図6の例は32歳の非ホジキンリンパ腫の患者であるが、通常の化学療法や放射線療法で治癒しなかったが、末梢血幹細胞移植を併用した超大量

化学療法を2回行い寛解となった。海外では同種骨髄移植の代わりに、ドナーにG-CSFを注射後に末梢血幹細胞を採取し、それを骨髄移植の代わりに用いる方法が行われている。

なお、これまで化学療法時の好中球減少にG-CSFを用いる際には癌腫による制限があったが、1998年11月からそれが廃止となり、表3に示すように急性白血病、悪性リンパ腫、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣腫瘍、小児癌は好中球が1,000/μl未満になれば使用でき、それ以外の癌腫では好中球が1,000/μl未満でかつ38度以上の発熱のある場合、好中球が500/μl未満の時、前回同じ治療でこの条件を満たした場合は用いてよいことになった。このことは患者にとって大きな福音である。

トロンボポエチンと血小板産生

TPOは主に肝細胞で造られる。腎でもわずかに産生される。血小板産生はTPOによって調節される。TPOの血中濃度は主に血小板による吸着によって調節される(図7)。つまり、TPOは恒常的に主に肝細胞で産生され、それによって血小板が増加すると血小板によるTPOの吸着が起こり、

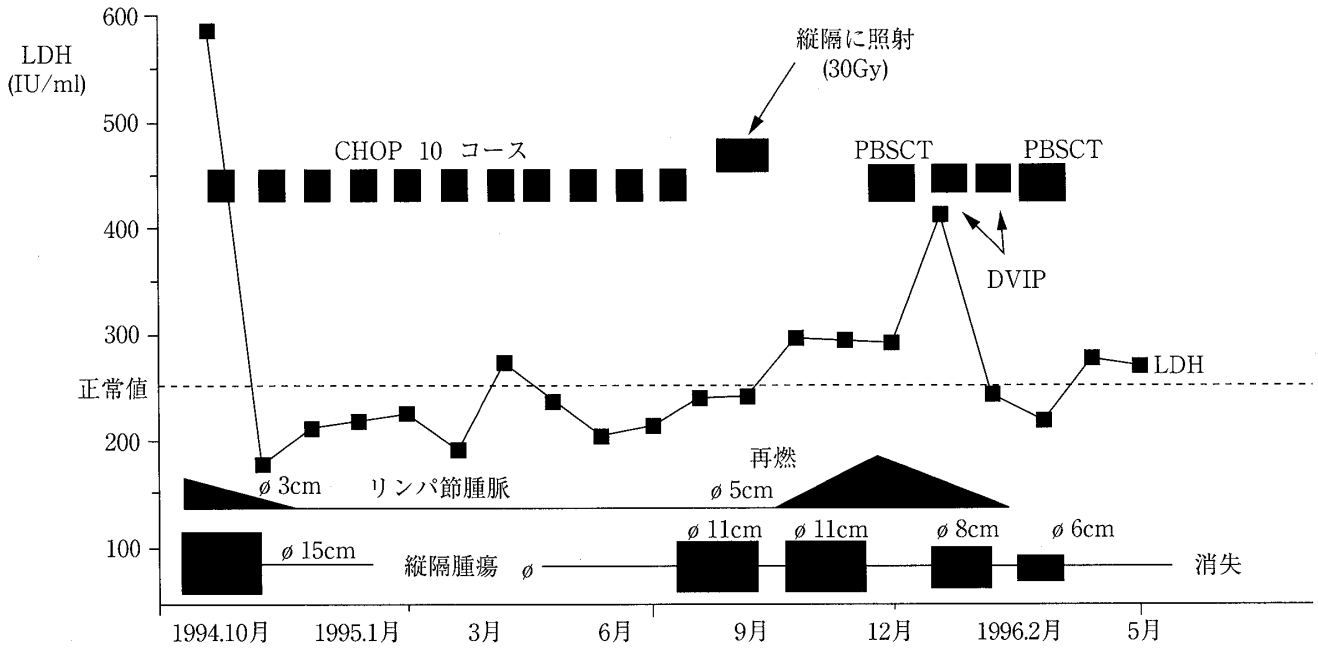


図6 非ホジキンリンパ腫の患者の経過
32歳 男性 びまん性大細胞型 縦隔巨大腫瘍

表3 最近の G-CSF 投与法の変化

以前	1998年11月以降
投与癌腫が制限	制限廃止
急性白血病 悪性リンパ腫 肺癌 睾丸腫瘍 卵巣腫瘍 神経芽細胞腫	左記の癌腫 化学療法終了後投与 ただし小児癌を追加 肺癌は肺小細胞癌のみ
好中球 <1,000/ μ l	その他の癌腫 ①好中球 <1,000/ μ l かつ 38度以上の発熱時 ②好中球 <500/ μ lの時 ③前回同じ治療で上記の条件を 満たした場合

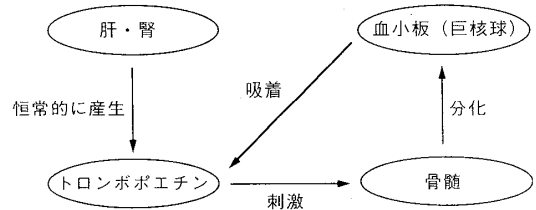


図7 血小板産生の調節

後あるいは骨髄移植後の血小板減少の回復の促進、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などに伴う血小板減少症の治療に用いられる可能性がある。

将来の発展

種々の造血因子を自由に使えるようになり、それを用いて工場で必要な血球を産生できるようになる。また、造血因子で幹細胞を増殖させることで臍帯血中の少数の幹細胞を増幅して移植に用いたり、幹細胞への遺伝子の導入も容易になる。それによって、難治の先天性並びに後天性の造血幹細胞の異常を治すことも可能になる。

TPO濃度は低下し、血小板産生は低下するという機序である。

TPO受容体の欠損による先天性血小板減少症が発見されている。また、TPOの受容体は存在するが、その後のシグナル伝達に異常があって血小板減少と橈骨の欠損を伴う例もある。この疾患は遺伝子治療の対象となる。TPOの欠損症はまだ見つかっていない。臨床応用としては抗癌剤投与