

自己免疫疾患としての再生不良性貧血における新たな免疫逃避機構の解明

The novel immune escape mechanism in dysregulated immune system of acquired aplastic anemia

富山県立中央病院 血液内科 副医長 辻 紀章 (TSUJI Noriaki)

はじめに

特発性再生不良性貧血 (acquired aplastic anemia, AA) は、造血幹前駆細胞 (HSPC) が自己反応性T細胞によって攻撃されて枯渇する結果、汎血球減少を来す自己免疫疾患である。治療としては、シクロスポリン(CsA)などによる免疫抑制療法が行われる。しかし、自己反応性T細胞が認識するHSPC上の自己抗原の正体は未だ分かっていない。他の多くの自己免疫疾患と同様、特定のHLAクラスI, クラスIIとの関連が知られている。

1. HLAクラスIと免疫病態について～HLAクラスI欠失血球によるエスケープ造血～
HSPCの特定のHLAクラスI分子が、何らかの自己抗原をCTLに提示することで、免疫学的攻撃を受けてHSPCが減少すると考えられている。これを裏付ける所見として、HLA遺伝子をコードする6番染色体短腕のヘテロ接合性喪失 (6pLOH) により、HLA遺伝子の一対が欠損した血球が検出されることが挙げられる。我々は、6pLOHを有するAA患者では、HLA-A*02:01, A*02:06, A*31:01およびB*40:02の保有頻度が高いことを明らかにした¹⁾。また、HLA-B*40:02保有例では、多くの症例でB*40:02の機能喪失型変異によるB4002単独欠失血球が検出されることも見出した²⁾。その後、特定のHLAクラスIIアレルのexon1領域に高頻度な機能喪失型変異が見つかることも判明した。さらに我々は、633名のAA患者の臨床的特徴、予後について大規模に解析を行い、HLAクラスI欠失血球の存在は、骨髓異形成症候群や急性白血病などの造血器悪性腫瘍への移行とは関連しないことを明らかにした³⁾。すなわち、HLAクラスI欠失血球の増加は、

何らかのドライバー変異の獲得によるクローン拡大ではなく、純粋な免疫逃避の結果として生じていると考えられる。

2.HLAクラスIIと免疫病態について

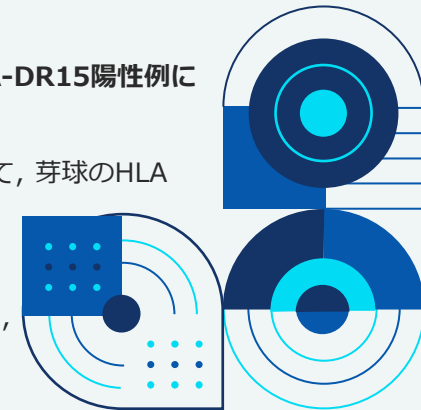
AA患者では、日本人の健常人コホートと比較して、HLAクラスIIであるHLA-DR15の保有率が高い。また、HLA-DR15陽性例は免疫抑制療法への反応性が高く、寛解期でもCsAを完全には中止できない依存例が多い、すなわち寛解期においても免疫学的攻撃が続くことも国内外から報告されている⁴⁾。このように、HLA-DR15陽性例は免疫病態と深い関わりがあることは分かっていたが、その詳細は長らく謎に包まれていた。

3.PNH型血球と免疫病態について

また、AAでは、PIG-A変異によりGPIアンカー型蛋白質(GPI-AP)が欠損した、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 型血球がしばしば検出される。PNH型血球陽性例は、免疫抑制療法の奏効率が高いことが知られている⁵⁾。しかし、PNH型血球がどのような機序でクローン拡大するかについては、未だに結論が出ていない。

4.再生不良性貧血における新規エスケープ造血の発見～HLA-DR15陽性例におけるHLAクラスII欠失～

近年、急性骨髄性白血病の造血幹細胞移植後の再発例において、芽球のHLAクラスII発現がエピジェネティックな機序で低下し、ドナーの免疫学的攻撃を回避することが、相次いで報告された⁶⁾。また、IFN-γ投与により芽球のHLAクラスII発現が回復すると、



ドナーCD4陽性T細胞が活性化されることも確認された。これらの報告を受けて、我々は「寛解期AAにおいて、免疫学的攻撃の対象であるHSPCにおいてHLAクラスIIの発現が低下し、逃避したHSPCが造血を支持している。」という仮説を立てた。我々は、61名のAA/PNH患者、そして20名の健常人を対象として、フローサイトメトリー法で末梢血中HSPC、成熟血球のHLAクラスII発現を確認し、7名（11.5%）の患者のHSPC、全てのHSPCサブセットにおいて、HLA-DR欠失分画が中央値36.3%（13.0%-57.1%）認められることを報告した(7)。7例全てがHLA-DR15陽性であり、他に共有されているHLA-DRはなかった。HLAクラスII欠失陽性例は、CsA依存例が多いこともわかり、HLAクラスII欠失は免疫逃避の結果として生じていると推測された。HLAクラスI欠失血球は全体の約4割で陽性だったが、HLAクラスII欠失陽性例では全例でHLAクラスI欠失は陰性であり、HLAクラスII欠失とHLAクラスI欠失は排他的であった。PNH型と非PNH型HSPCに分けて解析できた例では、HLAクラスII欠失は非PNH型HSPCのみで生じていた。また、免疫抑制療法の漸減とともに、HLA-DR欠失HSPC、PNH型血球の割合は経時的に増大した。これらの結果により、HLA-DR欠失、PNH型血球とも、共通の免疫学的選択圧により増加していると推測された。また、先の白血病の報告と同じく、HLAクラスII欠失HSPCをIFN- γ 存在下で培養することでHLAクラスIIの発現は完全に回復し、成熟血球ではHLAクラスII欠失は認められなかったことから、エピジェネティックな機序によりHSPCでHLAクラスII欠失が生じていることが示唆された。RNAシーケンスによってHLA非欠失HSPCとHLAクラスII欠失HSPCの遺伝子発現を比較したところ、HLAクラスII欠失HSPCでは、GPI-APであるCD48やCD86などの共刺激分子の遺伝子発現が低下していた。

以上の結果から、HLA-DR15が提示する自己抗原に特異的なCD4陽性T細胞が、AAの発症に加えて、PNH型HSPCの免疫逃避にも関与していることが示唆された。寛解期でもなお激しい免疫学的攻撃が続くCsA依存例においては、HLAクラスIIを欠失して免疫

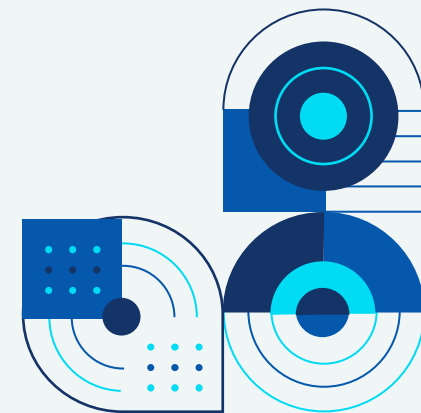
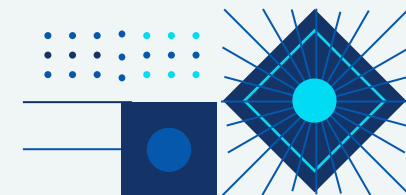
発症に加えて、PNH型HSPCの免疫逃避にも関与していることが示唆された。寛解期でもなお激しい免疫学的攻撃が続くCsA

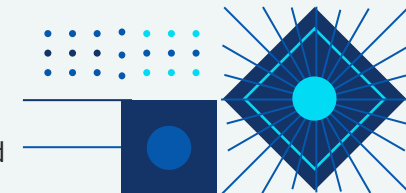
依存例においては、HLAクラスIIを欠失して免疫逃避したHSPCが造血の一部を支持していると考えられる。HLAクラスIが提示する自己抗原特異的なCD8陽性T細胞とは異なる

形で、HLA-DR15が提示する自己抗原特異的なCD4陽性T細胞が病態に関与しており、AAの病態の多様性が示された。

おわりに

世界中で自己抗原の同定を含む免疫病態の解明が試みられているが、AAが稀な疾患であることや、発症時に標的細胞であるHSPCが枯渇しているなどの理由から、未だ不明な点が多い。我々が発見した、特定のHLAクラスIおよびクラスII欠失という現象をその突破口としたいと考えている。我々は、*HLA-DRB1*15:01*陽性CsA依存性AA患者から、既に野生型iPS細胞とHLA-DR15欠失iPS細胞由来HSPC(iPSC-HSPC)を樹立している。これらを用いて、世界で初めての自己抗原の同定を目指している。





参考文献

- 1) T. Katagiri et al., Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood* 118, 6601-6609 (2011).
- 2) Y. Zaimoku et al., Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood* 129, 2908-2916 (2017).
- 3) K. Hosokawa et al., HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 137, 3576-3580 (2021).
- 4) S. Nakao et al., Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood* 84, 4257-4261 (1994).
- 5) C. Sugimori et al., Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 107, 1308-1314 (2006).
- 6) M. J. Christopher et al., Immune Escape of Relapsed AML Cells after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med* 379, 2330-2341 (2018).
- 7) N. Tsuji et al., Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15. *Leukemia* 36, 1666-1675 (2022).

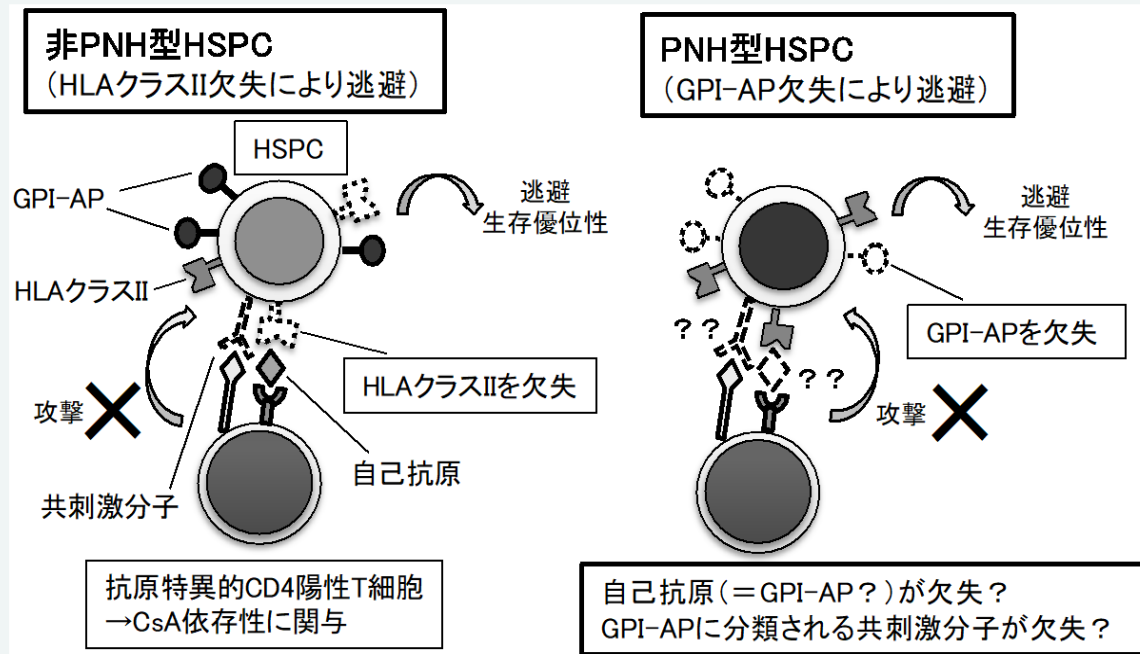


図. HLA-DR15陽性再生不良性貧血におけるエスケープ造血



Profile

2014年3月 金沢大学医薬保健学域医学類 卒業
 2014年4月 虎の門病院 前期研修医
 2016年4月 金沢大学附属病院血液内科 医員
 2017年4月 市立砺波総合病院内科 医員
 2018年4月 金沢大学附属病院血液内科 医員
 2019年4月 金沢大学附属病院輸血部 医員
 2021年4月 恵寿金沢病院内科 医員
 金沢大学医学系協力研究員
 2022年4月 富山県立中央病院血液内科 副医長
 2022年9月 金沢大学大学院 医学博士課程修了

現在に至る

