



Title	GVHDの病態生理と白血病再発メカニズムに基づくGVHD・GVLの分離を目指す新戦略
Author(s)	齋藤, 祐美花; 橋本, 大吾
Citation	Rinsho Ketsueki, 67(7), 819-827 https://doi.org/10.11406/rinketsu.67.819
Issue Date	2026
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100406
Rights	The original publication is available at http://www.jstage.jst.go.jp/browse/rinketsu/-char/ja
Type	journal article
File Information	rinketsu.67.819_2026.pdf



4.造血幹細胞移植

【和文タイトル】GVHD の病態生理と白血病再発メカニズムに基づく GVHD・GVL の分離を目指す新戦略

【英文タイトル】 Novel therapeutic strategies to dissociate GVHD from GVL based on GVHD pathophysiology and leukemia relapse mechanisms

齋藤祐美花・橋本大吾

北海道大学大学院医学研究院 血液内科

Corresponding author: Daigo Hashimoto, MD, PhD

Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

N15 W7, Kita-Ku, Sapporo 060-8638, Japan.

Tel: 011-706-7214, Fax: 011-706-7823

E-mail: D5hash@pop.med.hokudai.ac.jp

【和文抄録】 400 字

同種造血幹細胞移植は血液悪性腫瘍の根治療法だが、GVHD 予防と GVL 効果促進の両立が重要である。急性骨髄性白血病の移植後再発には HLA-loss、HLA クラス II 発現低下、白血病細胞の免疫抑制分子発現、T 細胞疲弊、白血病幹細胞残存、免疫微小環境の問題などが寄与していると考えられる。こうした問題を改善し、なおかつ GVHD を増悪させない、もしくは GVHD を改善するような移植後維持療法を開発することが、現在の白血病の移植医療での最大の課題と考えられる。近年、大規模レジストリ解析や免疫プロファイリング解析などにより、GVHD の病態生理に関する研究が飛躍的に進展し、これまで分離は困難と考えられてきた GVHD と GVL 効果の分離が、現実的となる日が近づいている。本稿では、移植後再発のメカニズムと、GVHD・GVL の分離を目指した新規治療法について、基礎的な知見も含めて概説する。

【英文抄録】 200 語

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) offers curative potential for acute myeloid leukemia (AML) through graft-versus-leukemia (GVL) effect, yet the

same alloreactivity can cause graft-versus-host disease (GVHD), making their separation a central challenge. Proposed mechanisms of post-allo-HCT immune evasion by AML cells include HLA loss via 6p loss of heterozygosity, epigenetic HLA class II silencing, upregulation of immune-suppressive ligands on AML cells, and persistence of leukemia stem cells (LSCs) after transplantation. In addition, donor T-cell exhaustion and an immunosuppressive tumor microenvironment may contribute to post-transplant relapse. We summarize emerging strategies to ameliorate GVHD without attenuating GVL, including intensified local therapy, selective trafficking blockade, S1PR modulators that limit pathogenic T-cell migration, and tissue-protective agents that enhance epithelial regeneration and prevent the establishment of inflammatory memory. We also outline maintenance approaches designed to restore leukemia immunogenicity without worsening GVHD, including inhibition of MDM2, EZH2, menin, and FLT3-ITD, IFN- α -based immune modulation, hypomethylating agents, and minor histocompatibility antigen-directed vaccines intended to selectively elicit anti-leukemia alloresponses. Finally, optimization of calcineurin inhibitor timing in post-transplant cyclophosphamide-based allo-HCT may help balance GVHD prevention and GVL preservation. Collectively, accumulating mechanistic and clinical insights are making functional separation of GVL from GVHD increasingly feasible.

【 Keyword 】 graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia effect, allogeneic hematopoietic cell transplantation, leukemia

本文: 5, 000～10, 000 字

【1】 はじめに

同種造血幹細胞移植 (HCT) は、様々な血液悪性腫瘍に対する根治的治療法である。しかし、ドナーT細胞を中心とする同種免疫反応は、移植片対白血病効果 (GVL 効果) と同時に移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こす。両者の分離は移植成績向上のために重要であり、移植領域の主要な研究課題である。近年、移植後再発のメカニズムに関する研究と、GVHD の病態生理に関する研究が飛躍的に進展した。これによって、これまで分離は困難と考えられてきた GVHD と GVL 効果の分離が、現実的となる日が近づいている。移植後に白血病が再発するためには、免疫逃避などでドナーの免疫系の攻撃を回避する必要がある、様々な再発のメカニズムが判明しつつある。本稿では、移植後再発のメカニズムと、GVHD・GVL の分離を目指した新規治療法について、基礎的な知見も含めて概説する。

【2】 AML の移植後再発のメカニズムについて

- i. **HLA-loss (6p-LOH):** 腫瘍が T 細胞性免疫に攻撃される状況では、腫瘍細胞は T 細胞に認識される HLA アリルを欠失させて免疫逃避する。HLA 不一致後の移植後再発では、HLA が存在する 6 番染色体短腕の片親性ダイソミー (uniparental disomy: 6p-UPD)により生じる loss of heterogeneity (6p-LOH)の状態となつて、ドナーと不一致を生じる HLA アリルが消失して免疫逃避が生じていると考えられる。増田らは、AML 再発時に 6p-LOH による HLA-loss を認めることを報告した¹⁾。さらに IFN- γ 刺激によって HLA の発現が回復すること示されており、HLA-loss と可逆的な HLA 発現低下の両方が、AML による免疫逃避に寄与していることを示している。Vago らは、HLA 半合致移植後のキメラリズムを、short tandem repeat (STR)と HLA ハプロタイプ解析を併用して評価した際に、一部の症例で、移植後再発時に STR 解析ではレシピエント細胞が検出されるにもかかわらず、HLA 解析ではドナー由来の HLA のみ検出されるという不一致があることを発見した²⁾。この不一致は、6p-LOH によりレシピエント由来の HLA ハプロタイプが消失した結果であった³⁾。日常臨床でも HLA 不一致移植後の再発では HLA-loss の有無を検討して、その後の治療戦略を立てることが望ましい。
- ii. **HLA II silencing:** HLA-loss は HLA 一致移植後の再発では稀である^{4, 5)}。Christopher らは、化学療法後または同種移植後に再発をきたした AML 患者の白血病細胞を用いて、エクソーム解析、トランスクリプトーム解析、エピゲノム解析、フローサイトメトリー (flow cytometry: FCM)を組み合わせた解析を行った。その結果、HLA 一致移植後の再発では CIITA 遺伝子のメチル化などのエピゲノム変化によって、HLA

II の発現が低下する現象 (HLA silencing)が高率に認められていた⁵⁾。

iii. 白血病による T 細胞抑制: 白血病の免疫逃避として HLA loss や silencing は重要であるが、こうした機序を伴わない再発も多い⁵⁾。移植後再発時の AML 細胞では、PD-L1 や B7-H3 などの抑制性レセプターの発現が上昇していることが報告されている。興味深いことに、AML 細胞の HLA 発現レベルと PD-L1 発現レベルには正の相関が認められ、HLA の発現が高い AML の移植後再発では PD-L1 の発現が高い傾向が示された⁵⁾。これらの所見は、HLA 発現が保たれる AML では抑制性分子を介して T 細胞機能を抑制し、免疫逃避を達成している可能性を示唆している。

iv. T 細胞疲弊: レシピエントのアロ抗原は上皮細胞などに移植後生涯に渡って存在するため、対応するアロ反応性 T 細胞は慢性的な抗原刺激を受け続ける。筆者らはマウス同種移植後に、ドナー T 細胞が疲弊 T 細胞に分化し、その結果 GVL 効果が減弱し白血病再発につながることを示した⁶⁾。さらに臨床検体を用いた解析では、白血病診断時や移植後寛解期と比較して、移植後再発期の T 細胞では PD-1 の発現が亢進し、T 細胞疲弊が進行していることが示唆される⁷⁾。Noviello らは、HLA 一致移植後の患者骨髄 CD8⁺ T 細胞の解析を行い、再発時に PD-1 や Tim3 などの疲弊マーカーが上昇していることを示した⁸⁾。加えて、移植後約 2 ヶ月時点における骨髄の stem cell memory CD8⁺ T 細胞の疲弊が、その後の再発リスクを予測しうることも示している⁸⁾。

v. 白血病幹細胞(LSC)の残存: 白血病幹細胞(leukemia stem cell: LSC)は、自己複製能・増殖制限・休眠状態を特徴とする細胞集団である。LSC は休眠状態であることや BCL-2 family 分子を高発現していることから化学療法後も残存しやすく再発に寄与する⁹⁾。また、化学療法抵抗性のみならず免疫逃避も生じやすいため、移植後再発にも関与する可能性がある¹⁰⁾。LSC マーカーとして注目されている TIM-3 は、遺伝子変異やサブタイプに関係なくほとんどの AML 症例の LSC に高頻度に発現し、正常造血幹細胞ではほとんど発現しないため、移植後の MRD マーカーとして期待されている¹¹⁾。実際に、高リスク AML に対する同種移植後早期の骨髄幹細胞分画において、TIM-3⁺ LSC の割合により予後が層別化できることが報告されている¹²⁾。

vi. 腫瘍免疫微小環境 (Tumor immune microenvironment: TiME): 初発 AML の骨髄細胞の遺伝子発現の網羅的な解析で、IFN 応答に関連する遺伝子群、獲得免疫応答に関連する遺伝子群、ならびに骨髄系細胞に関連する遺伝子群の発現に基づいて immune-infiltrated スコアを算出すると、immune-infiltrated 型と immune-depleted 型に分類できる¹³⁾。これらの TiME の違いは予後にも影響し、ELN2017

予後良好群では immune-infiltrated 型 AML の方が無再発生存・全生存が有意に良好、一方 ELN2017 予後不良群では逆に immune-depleted 型の方が予後良好であった。また、ELN2017 中間群では、TiME のタイプ別で予後の差は見られなかった。逆の視点から見ると、immune-depleted 型の AML では ELN2017 の予後分類が無効であった。Immune-infiltrated 型の ELN2017 予後不良群の代表例は、TP53 変異 AML であり、免疫細胞浸潤は強いが、T 細胞の機能不全が顕著で、制御性 T 細胞や骨髄由来抑制細胞などの浸潤が多い¹⁴⁾。このような微小環境が、TP53 変異 AML の予後不良に寄与している可能性も示唆される¹⁵⁾。同種移植の benefit は、immune-infiltrated 型でより大きいとされており¹³⁾、移植後の免疫環境を改善することで移植後再発を抑制できる可能性がある。

【3】 GVHD・GVL の分離を目指して

[GVL 効果を損なわない GVHD 予防・治療]

- i. 局所治療の強化: 軽症の皮膚や消化管 GVHD の治療において、局所コルチコステロイドは GVL 効果を減弱させることなく使用されてきた。局所 GVHD 治療を強化することは、GVL と GVHD を分離するための直接的なアプローチとなる。我々は、マウスモデルにおいてコルチコステロイドの外用が皮膚幹細胞に対して直接的な毒性を示し、長期使用により皮膚萎縮や創傷治癒遅延などの有害事象を引き起こす一方、JAK1/2 阻害薬である ruxolitinib の外用は GVHD から皮膚幹細胞を保護し、創傷治癒を促進して皮膚 GVHD を改善させることを発見した¹⁶⁾。現在、皮膚の急性・慢性 GVHD に対して ruxolitinib クリーム製剤の開発が進んでいる (Markova A: Transplant Cell Ther. 2024; 30 (2S): S1)¹⁷⁾。
- ii. ドナーT細胞の GVHD 標的臓器への遊走阻害: 腸管へのドナーT細胞の遊走において、T細胞上の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと血管内皮の MAdCAM-1 の相互作用が重要な役割を果たすことが示されている¹⁸⁾。特に腸管の陰窩底周囲の血管では MAdCAM-1 が高発現しており、マウスでは移植後 4 日目にドナーT細胞が陰窩底周囲へ集簇することが示されている¹⁹⁾。MAdCAM-1 と $\alpha 4\beta 7$ インテグリンの相互作用を阻害することによって、腸幹細胞をドナーT細胞から保護できる可能性が示されており、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンモノクローナル抗体 vedolizumab は、無作為化第 III 相試験において下部消化管急性 GVHD の発症を有意に減少させた²⁰⁾。

スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) は、T細胞上の S1PR1 に作用して T細胞の遊走や局在を変化させる²¹⁾。T細胞はリンパ節内で抗原提示を受けると、一時的に S1PR1 の発現を低下させ、T細胞はリンパ節外への移動が抑制されリンパ節内に滞留し、効

率的に抗原刺激を受ける。その後、活性化した T 細胞は S1PR1 の発現を回復させて、リンパ液中に高濃度で存在する S1P の作用でリンパ節を脱出する。S1PR1 修飾薬である mocravimod や pan-S1PR 修飾薬である fingolimod は、S1PR1 の細胞内への内在化を促進し、ドナー T 細胞をリンパ節内に滞留させることで activation-induced cell death を促進し、GVHD 標的臓器への遊走を抑制してマウス GVHD を改善する^{22, 23)}。Mocravimod の移植後投与の第 I 相試験では、mocravimod 投与群において、骨髄中の T 細胞が増加していることが確認されており、mocravimod は GVHD 標的組織へのドナー T 細胞遊走を抑制しつつ、骨髄への遊走は維持することで GVL 効果を保つ可能性を示唆している²⁴⁾。現在、AML の非再発生存を primary endpoint とした移植後 mocravimod 投与のランダム化第 III 相試験が行われている (MO-TRANS 試験)。

iii. 組織寛容を標的にした GVHD 予防・治療法: 組織寛容とは、免疫反応が生じた際に組織の恒常性を維持しようとする組織固有のメカニズムであり、強い免疫反応が生じている同種移植後の環境では、組織寛容の低い組織で選択的に急性 GVHD が生じている可能性がある²⁵⁾。組織寛容を維持するメカニズムの 1 つに組織幹細胞からの組織再生があるが、組織幹細胞は急性 GVHD の標的となって減少し、再生能力の低下が組織障害の遷延や重症化に関与すると考えられる。たとえば、腸陰窩底に存在する腸幹細胞は、腸粘膜のすべての上皮細胞に分化し粘膜の恒常性を保っており、アロ反応性 T 細胞の産生するサイトカインによって腸幹細胞は容易に障害され、GVHD の重症化につながる^{26, 27)}。そのほか、皮膚毛包内に存在する LGR5 陽性皮膚幹細胞や、胆管上皮に存在するコロニー形成能を有する上皮幹細胞も、急性 GVHD で減少し、組織障害の重症化につながると考えられる^{16, 28)}。腸管 GVHD では腸幹細胞のみならず、幹細胞ニッチの構成成分も障害を受けることが報告されている。腸上皮の維持・増殖に重要な R-Spondin3 を産生するリンパ管内皮細胞は GVHD により傷害され、その結果として腸管での R-Spondin3 の産生が低下する²⁹⁾。また、IL-22 は 3 型自然リンパ球 (type 3 innate lymphoid cell: ILC3) によって産生され、腸幹細胞に対して保護的に働くサイトカインであるが、GVHD では ILC3 が減少し、IL22 の産生が低下して腸幹細胞の減少と急性 GVHD の増悪につながる³⁰⁾。

これらの研究結果から、組織幹細胞への障害を阻害することによって GVHD を軽減できる可能性が示唆されている。腸管および皮膚では IFN- γ シグナルが幹細胞機能障害に関与することから、JAK1/2 阻害薬である ruxolitinib が幹細胞保護効果を示す^{16, 31)}。一方で、肝臓では TGF- β により胆管上皮幹細胞が障害されるため、マウスでは TGF- β の阻害剤が幹細胞保護効果と肝 GVHD 抑制効果を持つ²⁸⁾。さらに、組織幹細胞の増殖促進因子を用いることで GVHD が抑制できる可能性も示されてお

り、腸幹細胞の増殖促進因子である R-Spondin1 や IL-22 の投与はマウスモデルにおいて GVHD を軽減できる^{26, 32)}。現在、IL-22 と免疫グロブリン Fc を組み合わせた製剤の臨床試験が進められている³³⁾。

- iv. 上皮細胞の炎症記憶を標的とする GVHD 治療: GVHD の治療成功後に再増悪 (flare) をきたすことがあり、初発 GVHD の比較して腸管病変を伴い重症化しやすい³⁴⁾。近年、組織幹細胞が炎症後にエピジェネティックな変化を獲得する現象が発見された (炎症記憶)³⁵⁾。組織幹細胞が炎症刺激に曝露されると、多くの遺伝子でクロマチンアクセシビリティが上昇し、多くは炎症が消退すると元に戻る。一部の变化は炎症消退後も持続して炎症記憶として保持される。炎症記憶は、再度の炎症刺激に対して転写のより迅速な活性化を来とし、より重度の組織障害を生じたり、逆に修復を促進したりする。我々は、炎症記憶が GVHD flare における重症化に関与している可能性を考え、GVHD マウスの腸管から作成したオルガノイドを用いて、GVHD によって腸幹細胞に炎症記憶が生じているのを発見した (Miyajima T: 66th ASH annual meeting, 2024)。こうした炎症記憶によって、新たな炎症刺激が加わると腸管上皮の MHC II の発現やアポトーシスへの感受性が亢進するため、GVHD の重症化につながると考えられる。こうした炎症記憶を標的とする分子標的治療薬であれば、GVL 効果は維持される可能性が高い (Miyajima T: 67th ASH annual meeting, 2025)。

[GVHD を増悪しない GVL 効果増強法]

- i. GVL を選択的に誘導するマイナー抗原の利用: マイナー組織適合抗原 (minor histocompatibility antigen : mHAg) は、ドナーとレシピエント間の遺伝的多型に由来する多型ペプチドであり、HLA 一致ドナーからの同種造血幹細胞移植においても同種免疫応答を誘導し、GVL 効果や GVHD の発症に重要な役割を果たしている。Cieri らは、HLA 一致移植のドナー・レシピエントペアにおける whole exome sequence および transcriptome 解析のデータから、GVHD 発症と関連しうる mHAg を同定し、ミスマッチ数が多いほど急性 GVHD (Grade II・IV) の発症リスクが高かった³⁶⁾。さらに、mHAg のなかから AML 細胞や血液細胞に選択的に発現する抗原を抽出し、GVL を誘導しうる抗原と仮定した。そのうち、GVHD 非発症・再発非発症生存 (GVHD-free, relapse-free survival: GRFS) を達成した症例で共通してみられた mHAg を、GRFS mHAg として定義した。これらの GRFS mHAg を多く有する症例では再発率が低いことが示され、GRFS mHAg は GVL 効果を促進していた。GRFS mHAg による腫瘍ワクチンを移植後に導入することで、選択的に GVL 効果を誘導できると考えられ、臨床試験による検証が待たれる。

- ii. **HLA II-silencing** による白血病の免疫逃避を抑制する: HLA II silencing は、IFN- γ などの炎症刺激によって容易に回復できるため、HLAII silencing を伴う再発に対してはドナーリンパ球輸注などを行うことで IFN- γ の産生を促し、白血病の免疫逃避を抑制できる。ただ、こうした治療は同時に GVHD の増悪を招くリスクがある。一方で、白血病細胞に直接作用して、HLA の発現上昇を誘導する薬剤の開発も進められている。

MDM2 阻害剤は AML 細胞において HLA I および II の発現を誘導することが報告されている³⁷⁾。さらに MDM2 阻害は腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド受容体 1 および 2 (TRAIL-R1/2) の発現増加と、T 細胞の細胞傷害性上昇を伴うことも示されている。EZH2 阻害薬も PRC2 依存性のヒストン修飾を介した MHC II の発現抑制を解除する³⁸⁾。これらの薬剤を移植後維持療法として使用することで、白血病細胞の免疫逃避を防ぐことが期待される。Menin 阻害剤は、NPM1 変異や KMT2A 再構成などを有する AML で、MEIS1 や HOXA など白血病関連遺伝子の発現を抑制し治療効果を発揮するが、MEIS1 の発現が CIITA および MHC-II 遺伝子の発現を抑制していることが明らかとなり、menin 阻害によって AML 細胞の CIITA の発現が回復し MHCII の発現を誘導できることが示された³⁹⁾。移植後の menin 阻害剤による維持療法は、免疫逃避を抑制し GVL 効果を促進する可能性がある。

Interferon- α (IFN- α)は、ウイルス感染においては感染細胞の HLA I の発現を亢進させ、CD8⁺T 細胞への抗原提示を行うことで、感染細胞の除去を促進する。このような HLA I の発現増強作用は GVL 効果を増強する可能性がある。さらに IFN- α は、マウス GVHD を抑制することが示されている⁴⁰⁾。加えて、IFN- α は、造血器腫瘍に対して直接的な抗腫瘍効果も有するため、古くから移植後の維持療法として注目されてきたが毒性の問題から実用化には至らなかった⁴¹⁾。近年、pegylated IFN- α (peg-IFN)を用いた移植後維持療法の報告が相次いでいる。Magenau らは、高リスク AML 患者の移植前日から peg-IFN を 14 日ごとに計 4 回投与し、重篤な GVHD を増悪させずに GVL 効果を増強できる可能性があると報告した⁴²⁾。Mo らは移植後 AML 患者で MRD 陽性例に対して peg-IFN を投与する前向き試験を行い、高率に MRD 陰転化が得られたことを報告した⁴³⁾。近年、極めて安全性の高い ropeginterferon- α (Ropeg-IFN)が開発され、真性多血症の第一選択薬となっている。我々は、マウスの移植で Ropeg-IFN を投与すると、白血病細胞の抗原提示が促進され GVHD を抑制しつつ GVL 効果を促進できることを発見した(Saito Y: 67th ASH annual meeting, 2025)。今後は、Ropeg-IFN を用いた移植後維持療法の臨床試験が必要である。

iii. **LSC を標的にする治療:** LSC は、先述の通り再発予防の観点から重要な治療標的である。Jeyaraju らは、AML 細胞に azacitidine (AZA) を長期間曝露すると、未分化な LSC 分画(CD34⁺/CD38⁻)が減少し、より分化した分画(CD34⁺/CD38⁺)へと分化誘導されることを報告した⁴⁴⁾。さらに、AZA は LSC の化学療法感受性を高める作用も示されている⁴⁵⁾。こうした LSC に対する作用に加えて、移植後 AML 患者に AZA を投与すると腫瘍特異的な CD8⁺ T 細胞が誘導されることが示され、AML の免疫原性を高めている可能性がある⁴⁶⁾。固形腫瘍のモデルでは DNA メチル化阻害剤は MHC I の発現を上昇させるため、移植後の免疫逃避の解除にも有用と考えられる⁴⁷⁾。GVL 効果の増強を期待して、AZA や decitabineなどを移植前処置に組み込んだり、維持療法として用いる臨床試験が進められている^{48,49)}。AZA の移植後維持療法の有用性はランダム化試験で検討されたが、治療継続性に問題があり、有意な効果を示せなかった⁵⁰⁾。しかし同グループから、後方視的解析で、high risk AML/MDS 患者に対して AZA の移植後維持療法は有効であったことが示されており⁵¹⁾、治療継続性の高い内服製剤(CC-486)を用いた臨床試験が進行中である。

また、IFN- α は先述の通り GVL 効果を増強させることが示唆されているが、加えてマウス AML モデルを用いた LSC の transcriptome 解析では、Ropeg-IFN α が LSC のアポトーシスや分化促進を誘導することが示唆された(Saito Y: 67th ASH annual meeting, 2025)。

LSC に発現する TIM-3 を標的とした治療戦略の開発も進められている。菊繁らは、ヒト AML 細胞を摂取した免疫不全マウスに抗 TIM3 抗体を投与すると LSC 分画が減少することを示した⁵²⁾。抗 TIM-3 抗体に、ピロロベンゾジアゼピンを結合させた抗体薬物複合体である KK2845 は AML 細胞に抗体依存性細胞傷害活性を示し、こうした LSC を標的にした治療は GVHD を惹起しないものと考えられる⁵³⁾。

iv. **FLT3 阻害剤による GVL 効果促進:** Sorafenib は、FLT3-ITD を阻害し、IRF7 経路の脱抑制を介して AML 細胞の IL-15 の産生を促進し、GVL 効果を促進する⁵⁴⁾。産生された IL-15 は、IL-15/IL-15Ra 複合体となって AML 細胞膜上に提示され、近傍のドナー T 細胞を直接活性化させる。そのため、理論的には全身性の免疫賦活は軽微であり、GVHD の増悪招かず、GVL 効果を促進する。Gilteritinib のような選択的 FLT3 阻害剤でも、AML 細胞からの IL-15 産生を促進し、マウスモデルで、GVHD を誘導することなく GVL 効果を促進することが可能であった⁵⁵⁾。

IDH 阻害剤も腫瘍免疫微小環境の改善を介して GVL 効果を増強できる可能性がある。IDH 変異陽性髄芽腫においては、変異 IDH によって 2-ヒドロキシグルタル酸

(2-HG) が産生され、腫瘍細胞周囲の T 細胞のミトコンドリア機能を著明に抑制する⁵⁶⁾。IDH 阻害剤は、AML 細胞からの 2-HG の産生を抑制し、周囲の T 細胞の機能を回復させる可能性があるが、今後の研究が待たれる。

- v. **T 細胞疲弊抑制による GVL 効果の促進:** 先述の通り、移植後のドナー T 細胞は、疲弊に陥りやすい。しかしながら我々は、移植時に使用されるカルシニューリン阻害剤 (calcineurin inhibitor: CNIs) が、T 細胞疲弊を制御する転写因子である TOX の発現を阻害し、ドナー T 細胞の終末疲弊を抑制することを発見した⁵⁷⁾。一方で、CNIs は T 細胞疲弊の中間分化段階であり強力なエフェクター様機能を有する **intermediate exhausted T cells (Tex-int)** または **transitory exhausted T cells (trans-TEX)** を増加させる作用を有していた。こうしたエフェクター機能の強い中間疲弊細胞は、慢性 GVHD の発症に寄与するとともに、抗腫瘍効果も維持していることも示されている。マウスモデルの検討では、移植後 5 日間の CNIs の使用が、その後のドナー T 細胞の終末疲弊を抑制することも判明した (Senjo H: 66th ASH annual meeting, 2024)。移植後シクロホスファミド (PTCy) を用いた患者の day28 の末梢血の T 細胞の解析を行ったところ、tacrolimus を day-1 から開始した症例では、day5 から開始した症例と比較して、Tex-int 様の細胞が増加しており、こうした細胞が増加している症例ではその後の慢性 GVHD の発症率が高いことが示された。再発リスクの高い症例においては PTCy 法でも CNI の開始を早めることで、再発抑制につながる可能性がある。ただ、PTCy のシクロホスファミドの用量を減少させ、かつ CNI を早期に開始すると GVHD のリスクが上昇することが報告されており、シクロホスファミドの用量と開始時期の最適化により慢性 GVHD を増加させることなく GVL 効果を増強できるかどうかについては、今後の検討が待たれる⁵⁸⁾。

【4】 まとめ

同種造血幹細胞移植における GVHD と GVL は、従来は分離不可能と考えられてきたが、近年の基礎および臨床研究の進展によりその理解は大きく変わりつつある。今後は、患者ごとの疾患リスクおよび免疫状態に応じて、GVHD 予防法、治療法、さらには移植後維持療法を最適化することで、GVHD を最小限に抑えつつ GVL 効果を最大化する治療戦略の確立が期待される。

【COI 開示】

開示すべき金銭的利益相反はありません。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 20419576 の助成を受けたものです。

【参考文献】

- 1) Masuda K, Hiraki A, Fujii N, et al. Loss or down-regulation of HLA class I expression at the allelic level in freshly isolated leukemic blasts. *Cancer Sci.* 2007; **98**: 102-108.
- 2) Vago L, Perna SK, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009; **361**: 478-488.
- 3) Vago L. Clonal evolution and immune evasion in posttransplantation relapses. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; **2019**: 610-616.
- 4) Hamdi A, Cao K, Poon LM, et al. Are changes in HLA Ags responsible for leukemia relapse after HLA-matched allogeneic hematopoietic SCT? *Bone Marrow Transplant.* 2015; **50**: 411-413.
- 5) Christopher MJ, Petti AA, Rettig MP, et al. Immune Escape of Relapsed AML Cells after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med.* 2018; **379**: 2330-2341.
- 6) Asakura S, Hashimoto D, Takashima S, et al. Alloantigen expression on non-hematopoietic cells reduces graft-versus-leukemia effects in mice. *J Clin Invest.* 2010; **120**: 2370-2378.
- 7) Toffalori C, Zito L, Gambacorta V, et al. Immune signature drives leukemia escape and relapse after hematopoietic cell transplantation. *Nat Med.* 2019; **25**: 603-611.
- 8) Noviello M, Manfredi F, Ruggiero E, et al. Bone marrow central memory and memory stem T-cell exhaustion in AML patients relapsing after HSCT. *Nat Commun.* 2019; **10**: 1065.
- 9) Pullarkat VA, Newman EM. BCL2 Inhibition by Venetoclax: Targeting the Achilles' Heel of the Acute Myeloid Leukemia Stem Cell? *Cancer Discov.* 2016; **6**: 1082-1083.
- 10) Paczulla AM, Rothfelder K, Raffel S, et al. Absence of NKG2D ligands defines leukaemia stem cells and mediates their immune evasion. *Nature.* 2019; **572**: 254-259.
- 11) Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, et al. A TIM-3/Gal-9 Autocrine Stimulatory Loop Drives Self-Renewal of Human Myeloid Leukemia Stem Cells and Leukemic Progression. *Cell Stem Cell.* 2015; **17**: 341-352.
- 12) Sakoda T, Kikushige Y, Irifune H, et al. TIM-3 marks measurable residual leukemic stem cells responsible for relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Sci.* 2025; **116**: 698-709.
- 13) Vadakekolathu J, Minden MD, Hood T, et al. Immune landscapes predict chemotherapy resistance and immunotherapy response in acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2020; **12**.
- 14) Dufva O, Polonen P, Bruck O, et al. Immunogenomic Landscape of Hematological Malignancies. *Cancer Cell.* 2020; **38**: 424-428.

- 15) Vadakekolathu J, Lai C, Reeder S, et al. TP53 abnormalities correlate with immune infiltration and associate with response to flotetuzumab immunotherapy in AML. *Blood Adv.* 2020; **4**: 5011-5024.
- 16) Takahashi S, Hashimoto D, Hayase E, et al. Ruxolitinib protects skin stem cells and maintains skin homeostasis in murine graft-versus-host disease. *Blood.* 2018; **131**: 2074-2085.
- 17) Hudda Z, Flannery A, Teusink-Cross A, Davies SM, Khandelwal P. Topical ruxolitinib is promising as sole or adjunctive therapy in treating maculopapular rash of acute and chronic skin GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2024; **59**: 425-427.
- 18) Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, et al. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. *Nat Immunol.* 2003; **4**: 154-160.
- 19) Fu YY, Egorova A, Sobieski C, et al. T Cell Recruitment to the Intestinal Stem Cell Compartment Drives Immune-Mediated Intestinal Damage after Allogeneic Transplantation. *Immunity.* 2019; **51**: 90-103 e103.
- 20) Chen YB, Mohty M, Zeiser R, et al. Vedolizumab for the prevention of intestinal acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2024; **30**: 2277-2287.
- 21) Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature.* 2004; **427**: 355-360.
- 22) Yokoyama E, Hashimoto D, Hayase E, et al. Short-term KRP203 and posttransplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 2020; **55**: 787-795.
- 23) Hashimoto D, Asakura S, Matsuoka K, et al. FTY720 enhances the activation-induced apoptosis of donor T cells and modulates graft-versus-host disease. *Eur J Immunol.* 2007; **37**: 271-281.
- 24) Dertschnig S, Passweg J, Bucher C, Medinger M, Tzankov A. Mocravimod, a S1P receptor modulator, increases T cell counts in bone marrow biopsies from patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Immunol.* 2023; **388-389**: 104719.
- 25) Wu SR, Reddy P. Tissue tolerance: a distinct concept to control acute GVHD severity. *Blood.* 2017; **129**: 1747-1752.
- 26) Takashima S, Kadowaki M, Aoyama K, et al. The Wnt agonist R-spondin1 regulates systemic graft-versus-host disease by protecting intestinal stem cells. *J Exp Med.* 2011; **208**: 285-294.
- 27) Hayase E, Hashimoto D, Nakamura K, et al. R-Spondin1 expands Paneth cells and prevents dysbiosis induced by graft-versus-host disease. *J Exp Med.* 2017; **214**: 3507-3518.

- 28) Hasegawa Y, Hashimoto D, Zhang Z, et al. GVHD targets organoid-forming bile duct stem cells in a TGF-beta-dependent manner. *Blood*. 2024; **144**: 904-913.
- 29) Ogasawara R, Hashimoto D, Kimura S, et al. Intestinal Lymphatic Endothelial Cells Produce R-Spondin3. *Sci Rep*. 2018; **8**: 10719.
- 30) Hanash AM, Dudakov JA, Hua G, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity*. 2012; **37**: 339-350.
- 31) Takashima S, Martin ML, Jansen SA, et al. T cell-derived interferon-gamma programs stem cell death in immune-mediated intestinal damage. *Sci Immunol*. 2019; **4**.
- 32) Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature*. 2015; **528**: 560-564.
- 33) Ponce DM, Alousi AM, Nakamura R, et al. A phase 2 study of interleukin-22 and systemic corticosteroids as initial treatment for acute GVHD of the lower GI tract. *Blood*. 2023; **141**: 1389-1401.
- 34) Akahoshi Y, Spyrou N, Hoepting M, et al. Flares of acute graft-versus-host disease: a Mount Sinai Acute GVHD International Consortium analysis. *Blood Adv*. 2024; **8**: 2047-2057.
- 35) Naik S, Larsen SB, Gomez NC, et al. Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage. *Nature*. 2017; **550**: 475-480.
- 36) Cieri N, Hookeri N, Stromhaug K, et al. Systematic identification of minor histocompatibility antigens predicts outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Nat Biotechnol*. 2025; **43**: 971-982.
- 37) Ho J, Schmidt D, Lowinus T, et al. Targeting MDM2 enhances antileukemia immunity after allogeneic transplantation via MHC-II and TRAIL-R1/2 upregulation. *Blood*. 2022; **140**: 1167-1181.
- 38) Gambacorta V, Beretta S, Ciccimarra M, et al. Integrated Multiomic Profiling Identifies the Epigenetic Regulator PRC2 as a Therapeutic Target to Counteract Leukemia Immune Escape and Relapse. *Cancer Discov*. 2022; **12**: 1449-1461.
- 39) Fetsch V, Schwobel L, Ozyerli-Goknar E, et al. Menin inhibition enhances graft-versus-leukemia effects by T-cell activation and endogenous retrovirus induction in AML. *Blood*. 2026; **147**: 584-601.
- 40) Robb RJ, Hill GR. The interferon-dependent orchestration of innate and adaptive immunity after transplantation. *Blood*. 2012; **119**: 5351-5358.
- 41) Nagafuji K, Harada N, Eto T, et al. Interferon-alpha treatment of acute lymphoblastic

- leukemia relapse after unrelated bone marrow transplantation. *Int J Hematol.* 1998; **67**: 63-68.
- 42) Magenau JM, Peltier D, Riwes M, et al. Type 1 interferon to prevent leukemia relapse after allogeneic transplantation. *Blood Adv.* 2021; **5**: 5047-5056.
 - 43) Mo XD, Wang Y, Zhang XH, et al. Interferon-alpha Is Effective for Treatment of Minimal Residual Disease in Patients with t(8;21) Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Registry Study. *Oncologist.* 2018; **23**: 1349-1357.
 - 44) Jeyaraju DV, Alapa M, Polonskaia A, et al. Extended exposure to low doses of azacitidine induces differentiation of leukemic stem cells through activation of myeloperoxidase. *Haematologica.* 2024; **109**: 1082-1094.
 - 45) Caiado F, Maia-Silva D, Jardim C, et al. Lineage tracing of acute myeloid leukemia reveals the impact of hypomethylating agents on chemoresistance selection. *Nat Commun.* 2019; **10**: 4986.
 - 46) Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2012; **119**: 3361-3369.
 - 47) Luo N, Nixon MJ, Gonzalez-Ericsson PI, et al. DNA methyltransferase inhibition upregulates MHC-I to potentiate cytotoxic T lymphocyte responses in breast cancer. *Nat Commun.* 2018; **9**: 248.
 - 48) Liu Q, Hu Z, Xu N, et al. Decitabine combined with reduced-intensity conditioning for older patients with acute myeloid leukemia in composite complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Reg Health West Pac.* 2025; **61**: 101664.
 - 49) Luo C, Zhang J, Huang X, et al. The effects of adding decitabine to conditioning regimen for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2025; **104**: 6175-6186.
 - 50) Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv.* 2020; **4**: 5580-5588.
 - 51) Pasvolsky O, Saliba RM, Popat UR, et al. Azacitidine Post-transplant Maintenance Improves Disease Progression in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024; **24**: e196-e204.
 - 52) Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill

- acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell*. 2010; **7**: 708-717.
- 53) Zou J, Kinosada H, Takayanagi SI, et al. KK2845, a PBD dimer-containing antibody-drug conjugate targeting TIM-3-expressing AML. *Leukemia*. 2025; **39**: 1848-1856.
 - 54) Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med*. 2018; **24**: 282-291.
 - 55) Zhang Z, Hasegawa Y, Hashimoto D, et al. Gilteritinib enhances graft-versus-leukemia effects against FLT3-ITD mutant leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2022; **57**: 775-780.
 - 56) Notarangelo G, Spinelli JB, Perez EM, et al. Oncometabolite d-2HG alters T cell metabolism to impair CD8(+) T cell function. *Science*. 2022; **377**: 1519-1529.
 - 57) Senjo H, Harada S, Kubota SI, et al. Calcineurin inhibitor inhibits tolerance induction by suppressing terminal exhaustion of donor T cells after allo-HCT. *Blood*. 2023; **142**: 477-492.
 - 58) Terao T, Kondo T, Nakamura M, et al. Combination of reduced post-transplant cyclophosphamide and early tacrolimus initiation increases the incidence of chronic graft-versus-host disease in human leukocyte antigen-haploidentical peripheral blood stem-cell transplantation. *EJHaem*. 2024; **5**: 810-814.

Figure legend.

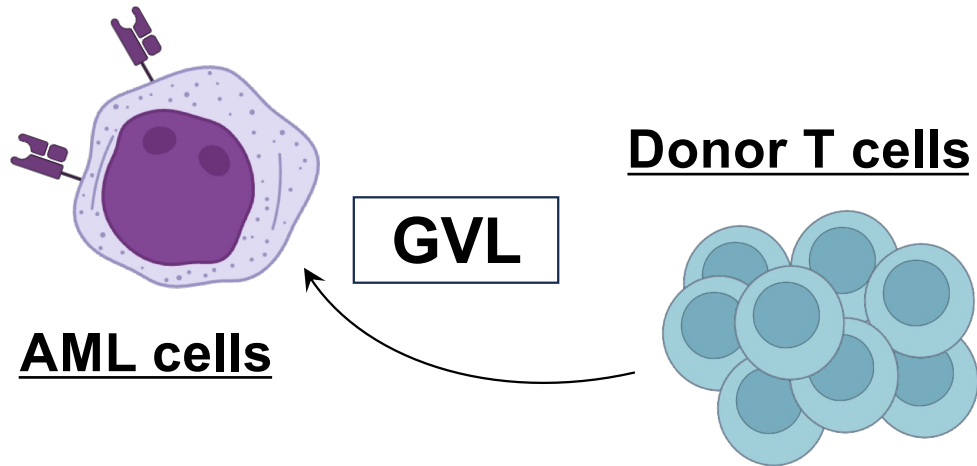
Figure 1. Conceptual overview of strategies to separate GVL effects from GVHD

Leukemia relapse after Allo-HCT can occur through leukemia-intrinsic immune evasion mechanisms, including loss of mismatched human leukocyte antigen (HLA) haplotypes through chromosome 6p loss of heterozygosity, epigenetic silencing of HLA class II, upregulation of immune-suppressive ligands, and persistence of LSCs. Therapeutic strategies to restore leukemia immunogenicity include increasing HLA expression using agents such as MDM2, EZH2, or menin inhibitors, HMAs and interferon- α products, targeting LSCs with HMAs, anti-TIM3 mAbs or interferon- α . Post transplantation tumor vaccination using leukemia-specific minor histocompatibility antigens may selectively provoke GVL effects. In addition to leukemia-intrinsic mechanisms, relapse may also be promoted by donor T-cell exhaustion and the establishment of an immunosuppressive tumor immune microenvironment. FLT3i alter TiME by promoting IL-15 production from AML cells. Early initiation of CNIs in PTCy-based allo-HCT and small molecules such as menin and FLT3 inhibitors can suppress donor T-cell exhaustion. Approaches aim to treat GVHD without impairing antileukemia immunity include; selective blockade of pathogenic T-cell trafficking and pharmacologic modulation of S1P receptor signaling to limit migration of alloreactive T cells to GVHD target tissues, intensification of local GVHD therapies, enhancement of tissue tolerance through protection of tissue stem cells, and suppression of inflammatory memory. Allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukemia; EZH2, enhancer of zeste homolog 2; GVHD, graft-versus-host disease; GVL, graft-versus-leukemia; HLA, human leukocyte antigen; HMA, hypomethylating agent; IFN- α , interferon alpha; LOH, loss of heterogeneity; LSC, leukemia stem cell; MDM2, murine double minute 2; PTCy, post-transplant cyclophosphamide; S1PR, sphingosine-1-phosphate receptor; TiME, tumor immune microenvironment; TIM-3, T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3.

<Relapse mechanisms derived from leukemia cells>

- HLA-loss (6p-LOH)
- HLA II silencing
- Upregulation of immune-suppressive ligands
- Leukemia stem cells (LSCs)
- Immunosuppressive tumor microenvironment

- Upregulation of HLA expression (MDM2 inhibitors, IFN α)
- Utilization of minor histocompatibility antigens (vaccines)
- Therapies targeting LSCs (azacitidine, anti-TIM3 antibodies, IFN α)
- Improvement of the tumor immune microenvironment (FLT3 inhibitors, IDH inhibitors)



<Relapse mechanisms derived from donor T cells>

- Donor T-cell exhaustion

- Optimization of calcineurin inhibitor timing in post-transplant cyclophosphamide-based allo-HCT.

- Selective trafficking blockade (vedolizumab).
- Limit pathogenic T-cell migration (S1PR modulators).

GVHD

GVHD target organs



<Relapse mechanisms derived from GVHD target organs>

- Damage to tissue stem cells
- Breakdown of Immune Tolerance

- Intensified local therapy.
- Tissue-protective agents to enhance epithelial regeneration.
- Prevent the establishment of inflammatory memory.