

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：35302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09158

研究課題名(和文)造血幹細胞移植の予後に対するHLAと非HLA遺伝子の相互作用の効果の解析

研究課題名(英文) Analysis of the effects of interactions between HLA and non-HLA gene polymorphisms on the prognosis of hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

高橋 秀和 (Takahashi, Hidekazu)

岡山理科大学・獣医学部・准教授

研究者番号：90450402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞移植は難治性の血液疾患への根治的療法である。造血幹細胞移植におけるドナーとレシピエント間のHLA遺伝子のマッチング以外の重要な遺伝因子については不明な点が多い。本研究では、造血幹細胞移植に影響を与えることが動物実験などで示唆されている遺伝子の多型の非血縁骨髄移植予後との関連をHLA遺伝子のマッチングとの相互作用を考慮に入れて解析した。その結果、移植予後と関連している免疫関連遺伝子の一塩基多型を同定した。今後は、より大規模な集団での解析による検証が必要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造血幹細胞移植後の生存率等は以前より上昇しているが、移植片対宿主病などの脅威も引き続き存在し、更なる改善が望まれている。移植予後の予測や改善の手段としてHLA以外の遺伝子の多型の利用が考えられることから、予後と関連する遺伝子多型が同定できたことは予後予測の発展にとって肯定的な結果と考えられる。しかしながら、より大規模な集団や様々な背景の集団で確認される必要がある。

研究成果の概要(英文)：Hematopoietic stem cell transplantation is a curative therapy for blood diseases. The importance of genetic factors other than HLA gene matching between donor and recipient in hematopoietic stem cell transplantation is considerably unknown. In this study, we analyzed the relationship between the prognosis of unrelated bone marrow transplantation and gene polymorphisms that have been suggested in animal experiments to affect hematopoietic stem cell transplantation, taking into consideration the interaction with HLA gene matching. As a result, single nucleotide polymorphisms in immune-related genes that are associated with transplant prognosis were identified. Future validation by analysis in a larger population is necessary.

研究分野：衛生学

キーワード：分子疫学 免疫学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨髄移植などの造血幹細胞移植は難治性血液疾患等への根治療法である。急性および慢性の移植片対宿主病 (GVHD) や原疾患再発など、移植後のレシピエントの予後への脅威は依然として存在する。HLA 遺伝子のレシピエントとドナー間を一致させることが造血幹細胞移植の良好な予後に重要であるが、HLA 遺伝子以外の遺伝的多型が造血幹細胞移植の結果に影響を与えるかどうかは不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

造血幹細胞移植の予後に与える影響が最も高いと想定される HLA 遺伝子以外の遺伝的多型が造血幹細胞移植に及ぼす影響を HLA のマッチ・ミスマッチとの相互作用を含めて解析し、新しい予後予測やドナー選択の方法を見出すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

解読した主な遺伝子は、各種のサイトカインなど骨髄移植に影響を与えることが動物実験などで示唆されているものである。その中から日本人集団で一定以上のマイナーアレル頻度が存在すると報告されていて、かつ機能的である可能性の高い一塩基多型 1 つまたは 2 つについて解読した。解読した対象集団は非血縁骨髄移植を受けたドナーとレシピエント約 1000 組である。遺伝子解読には、TaqMan PCR アッセイもしくはサンガー法による直接シーケンシングを用いた。

統計解析における主要アウトカムは 2-4 級急性 GVHD であり、二次的アウトカムは 3-4 級急性 GVHD・慢性 GVHD・広範性慢性 GVHD・全死亡・非再発死亡・再発・好中球生着である。単変量解析には Kaplan-Meier 曲線や累積発生率曲線を用い、回帰分析には Cox 比例ハザード回帰や Fine-Gray 比例サブハザード回帰を用いた。

### 4. 研究成果

以下、アウトカムごとに記載する。

#### (1) 2-4 級急性 GVHD

HLA のマッチ・ミスマッチとの相互作用を考慮した場合に P 値が 0.005 未満となる関連を持つ一塩基多型を同定した。相互作用を考慮しない場合には P 値が 0.005 未満となる多型は見出されなかった。

#### (2) 3-4 級急性 GVHD

サイトカイン関連の遺伝子において P 値が 0.005 未満となる関連を有する一塩基多型を 1 つ同定した。それ以外には P 値が 0.005 未満となる多型は同定されなかった。

#### (3) 慢性 GVHD

HLA のマッチ・ミスマッチとの相互作用を考慮した場合において P 値が 0.005 未満の関連を持つ一塩基多型を同定した。相互作用を考慮しなかった場合には P 値が 0.005 未満となる多型は同定されなかった。

#### (4) 広範性慢性 GVHD

サイトカイン関連の遺伝子として、P 値が 0.005 未満となる関連を示した一塩基多型を 1 つ同定した。それ以外には P 値が 0.005 未満となる多型は同定されなかった。

#### (5) 好中球生着

P 値が 0.005 未満となる関連を示した遺伝子多型はなかった。

#### (6) 非再発死亡

HLA のマッチ・ミスマッチとの相互作用を考慮した場合において P 値が 0.005 未満の関連を持つ一塩基多型を同定した。相互作用を考慮しなかった場合には P 値が 0.005 未満となる多型は同定されなかった。

#### (7) 再発

P 値が 0.005 未満となる関連を示した一塩基多型を 1 つ同定した。

#### (8) 全死亡

P 値が 0.005 未満となる関連を示した遺伝子多型はドナー・レシピエントともに同定されなかった。結果の一部を以下の表に示す (表 1・2)。

表 1 ドナーの一塩基多型の遺伝子と全死亡の単変量回帰分析

遺伝子	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
<i>IL1B</i>	1.05 (0.91-1.22)	.483
<i>IL2</i>	0.96 (0.82-1.12)	.574
<i>IL6</i>	0.90 (0.76-1.08)	.276
<i>IL18</i>	0.95 (0.76-1.17)	.610
<i>IFNG</i>	1.08 (0.88-1.31)	.469
<i>TGFB</i>	1.11 (0.96-1.29)	.159
<i>CTLA4</i>	0.98 (0.84-1.14)	.809

表 2 レシピエントの一塩基多型の遺伝子と全死亡の単変量回帰分析

遺伝子	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
<i>IL1B</i>	1.11 (0.95-1.28)	.183
<i>IL2</i>	0.95 (0.81-1.11)	.526
<i>IL6</i>	1.02 (0.86-1.21)	.848
<i>IL18</i>	1.11 (0.89-1.39)	.345
<i>IFNG</i>	0.82 (0.65-1.02)	.071
<i>TGFB</i>	0.98 (0.84-1.14)	.810
<i>CTLA4</i>	1.12 (0.96-1.30)	.144

#### (9) 考察と展望

全死亡と関連する多型は見出されなかったが、再発等に関連する遺伝子多型は予後予測等に有用な多型である可能性がある。しかしながら、これら結果はより大きな集団等で解析・検証されるべきであると考えている。尚、本研究の成果の一部は論文として発表済みであり、論文未発表の内容については今後論文化するつもりである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Hidekazu, Okayama Naoko, Yamaguchi Natsu, Nomura Moe, Miyahara Yuta, Mahbub MH, Hase Ryosuke, Morishima Yasuo, Suehiro Yutaka, Yamasaki Takahiro, Tamada Koji, Takahashi Satoshi, Tojo Arinobu, Tanabe Tsuyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Analysis of Relationships between Immune Checkpoint and Methylase Gene Polymorphisms and Outcomes after Unrelated Bone Marrow Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2752 ~ 2752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13112752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山口大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・予防医学講座 <a href="http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~dphpm/">http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~dphpm/</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田邊 剛 (Tanabe Tsuyoshi) (80260678)	山口大学・大学院医学系研究科・教授  (15501)	
研究分担者	山口 奈津 (Yamaguchi Natsu) (40450671)	山口大学・大学院医学系研究科・助教  (15501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------