

令和 3 年 10 月 22 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16274

研究課題名(和文) T細胞非除去HLA半合致移植後の生着症候群に係る新規バイオマーカーの同定

研究課題名(英文) Identification of biomarker for engraftment syndrome after T-cell-rich HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation

研究代表者

大原 喜裕 (OHARA, YOSHIHIRO)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：80722587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児48例に同種造血幹細胞移植(all-HSCT)を実施した。all-HSCT前、後day7、10、12、14、21の血漿検体をLuminexで各種炎症性、非炎症性サイトカインを測定し、白血病36名の解析を行った。11名が生着症候群(ES)と診断。ES発症群と非発症群を比較し、移植後10日目と12日目において両群間で複数のサイトカインに有意差を認めた。早期のGVHD発症群と非発症群において、複数のサイトカイン値に変動を認めた。ES発症に関連したサイトカインとall-HSCT後早期のGVHD発症に関連したサイトカインは異なっており、同サイトカインの違いにより、両者を鑑別できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

T細胞非除去HLA半合致all-HSCT後のES発症群、非発症群の移植後早期の血漿中サイトカイン動態が異なることが判明した。また同all-HSCT後早期のGVHD発症群と非発症群のサイトカイン動態はES発症群のサイトカイン動態と異なる傾向があり、両者が鑑別可能である可能性が示唆された。今後本研究成果の応用により移植治療の安全性の向上に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Luminex was used to measure 48 post-transplant plasma samples for analysis of several inflammatory and anti-inflammatory cytokine. Eleven patients were diagnosed with engraftment syndrome (ES). Comparing the cytokines of the ES-onset group and the non-ES-group, some cytokines on the day 10 and day12 after transplantation showed a significant difference, which could be related to the onset of ES. Besides, some other showed a significant difference between early-onset acute GVHD group and non-GVHD group. Interestingly, the cytokine related to ES or GVHD are different, with suggested that these cytokines could be useful to distinguish ES and aery onset acute GVHD.

研究分野：小児腫瘍

キーワード：小児T細胞非除去HLA半合致移植 生着症候群 バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍は抗がん剤や放射線治療の感受性が高く、小児急性リンパ性白血病での化学療法による5年生存率は8割を超えている。一方、抗がん剤抵抗例や再発例の多くは同種造血幹細胞移植の適応となり、同移植の安全性は向上してきているが、移植関連合併症死亡(Treatment related mortality:TRM)が5%~20%に認められ更なる改善が求められている。

移植後の早期合併症の一つである生着症候群(engraftment syndrome:ES)はドナー細胞(好中球)が生着する前後に非感染性発熱や皮疹、血管透過性亢進による肺浸潤、肝障害、下痢などの多彩な症状を呈する。最近の多数例での後方視的解析では同種造血幹細胞移植後の13~22%に発症すると報告されている(1)(2)。ESは自然治癒の可能性もあるが、多臓器不全に進行し死に至ることもある合併症である。ES発症のリスク因子として骨髄破壊的前処置、非血縁ドナー、G-CSF使用、多量の輸注細胞数、HLA不一致移植などが報告されている(2)。ESの原因は、生着に伴うドナー細胞の急激な増加に伴う高サイトカイン血症と考えられ、IL2Ra, TNFR1などの上昇が報告されているが詳細は明らかにされていない。また、ESはその後に発症する移植片対宿主病(Graft versus host disease:GVHD)のリスクを有為の上昇させ、TRMを増やすとの報告がある(2)。同報告ではESによりGVHDは増加したものの再発は減少せず、ESによる移植片対腫瘍効果(Graft versus tumor:GVT効果)への影響は認められなかった。ESに対する治療は、G-CSF製剤の早期中止やステロイド剤などの免疫抑制剤が用いられている。

2. 研究の目的

同種造血幹細胞移植後の生着症候群(ES)は、治療関連死亡に至ることもある重要な合併症だが、その病態の詳細は明らかにされていない。当科では難治性小児悪性疾患に対し、強い移植片対腫瘍効果を期待したHLA半合致移植を先進的に実施してきているが、合併症死亡を減らすために、ESの病態を明らかにすることが急務と考えている。本研究ではES発症に關する背景因子、サイトカインを同定し、ES発症の予測、および、超急性期発症のGVHDとの鑑別法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

HLA半合致移植の実施が決定した患者(代諾者)の中で本研究への同意が得られた患者を対象とする。移植前処置開始前、および移植後の7日、10日、12日、14日、21日目に1mlの静脈血採血を実施。採取した末梢血から直ちに血漿成分を遠心分離し、連結可能匿名化し、測定まで-80にて保存する。その後、Luminexにて血漿蛋白(各種炎症性、抗炎症性サイトカイン)を測定する。測定結果と臨床経過からESの発症、重症化に關連する重要なサイトカインを選定した。また、超急性期GVHDの発症に關連するサイトカインの測定も同様に実施した。

4. 研究成果

1. 当該期間に実施した小児に対するT細胞非除去HLA半合致移植において、研究計画に添って移植後、day 7, 10, 12, 14, 21日目の血液から血漿を分離し、凍結保存した。

2. 上記凍結保存検体を用いて、Luminexにより生着前後のサイトカインとしてIL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFNg, TNFaの測定を48回のallo-HSCTに対して実施した。

このうち、白血病疾患についての36名に対して解析を行った。年齢中央値10歳(1-18歳)男性15名、女性21名。疾患の内訳は前駆B細胞急性リンパ性白血病7名、T細胞性急性リンパ性白血病2名、急性骨髄性白血病21名、若年性骨髄単球性白血病2名、悪性リンパ腫1名、NK細胞性白血病/リンパ腫1名、混合型白血病1名であった。移植時の病状は寛解が12名、非寛解が24名であった。移植前処置では骨髄破壊的前処置が32名、骨髄非破壊的前処置が6名であった。輸注細胞数ではCD34陽性細胞 5×10^6 cells/kg未満が3名、 5×10^6 cells/kg以上が33名、CD3陽性細胞 5×10^8 cells/kg未満が14名、 5×10^8 cells/kg以上が22名であった。

生着日の中央値は12.5日(9~17日)で、このうち11名で生着症候群を認めた。生着症候群発症日の中央値は移植後14日(10~17日)で、症状として発熱11例、皮疹10例、体重増加9例、低酸素血症4例を認めた。

ES発症群と非発症群でのサイトカインの比較を行ったところ、移植後10日と移植後12日目において複数の炎症性サイトカインで有意差を認め、ES発症への關連が示唆された。

また、移植後21日以内に急性GVHDの症状を認めた早期GVHD発症群と非早期GVHD群に関して検討したところ、早期GVHD発症群が18名、非発症群が18名であった。これら2群でのサイトカインの比較では移植後10日目と移植後14日目に複数のサイトカインで有意差を認めた。これらのサイトカインはallo-HSCT後早期発症の急性GVHDの病態に關与していることが示唆され

た。また、ES 発症に關与していると考えられるサイトカインと早期 GVHD 発症に關与している考えられるサイトカインが異なることから、それらの違いが、両者の鑑別に有意である可能性があり、今後の研究で明らかにしていきたいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------