

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17388

研究課題名(和文)同種移植後患者コホートを利用した予後予測指標および治療標的となる新規分子同定

研究課題名(英文) Identification of genotypes in immune-related genes predicting outcomes in patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation

研究代表者

康 秀男 (Koh, Hideo)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：90419698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2009年6月から2018年12月の間に当施設で移植後シクロホスファミドを用いた血縁HLA半合致同種造血細胞移植(PT/Cyハプロ移植)を受けた患者を対象とし、患者とドナー各々、計91例でKIR遺伝子型を同定した。移植前寛解群では、KIR2DS1陽性ドナーからの移植は、KIR2DS1陰性ドナーからの移植と比較して、再発率は有意に低く、生存率は有意に高かった(2年再発率 9.2% vs 42%、 $P = 0.037$ ；2年生存率 83% vs 34%、 $P = 0.010$)。一方、移植前非寛解群では、KIR2DS1陽性ドナーからの移植は再発率及び生存率を改善させなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、PT/Cyハプロ移植は、その安全性、低コスト、血縁ドナーのため迅速に移植が行える利点により、世界で急速に広まっている。今後少子化社会が予想される本邦においても期待されるが、両親や同胞の複数のドナー候補のうち最適なドナーの選択法については未確立である。本研究では、血液悪性腫瘍の寛解患者においてKIR遺伝子型KIR2DS1陽性ドナーから移植した場合に、陰性ドナーからの移植と比較して、2年再発率、2年生存率とも著明に改善することを示した。再発を抑制し、生存率を改善するドナー選択法を提供する本結果は、本邦でのPT/Cyハプロ移植における最適なドナー選択アルゴリズムの確立に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We retrospectively examined consecutive patients who received HLA-haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation using post-transplantation cyclophosphamide (PT/Cy-haplo) at our institution between June 2009 and December 2018. Sixteen KIR genes were genotyped. A total of 91 patients were eligible. In complete remission population at PT/Cy-haplo, the patients who underwent PT/Cy-haplo from a KIR2DS1-positive donor had significantly lower rates of cumulative incidence of relapse (CIR) and higher rates of overall survival (OS) than those from a KIR2DS1-negative donor (2-year CIR, 9.2% vs 42%; $P = 0.037$; 2-year OS, 83% vs 34%; $P = 0.01$). In non-complete remission population at PT/Cy-haplo, however, PT/Cy-haplo from a KIR2DS1-positive donor did not significantly improve CIR or OS. These data suggest that to test the inclusion of donor KIR genotyping and tumor burden evaluations may contribute to establishing optimal donor selection criteria at PT/Cy-haplo.

研究分野：分子疫学

キーワード：同種造血幹細胞移植 分子疫学 血液悪性腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

移植後再発抑制に関して、ドナーNK細胞による graft-versus-leukemia (GVL)効果の重要性が近年報告されていた (Boudreau JE. J Clin Oncol 2017)。一方、2000年代に Johns Hopkins から、親子や同胞の HLA 半合致ドナーを用いても比較的安全に移植できる画期的な移植後シクロフォスファミド(post-transplantation cyclophosphamide, PT/Cy)を用いたハプロ移植法が開発され、欧米を中心に症例が集積されつつあった。PT/Cy ハプロ移植は、安全性、低コスト、親子・同胞間ドナーのため迅速に移植が行える利点により、現在、世界で急速に広まっている。本邦では急速に少子化が進み、血縁や骨髄バンクドナーに HLA が一致した適格ドナーが見つかる確率が年々低下している背景もあり、将来の標準治療の一つとして期待されるが、両親や同胞の複数のドナー候補のうち最適なドナー選択法については確立していない。PT/Cy ハプロ移植での Killer immunoglobulin-like receptors (KIR)に注目した場合、関連研究は3報見つかるが (Willem C. J Immunol 2019、Solomon SR. Biol Blood Marrow Transplant 2018、Symons HJ. Biol Blood Marrow Transplant 2010)、KIR と再発の関連については未だ明らかにされていない。日本人の KIR 遺伝子の多型性は世界的に稀なパターンのため、本邦独自のデータが必要であると考えられた。

2. 研究の目的

PT/Cy ハプロ移植は、標準ドナーのいない難治性血液悪性腫瘍患者にとって有力な治療選択肢である。ドナーNK細胞を介した GVL 効果に KIR 遺伝子が関係する事が報告されているが、KIR に着目した PT/Cy ハプロ移植での最適なドナー選択アルゴリズムは未確立である。本研究では、ドナーKIR が移植後予後に影響するか、またその効果が移植前腫瘍量に依存するかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

2009年6月から2018年12月の間に当施設で PT/Cy ハプロ移植を受けた患者を対象とし、患者とドナー各々の末梢血の保存DNAを用いて、計16のKIR遺伝子型のタイピングを KIR SSO Genotyping Test (One Lambda, Inc.)により行った。累積再発率(cumulative incidence of relapse, CIR)については、非再発死亡(non-relapse mortality, NRM)を競合リスクとして Gray's test を行った。全生存(overall survival, OS)については、Kaplan-Meier 曲線による解析を行い、2群間の比較は log-rank test を用いた。単変量または多変量解析については、OS に対しては Cox 比例ハザードモデル、再発と NRM に対しては原因別ハザードモデルを用いて行った。

4. 研究成果

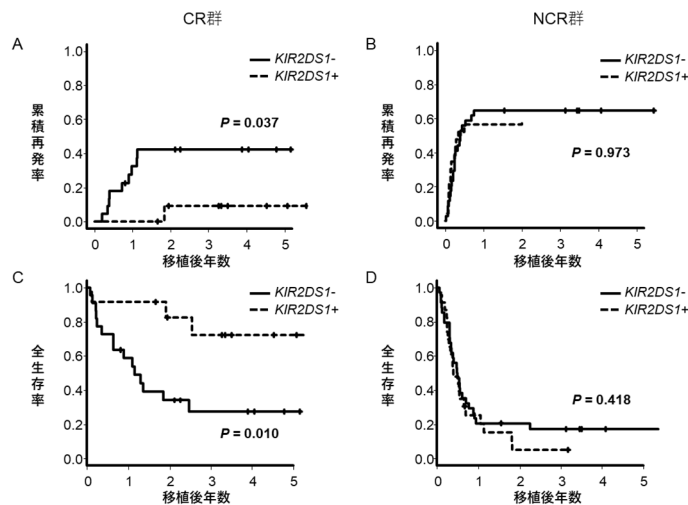
表1に本研究に登録された患者の背景を示す。計91例でKIR遺伝子型を同定でき、34例(37%)が寛解(complete remission, CR)期、57例(63%)が非寛解(non-CR, NCR)期であった。観察期間の中央値は1,271日(範囲, 242-3,135日)。

表1.

患者背景, n (%)	寛解(CR)群	非寛解(NCR)群
	(n = 34)	(n = 57)
年齢中央値 (範囲), y	50 (21-67)	48 (17-68)
男性	21 (62)	36 (63)
疾患		
急性骨髄性白血病	20 (59)	34 (60)
骨髄異形成症候群	2 (6)	4 (7)
慢性骨髄性白血病	0 (0)	2 (4)
急性リンパ性白血病	7 (21)	6 (11)
非ホジキンリンパ腫	5 (15)	11 (19)
女性ドナーから男性患者への移植	7 (21)	16 (28)
輸注 CD34+細胞数, 中央値 (範囲) [×10 ⁶ /kg]	4.4 (2.2-19.7)	4.7 (2.1-37.8)
ドナー KIR 遺伝子型		
3DL3	34 (100)	57 (100)

<i>2DS2</i>	5 (15)	6 (11)
<i>2DL2</i>	5 (15)	6 (11)
<i>2DL3</i>	34 (100)	57 (100)
<i>2DL5</i>	12 (35)	23 (40)
<i>2DS3</i>	2 (6)	9 (16)
<i>2DP1</i>	34 (100)	57 (100)
<i>2DL1</i>	34 (100)	57 (100)
<i>3DP1</i>	34 (100)	57 (100)
<i>2DL4</i>	34 (100)	57 (100)
<i>3DS1</i>	12 (35)	22 (39)
<i>3DL1</i>	32 (94)	55 (96)
<i>2DS5</i>	11 (32)	16 (28)
<i>2DS1</i>	12 (35)	23 (40)
<i>2DS4</i>	32 (94)	55 (96)
<i>3DL2</i>	34 (100)	57 (100)

図 1.



移植前 CR 群では、*KIR2DS1* 陽性ドナーからの移植は *KIR2DS1* 陰性ドナーからの移植と比較して再発率及び生存率が統計学的に有意に良好であった(2 年再発率 9.2% vs 42%、 $P = 0.037$ 、図 1A ; 2 年生存率 83% vs 34%、 $P = 0.010$ 、図 1C)。一方、移植前 NCR 群では、*KIR2DS1* 陽性ドナーからの移植は再発率及び生存率を改善させなかった(図 1B、1D)。

表 2.

	再発		非再発死亡(NRM)		全生存(OS)	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
(A) 移植前 CR 群						
Model 1						
<i>KIR2DS1</i> 陽性ドナー (vs 陰性ドナー)	0.1 (0.0–0.8)	0.030	0.5 (0.1–2.7)	0.426	0.2 (0.1–0.8)	0.022
年齢 (10 オゴト)	0.8 (0.5–1.3)	0.338	1.3 (0.7–2.3)	0.366	1.0 (0.7–1.4)	0.973
Model 2						

<i>KIR2DS1</i> 陽性ドナー (vs 陰性ドナー)	0.1 (0.0–0.8)	0.027	0.7 (0.1–4.3)	0.659	0.2 (0.0–0.8)	0.026
輸注 CD34+細胞数 [× 10 ⁶ /kg]						
Tertile 1	1.0 (Ref)	–	1.0 (Ref)	–	1.0 (Ref)	–
Tertile 2	0.4 (0.1–1.7)	0.209	3.3 (0.4–29.1)	0.283	0.8 (0.3–2.6)	0.731
Tertile 3	1.0 (0.2–5.7)	0.965	1.2 (0.1–21.7)	0.889	1.1 (0.2–5.1)	0.922
Model 3						
<i>KIR2DS1</i> 陽性ドナー (vs 陰性ドナー)	0.1 (0.0–0.9)	0.044	0.4 (0.1–2.1)	0.298	0.2 (0.1–0.8)	0.019
女性ドナーから男性患者 への移植	0.8 (0.2–3.8)	0.768	1.2 (0.2–6.2)	0.794	0.9 (0.3–2.8)	0.851
<hr/> (B) 移植前 NCR 群 <hr/>						
Model 1						
<i>KIR2DS1</i> 陽性ドナー (vs 陰性ドナー)	1.1 (0.6–2.3)	0.737	3.0 (0.9–9.4)	0.062	1.2 (0.7–2.2)	0.495
年齢 (10 才ごと)	1.0 (0.8–1.2)	0.770	1.1 (0.7–1.7)	0.712	1.0 (0.8–1.3)	0.737
Model 2						
<i>KIR2DS1</i> 陽性ドナー (vs 陰性ドナー)	0.8 (0.4–1.7)	0.597	2.9 (0.8–10.3)	0.093	0.9 (0.5–1.8)	0.843
輸注 CD34+細胞数 [× 10 ⁶ /kg]						
Tertile 1	1.0 (Ref)	–	1.0 (Ref)	–	1.0 (Ref)	–
Tertile 2	0.3 (0.1–0.8)	0.013	0.3 (0.1–1.7)	0.173	0.4 (0.2–0.8)	0.011
Tertile 3	0.3 (0.1–0.7)	0.008	0.8 (0.2–2.9)	0.691	0.5 (0.2–1.0)	0.054
Model 3						
<i>KIR2DS1</i> 陽性ドナー (vs 陰性ドナー)	1.0 (0.5–1.9)	0.917	3.1 (1.0–9.5)	0.047	1.2 (0.7–2.1)	0.616
女性ドナーから男性患者 への移植	2.8 (1.4–5.8)	0.004	1.1 (0.3–4.3)	0.836	1.9 (1.0–3.5)	0.047

再発、NRM、OS に対する多変量解析結果を表 2 に示す。

移植前 CR 群においては、model 1~3 のすべてにおいて、*KIR2DS1* 陽性ドナーによる再発率及び生存率の有意な改善を認めたが、NCR 群では認めなかった。

また、移植前 NCR 群においては、輸注 CD34+細胞数が多いほど、再発率の有意な低下、及び全生存の有意な改善を認め、一方、女性ドナーから男性患者への移植で再発率の有意な上昇、及び全生存の有意な低下を認めた。

以上の結果より、*KIR2DS1* を介したドナーNK 細胞刺激による GVL 効果は、低腫瘍量の症例で発揮されると考えられた。本研究結果は、PT/Cy ハプロ移植における最適なドナー選択アルゴリズムの確立に寄与する可能性がある。

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 0件）

1. 著者名 Ido Kentaro, Koh Hideo, Hirose Asao, Okamura Hiroshi, Koh Shiro, Nanno Satoru, Nishimoto Mitsutaka, Nakamae Mika, Nakashima Yasuhiro, Nakane Takahiko, Hino Masayuki, Nakamae Hirohisa	4. 巻 26
2. 論文標題 Donor KIR2DS1-Mediated Decreased Relapse and Improved Survival Depending on Remission Status at HLA-Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 723 ~ 733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2019.12.765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ido K, Koh H, Okamura H, Koh S, Nanno S, Nishimoto M, Hirose A, Nakamae M, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H.
2. 発表標題 Impact of Donor KIR and HLA Genotypes on Clinical Outcomes According to Pre-Transplant Remission Status after HLAHaploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide
3. 学会等名 61th American Society of Hematology, Orlando (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井戸健太郎、康 秀男、岡村浩史、康 史朗、南野 智、西本光孝、廣瀬朝生、中前美佳、中嶋康博、中根孝彦、日野雅之、中前博久
2. 発表標題 PTCyハプロ移植におけるドナーKIR2DS1の再発抑制効果は移植時病期に依存する
3. 学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2020年

〔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
---------------------------	-----------------------	----