

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17825

研究課題名(和文) EBV関連リンパ増殖性疾患発症とKIRの関連

研究課題名(英文) Association of KIR genotype profile on the development of EBV-related iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

研究代表者

岩城 憲子 (Iwaki, Noriko)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：10825706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：EBV-LPD(EB virus-associated lymphoproliferative disorder)を発症した患者の全血におけるEBV-DNA copy数を定量的PCRで評価すると共にEBV-LPDを発症した患者と、EBVに関連しない悪性リンパ腫患者、健常人の3群間でKIR 遺伝子プロファイルを比較し、EBV-LPDとKIR遺伝子プロファイルの関係を検討した。結果EBV-LPDを発症した患者では、活性型KIRであるKIR2DS1、KIR2DS5、抑制型KIRである2DL5の保有率が有意に低値であった。患者のKIR 遺伝子プロファイルがEBV-LPDの発症に影響す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

KIR 遺伝子プロファイルがEBV-LPDの発症に影響する可能性が示唆されたことで、免疫抑制療法中の患者において、よりEBV-LPDを発症しやすい患者群の特定につながる可能性がある。また、EBV再活性を来した患者において、治療方針の改善につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To identify the association between KIR gene polymorphisms and susceptibility to EBV-LPD (EB virus-associated lymphoproliferative disorder), we determined EBV copy numbers in the whole blood of patients suspected of having EBV-LPD using quantitative real-time PCR, and determined the KIR gene profile of these patients as well as those who develop non-EBV associated lymphoma and healthy individuals using PCR with specific primers. In patients with EBV-LPD, the frequencies of KIR2DS1, 2DS5 and 2DL5 were significantly lower than those in healthy individuals and non-EBV associated lymphoma. The result suggests that the KIR gene repertoire may be associated with susceptibility to EBV-LPD.

研究分野：悪性腫瘍

キーワード：EBV関連リンパ増殖性疾患 KIR遺伝子プロファイル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Epstein-Barr ウイルス (EBV) はヘルペス属ウイルスで、日本においては 80% 以上が乳幼児期に初感染する。B 細胞に初感染した EBV は CD8 陽性 CTL により増殖が抑制され、潜伏感染状態となり、終生持続感染する。同種造血幹細胞移植や再生不良性貧血における ATG・カルシニューリン阻害薬の使用、自己免疫性疾患における MTX 投与などにより EBV 特異的 T 細胞が抑制されると、個体は EBV 感染 B 細胞を制御できなくなり、その結果 EBV ウイルス関連リンパ増殖性疾患 (EBV-associated lymphoproliferative disorder: EBV-LPD) を発症すると考えられている。同種造血幹細胞移植後患者の 18.6% で末梢血 EBV-DNA が検出されるにも関わらず、移植後 EBV-LPD を発症した患者は 3% に留まるという報告もあることから (Wareham NE, et al, J Cancer Res Clin Oncol, 2018)、免疫抑制状態の強さだけでなく、患者側の遺伝的な要因が EBV-LPD の発症に関与する可能性がある。

NK 細胞はウイルス感染除去の重要な役割を担う自然免疫系の重要な細胞である。EBV 感染 B 細胞の制御には CD8 陽性 T 細胞だけでなく、NK 細胞も関わっていることが想定される。NK 細胞表面には HLA class I 分子を認識する受容体群が発現しており、そのうち KIR 遺伝子ファミリーは多くの多様性を有する。KIR の多様性はウイルス感染、腫瘍免疫、造血幹細胞移植後の白血病再発等に大きな個体差を生む要因になっており、実際に KIR 遺伝子プロファイルとウイルス感染症との間に相関があることが報告されている。一方で EBV-LPD 制御における NK 細胞の役割はほとんど検討されていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、免疫抑制療法中の患者における EBV-LPD の発症と KIR 遺伝子レパトアとの関連性を明らかにすることである。具体的には免疫抑制療法を受けた関節リウマチを中心とする膠原病患者、同種造血幹細胞移植後の患者、抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin: ATG)・cyclosporine (CsA) の併用療法を受けた再生不良性貧血患者を対象として、患者末梢血中の EBV-DNA copy 数と病理学的評価により EBV-LPD を診断する。EBV-LPD を発症した患者と、EBV の関連しない悪性リンパ腫患者、健常人について KIR 遺伝子プロファイルの評価、比較検討することによって EBV-LPD 発症と KIR 遺伝子プロファイルの関係を明らかにする。

### 3. 研究の方法

膠原病に対し免疫抑制療法中、同種造血幹細胞移植後、ATG・CsA 療法後の患者において、末梢血全血中の EBV-DNA copy 数を我々が確立した quantitative PCR を用いて測定する。組織学的に診断が可能な症例では in situ hybridization を用いた EBER 染色を行う。また EBV-LPD を発症した患者と、健常人、EBV の関連しない一般的な悪性リンパ腫の 3 群を対象として、KIR 遺伝子レパトア・KNG2D 多型をそれぞれ特異的プライマーを用いた PCR と定量的 PCR によって決定する。

### 4. 研究成果

膠原病に対するメソトレキサートを中心とした免疫抑制療法中、同種造血幹細胞移植後、ATG・CsA 療法後、EBV-LPD を発症した 19 例について末梢血 EBV copy 数の中央値は  $1.3 \times 10^5$  であった。病理学的に 11 例が DLBCL と診断された。組織学的に in situ hybridization を用いた EBER が陽性であったものは 15 例 (78.9%) であった。

EBV-LPD を発症した 19 例に加え、EBV に関連しない悪性リンパ腫 10 例、健常人 35 例について KIR 遺伝子プロファイルを決した。EBV-LPD を発症した患者では活性型 KIR である KIR2DS1、KIR2DS5、抑制型 KIR である KIR2DL5 の保有率が低かった (図 1)。

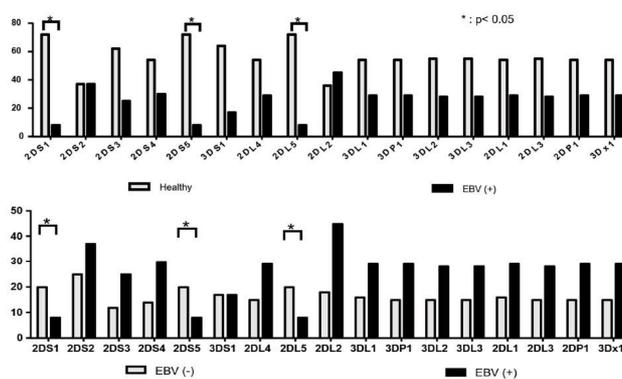


図1. EBV-LPDとKIRプロファイル

EBV-LPDでは、EBVの関連しない悪性リンパ腫や健常人に比較し活性型 KIR2DS1、活性型 KIR2DS5、抑制型 KIR2DL5 の保有率が有意に低い。

さらに EBV-LPD と EBV に関連しない悪性リンパ腫で 5 年全生存率を検討したところ、少数の検討ではあるが、KIR2DS1、KIR2DS5、KIR2DL5 すべてを有さない患者で予後が良い傾向があった(図 2)。この結果から、免疫抑制療法中の患者においては、KIR 遺伝子プロファイルが EBV-LPD の発症に關与する可能性が示唆された。

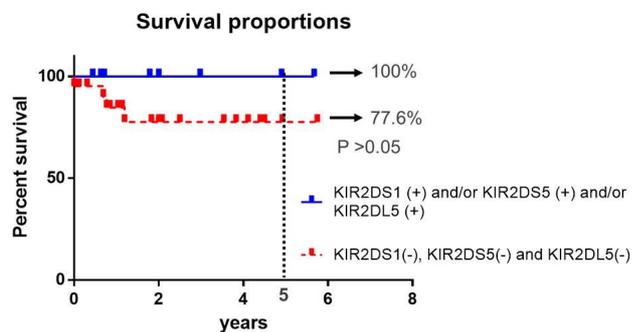


図2. KIRプロファイルと全生存率

EBV-LPDならびにEBVの関連しない悪性リンパ腫において、KIR2DS1、KIR2DS5、KIR2DL5すべてを有さない患者で予後が良い傾向がある

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Iwaki Noriko, Mochizuki Kanako, Ozaki Jun, Maeda Yoshinobu, Kurokawa Toshiro	4. 巻 60
2. 論文標題 A case of hepatosplenic T-cell lymphoma successfully treated by HLA haploidentical stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 55 ~ 59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3960/jslrt.20003	査読の有無 無
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 0件）

1. 発表者名 Noriko Iwaki
2. 発表標題 Clinical outcome and prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma of the breast treated
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Iwaki
2. 発表標題 Frequent drug fever associated with eosinophilia after the 2nd or later cycle of bendamustine
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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