

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11153

研究課題名（和文）同種造血細胞移植の再発率低下を目指したリハビリテーション法の確立

研究課題名（英文）Establishment of rehabilitation methods aimed at reducing the relapse rate after allogeneic hematopoietic cell transplantation

研究代表者

柴崎 康彦（Shibasaki, Yasuhiko）

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：50568540

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）：同種造血細胞移植後の腫瘍免疫動態の評価について、同種移植後30日前後の末梢血中のリンパ球サブセットにおいて、CD8陽性のナイーブT細胞が20%未満の場合、優位に急性GVHD発症率が高いことを見出した。一方でCD4陽性T細胞のサブセットは急性GVHD発症に影響をおよぼさなかった。また、筋肉量を含めたいくつかの予後予測因子を組み合わせることで、精度の高い予後予測モデルを構築することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血細胞移植前の筋肉量は、同種造血細胞移植の合併症発症リスクを低下させることを示した。このことは同種移植を予定している患者においてリハビリテーションによる筋肉量の維持が重要である可能性を示している。

また、同種移植において腫瘍免疫が再発に強く影響を及ぼしていることを示した。筋肉量は腫瘍免疫と密接な関連があることが報告されており、リハビリテーションを行う意義は合併症のみならず再発に対しても影響を及ぼすと考えられる。

以上より、移植患者において積極的なリハビリテーション介入が必要であることを示すと同時に、日常的な筋肉

研究成果の概要（英文）：In assessing tumor immunity dynamics after allogeneic hematopoietic cell transplantation, we found that the incidence of acute GVHD was significantly higher when CD8-positive naive T cells were less than 20% in lymphocyte subsets in peripheral blood around 30 days after allogeneic transplantation. On the other hand, the CD4-positive T cell subset did not affect the onset of acute GVHD.

In addition, by combining several prognostic predictors, including muscle mass, we were able to construct a highly accurate prognostic prediction model.

研究分野：血液学

キーワード：同種造血細胞移植 リハビリテーション 筋肉量 腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

同種造血細胞移植患者は、化学療法や放射線療法、長期臥床などの影響で筋肉量が低下するため、治療サポートの一環としてリハビリテーションが重要である。近年、骨格筋量が固形がん患者に対するがん免疫療法の治療効果に影響を与えることが示されている。同種造血細胞移植も、同種免疫により治癒を目指すがん免疫療法の一つであるが、骨格筋量やリハビリテーション介入が腫瘍免疫動態に与える影響は不明である。

そのため、同種造血細胞移植患者の予後を改善させる、適切なリハビリテーション法を確立することを目的として本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、同種造血細胞移植に対するリハビリテーションが骨格筋量を介して腫瘍免疫動態に与える影響を明らかにすることである。本研究では、造血器疾患患者において以下の学術的「問い」を解決する。

- 1) 同種造血幹細胞移植前後の骨格筋量の変化が再発率に影響を与えるか。
- 2) 骨格筋量は、がん免疫療法の有効性と関連する CTL の細胞表面抗原の発現に影響を与えるか。
- 3) リハビリテーションの介入により、骨格筋量の減少を予防することが可能か。また、それにより予後への影響がキャンセルされるか。

3. 研究の方法

1) 同種造血細胞移植を行う患者にリハビリテーション介入を行い、骨格筋の変化量に与える影響を腰部 Skeletal muscle mass index (SMI)により評価する。

2) 同種造血細胞移植前後の腰部 SMI の変化量が、全生存率、再発率、合併症の発生率・重症度に与える影響を明らかにする。

3) 移植後の末梢血および骨髄中の細胞傷害性 T 細胞をフローサイトメトリー (FCM)により同定し、CD39、CD103、CXCR4 の発現をマルチカラーFCM にて測定し、7-AAD/CFSE Cell-Mediated Cytotoxicity Assay を用いた細胞障害活性を評価する。

4) 混合リンパ球ペプチド培養法にて、WT1 遺伝子特異的細胞傷害性 T 細胞を検出し、リハビリテーションおよび骨格筋量との関連を明らかにする。

リハビリテーションによる介入、CT スキャンによる骨格筋量の測定、FCM による解析、統計学的解析は研究代表者である柴崎康彦と大学院生 2 名、技術補佐員 1 名により行われる。研究分担者の増子正義は同種造血細胞移植の専門家であり、症例リクルートや同種造血細胞移植患者症例に対する助言を行う。新潟医療福祉大学リハビリテーション学部の森下慎一郎は、適切なリハビリテーションの介入方法に対する助言及びリハビリテーションの有効性の評価を行う。

4. 研究成果

同種造血細胞移植において、筋肉量が移植成績や移植後の免疫動態に与える影響を評価し、リハビリテーション介入において移植成績の向上が図れるかを評価することを目的に研究を実施した。しかしながら、研究期間中に COVID-19 のパンデミックが発生し、患者に対する十分なリハビリ介入ができない時期が長期に続いたため、筋肉量や移植後の免疫動態が移植成績に与える影響の評価や、筋肉量を含めたいくつかの予後予測因子を組み合わせることで、精度の高い予後予測モデルを構築することを目的に研究を継続した。その結果、主に以下の 2 つの成果を得ることが出来た。

まず、同種造血細胞移植後の腫瘍免疫動態の評価を行った。そのために、マルチカラーフローサイトメトリー法を併用し、同種造血細胞移植後 30 日前後の免疫動態について評価した。その結果、同種移植後 30 日前後の末梢血中のリン

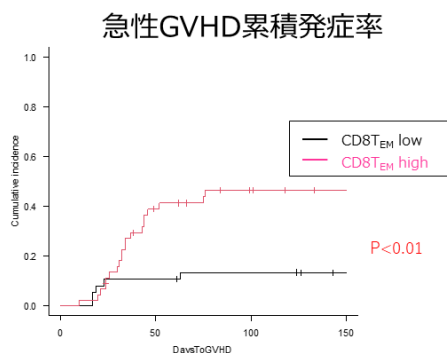


図1: 移植後day30時点のCD8+T_{EM} low群は有意にaGVHD発症率が高い

パ球サブセットにおいて、CD8 陽性のナイーブ T 細胞が 20% 未満の場合、優位に急性 GVHD 発症率が高いことを見出した (図 1)。

一方で CD4 陽性 T 細胞のサブセットは急性 GVHD 発症に影響をおよぼさなかった。本研究成果について、2023 年米国血液学会で発表を行った。筋肉量は免疫動態に影響を及ぼすとの報告もあり、今後は筋肉量と移植後の免疫動態を評価する予定である。

また、筋肉量を含めたいくつかの予後予測因子を組み合わせることで、精度の高い予後予測モデルを構築できることを 2022 年日本血液学会で報告した。本研究では筋肉量は既存の他の予後因子と比べると必ずしも強い予後因子とはならなかったが、年齢やアルブミン値など、栄養状態や筋肉量に影響を及ぼす他の因子が交絡因子となっている可能性もあり、さらなる評価が必要であると考えられた。

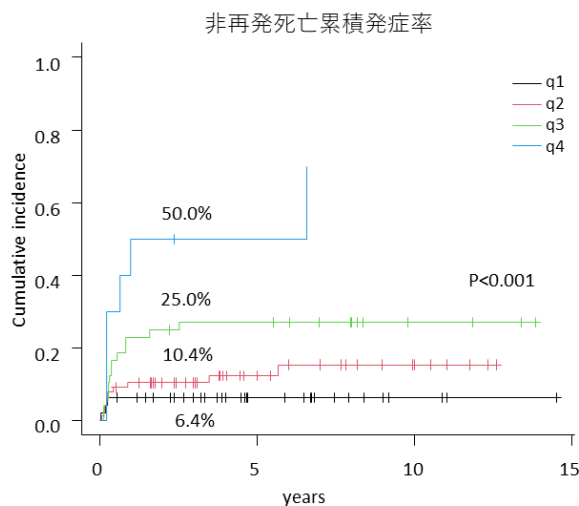


図2：筋肉量を含めたいくつかの予後予測因子を組み合わせることで、精度の高い予後予測モデルを構築できる

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 Suwabe Tatsuya, Fuse Kyoko, Katsura Kouji, Soga Marie, Katagiri Takayuki, Shibasaki Yasuhiko, Narita Miwako, Sone Hirohito, Masuko Masayoshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Intensive oral care can reduce bloodstream infection with coagulase-negative staphylococci after neutrophil engraftment in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 475 ~ 485
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00520-021-06447-8	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 柴崎康彦、古山悠里、武田ルイ、土田拓陸、米沢穂高、田村秀、片桐隆幸、布施香子、曾根博仁、増子正義
2. 発表標題 同種造血細胞後再移植症例における予後因子の検討。
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片桐隆幸、井藤ヒロミ、古山悠里、武田ルイ、土田拓陸、米沢穂高、布施香子、柴崎康彦、瀧澤淳、曾根博仁、増子正義
2. 発表標題 同種移植後 day30 の末梢血 CD8 TN、CD8 TEM 割合は急性 GVHD 発症のリスク因子となる
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴崎康彦、諏訪部達也、片桐隆幸、布施香子、曾根博仁、増子正義
2. 発表標題 Combined risk index with high discrimination ability for non-relapse mortality after allogeneic-HCT
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeda R, Shibasaki Y, Katagiri T, Fuse K, Sone H, Masuko M
2. 発表標題 EASIX ASSESSED AT 1 YEAR AFTER ALLOGENIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION PREDICTS THE ONSET OF SUBSEQUENT NON-RELAPSE MORTALITY
3. 学会等名 European Hematology Association 2022 Hybrid Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kyoko Fuse, Akane Kaihatsu, Yasuhiko Shibasaki, Tatsuo Furukawa, Miwako Narita, Hirohito Sone, Masayoshi Masuko, et.al.
2. 発表標題 High expression of WT1 mRNA at diagnosis is a favorable prognostic factor for intermediate-risk AML
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rui Takeda, Yasuhiko Shibasaki, Natsuko Motomiya, Takayuki Katagiri, Kyoko Fuse, Hirohito Sone, Masayoshi Masuko
2. 発表標題 EASIX-1 year as the predictors in late non-relapse mortality after allogenic-HCT
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayuki Katagiri, Natsuko Motomiya, Rui Takeda, Masaki Mitobe, Hodaka Yonezawa, Tatsuya Suwabe, Kyoko Fuse, Yasuhiko Shibasaki, Jun Takizawa, Hirohito Sone, Masayoshi Masuko
2. 発表標題 Post-transplant relapse of AML within one year is associated with a high mortality rate
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米沢穂高、柴崎康彦、武田ルイ、片桐隆幸、布施香子、成田美和子、曾根博仁、増子正義
2. 発表標題 単一施設におけるATGとPTCYを用いた半合致移植の臨床成績の比較
3. 学会等名 日本造血細胞移植学会
4. 発表年 2021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
研究分担者	森下 慎一郎 (Morishita Shinichiro) (60635077)	福島県立医科大学・保健科学部・教授 (21601)	
研究分担者	増子 正義 (Masuko Masayoshi) (70397115)	新潟大学・歯学総合病院・准教授 (13101)	

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