

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08391

研究課題名（和文）網羅的なHLA及び臨床情報の機械学習による同種移植の国際標準予後予測アルゴリズム

研究課題名（英文）International prognostic algorithm for allogeneic stem cell transplantation by machine learning of comprehensive HLA and clinical information

研究代表者

諫田 淳也（KANDA, JUNYA）

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：30636311

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）：日本造血・免疫細胞療法学会のデータベースおよび欧州臍帯血組織であるEurocordのデータベースを用いた解析を行った。本研究において、HLA不適合血縁者間移植後のT細胞エпитープ適合性の影響にGVHD予防法による差があることを示した。さらに同種移植後中長期の合併症に関して、移植後の急性GVHDのイベントを加えることで、機械学習モデルの予測能が改善することを示した。また日欧の悪性リンパ腫に対する臍帯血移植の検討を行い、リンパ腫に対する移植における全身放射線照射の重要性を示す一方、HLA不適合の意義は欧州と日本で異なっており、民族の差の影響がうかがわれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、移植前因子のみならず移植後因子も含めることで、機械学習モデルの予測能が改善することが示されており、移植後因子も積極的に収集することの重要性が示されている。また、国際間でHLA不適合の影響は異なっており、集団の違いや危険因子を個別に分析することの重要性が示された。これらを考慮しながら同種移植の国際標準予後予測アルゴリズムの改善が必要である。

研究成果の概要（英文）：We conducted an analysis using the databases of the Japanese Society for Transplantation and Cell Therapy and Eurocord. In this study, we demonstrated the impact of T-cell epitope matching on graft-versus-host disease (GVHD) prevention strategies after HLA-mismatched related donor transplantation. Furthermore, regarding the mid- to long-term complications after allogeneic transplantation, we showed that incorporating events of acute GVHD improves the predictive ability of machine learning models. Additionally, we examined umbilical cord blood transplantation for malignant lymphoma in Japan and Europe, highlighting the importance of total body irradiation in transplantation for lymphoma while also noting the differences in the significance of HLA mismatch between Europe and Japan, suggesting the influence of ethnic differences.

研究分野：血液学

キーワード：同種造血幹細胞移植 臍帯血移植 機械学習

## 1. 研究開始当初の背景

同種造血細胞移植は、白血病やリンパ腫などの難治性の造血器腫瘍に対する根治的治療となり得る免疫療法である。しかしながら、移植後の移植片対宿主病 (GVHD) や感染症、臓器障害などの合併症のため、移植関連死亡率は3割前後と高率である。HLA は自己と非自己の認識と免疫反応において重要な役割を持っており、通常のGVHD 予防法において、患者・ドナー間のHLA 不適合はGVHD をはじめとした免疫学的合併症のリスクを上昇させる。そのため、日常診療において、HLA class I (HLA-A, -B, -C) 及び class II (HLA-DRB1) の情報に基づき、HLA-A, -B, -C, -DRB1 座適合ドナーが第一選択、1 アレル不適合ドナーが第二選択など、一般的にはHLA 不適合数に基づきドナーが選択されている。免疫応答にはT細胞に対する抗原提示が重要であり、GVHD 発症にも同様の機序が働いていると思われるが、その点に関して十分な解析はなされておらずドナー選択にも生かされてはいない<sup>1</sup>。

不適合 HLA 分子のペプチドが Class I 及び Class II 分子により提示され T-cell エピトープとなり得ることを判定するプログラム (PIRCHE: <https://www.pirche.com/pirche/>) を用いて、予測されるエピトープ及びエピトープ数が移植成績に及ぼす意義が見出されれば、HLA 不適合ドナーの中でどのドナーを選択すべきかの指標となるが十分な検討はなされていない。HLA 不適合移植においては特に急性GVHD 発症リスクが上昇するが、慢性GVHD 発症リスクや非再発死亡や死亡リスクにどのように影響を与えるか、個々の患者の情報に応じたリスクは明らかではない。その解決策の一つが、「機械学習」の活用である。機械学習では、研究者の恣意性を排除した状態で変数の選択やモデルの構築が可能であり、再現性も高いことから、このような大規模データベース研究には最適であり、従来法では見逃されていた所見も検出可能であると考えられる。日本造血・免疫細胞療法学会データベースに含まれていない HLA エピトープ情報も含めた「機械学習」による予後予測アルゴリズムの確立は喫緊の課題である。予備研究として京都大学血液内科関連病院のデータセットを利用し、機械学習のモデルに、アンサンブル学習の手法を用いた解析を行った。症例数が5,000程度と十分ではないため予測能は高くはないものの、従来のCox解析よりも精度が高く推測できた<sup>2</sup>。モデルの精度を向上するためには約10倍のデータセットと移植ソースによる層別化、そしてより詳細なデータが必要である。

また、予後予測アルゴリズムに関しては国際間の validation はほとんど行われていない。申請者は臍帯血移植において、欧州骨髓移植学会/欧州臍帯血研究組織と共同研究を行い、各レジストリーデータで予後予測因子はHLAを除き同一であり、データベースは統合可能であることを報告したが、同種移植における包括的な予後予測アルゴリズムの確立はまだ行われていない<sup>3,4</sup>。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、レジストリーデータを用いた網羅的な HLA 情報、HLA 及び HLA 提示ペプチドのエピトープ情報、並びに詳細な移植臨床情報を対象とする機械学習・解析により、予後予測アルゴリズムを確立することである。具体的には、HLA エピトープや HLA に提示されるエピトープ、HLA-A, -B, -C, -DRB1 遺伝子座の不適合数・不適合座の種類及び不適合 HLA の組み合わせと、移植の予後との相関性の検討、複数の機械学習モデルを扱うアンサンブル学習の手法を用いた予後予測アルゴリズムの確立、日本のレジストリーデータに加えて、欧州骨髓移植学会移植データを用いることにより、同種造血細胞移植の予後予測アルゴリズムを作成することである。

## 3. 研究の方法

### 1) HLA 不適合血縁者間移植後の T 細胞エピトープ適合性

日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録されている、造血器腫瘍に対して HLA 不適合血縁者からの末梢血幹細胞移植を実施した 1,037 症例 (移植後シクロフォスファミド (PTCy) 群: 542 症例、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 群: 495 症例) を後方視的に解析した。HLA 4-6/8 アレル適合ドナーから移植を受けた症例を対象とした。主要評価項目は再発率、副次評価項目は全生存率とした。患者・ドナー間の不適合 HLA エピトープの推定には、HLA クラス I における Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes (PIRCHE-I) を用いた。

### 2) 同種移植後中長期の合併症の予測モデル

TRUMP を用いて、2010 年から 2018 年の間に造血器腫瘍に対して初回同種造血幹細胞移植を受けた患者 21,840 人を解析した。このうち、移植後 100 日目に慢性GVHD および再発なく生存していた患者は 14,430 人であった。主要評価項目は慢性GVHD、副次的評価項目は非再発生

存と生存であった。データは無作為にトレーニングセット（データセットの 70%）と検証セット（30%）に分割した。各患者背景因子に加えて、移植後 30 日目、60 日目、100 日目における予測精度を評価するために、急性 GVHD とその治療について検討した。すなわちグレード II-IV の急性 GVHD の発症、グレード III-IV の急性 GVHD の発症、治療前後の急性 GVHD の病期、副腎皮質ステロイド治療、抗胸腺細胞免疫グロブリン治療、急性 GVHD に対する 1 次治療の治療効果などを検討した。

### 3) 日欧の悪性リンパ腫に対する臍帯血移植における HLA 不適合の影響

悪性リンパ腫に対する臍帯血移植に関して、日本造血・免疫細胞療法学会および欧州臍帯血組織である Eurocord のデータベースを統合し、臍帯血移植の異なる特徴と HLA が予後に及ぼす影響を検討した。

## 4. 研究成果

### 1) HLA 不適合血縁者間移植後の T 細胞エピトープ適合性

PTCy 群で移植前疾患再発高リスク群において、PIRCHE-I は、有意に再発率の低下と相関し、優れた全生存率と関連していた。ATG 群では、移植前疾患再発高リスク群において、PIRCHE-I は再発率の上昇と相関していたが、全生存率とは有意な相関を認めなかった。移植前疾患再発低リスク群では GVHD 予防法に関わらず、PIRCHE-I は再発率、全生存率に有意な影響を認めなかった。以上より、HLA 不適合血縁者間移植において、GVHD 予防法により T 細胞エピトープ不適合の与える影響が異なることが示唆された。HLA 不適合血縁者間移植においては、移植前疾患状態、GVHD 予防法、及び HLA エピトープ不適合を考慮したドナー選択が望まれる。

### 2) 同種移植後中長期の合併症の予測モデル

同種移植後中長期の合併症に関して、移植後の急性 GVHD のイベントを加えることで、機械学習モデルの予測能が改善することを示した。967 例が HLA 適合血縁者間骨髄移植、1,998 例が HLA 適合血縁者間末梢血幹細胞移植、172 例が HLA 不適合血縁者間骨髄移植、778 例が HLA 不適合血縁者間末梢血幹細胞移植、5,539 例が非血縁者間骨髄移植、366 例が非血縁者間末梢血幹細胞移植、4,237 例が臍帯血移植であった。生存者の追跡期間中央値は 2.2 年であった。Stacked Ensemble Model の総合的な成績は、慢性 GVHD、非再発死亡、生存に関して優れていたが、XGBoost は慢性 GVHD に対してわずかに高い C-index を示し、その頑健性と信頼性を示した。慢性 GVHD、非再発死亡、生存の Stacked Ensemble Model の C-index は、時間の経過とともに徐々に改善した。移植後 100 日目の Kaplan-Meier 曲線は、患者を 4 つのリスク群に効果的に層別化し、予測の正確性が確認された。SHapley Additive Explanations は、特定の転帰を予測するための変数の寄与を示した。グレード III-IV の急性 GVHD と治療後の急性 GVHD の病期は、非再発死亡率に影響した。特に、グレード III-IV の急性 GVHD は、性別適合、ドナーソース、疾患状態を含む移植前の危険因子と一致して、生存に有意な影響を示した。グレード II-IV の急性 GVHD および急性 GVHD に対する初回治療の治療効果は慢性 GVHD に影響を与えた。

本研究は移植後の中長期的転帰における急性 GVHD イベントの重要性を強調し、移植後の初期段階のイベントを考慮した Stacked Ensemble Model ベースの予測モデルを提示するものである。我々は現在、移植後のリスク層別化と慢性 GVHD の先制治療を強化することを目的として、慢性 GVHD に関するユーザーフレンドリーなウェブアプリケーションツールを開発している。

### 3) 日欧の悪性リンパ腫に対する臍帯血移植における HLA 不適合や移植前処置の影響<sup>5</sup>

2000~2017 年に初回非血縁臍帯血移植を受けた 18~75 歳の患者（欧州：単一臍帯血移植、n = 192、複数臍帯血移植、n = 304、日本：単一臍帯血移植、n = 1150）を対象とした。欧州のコホートと比較して、日本のコホートにホジキンリンパ腫患者は少なく、高齢患者、高疾患リスク指数（rDRI）を伴う患者が多く含まれていた。高~超高 rDRI は全生存期間の不良と関連しており、より高い進行/再発リスクと関連していた。全身放射線照射を含む移植前処置は、欧州および日本で生存の延長に寄与した。生存に対する HLA 不適合（2）の影響は異なっていた（欧州：ハザード比、1.52；P = 0.007；日本：ハザード比、1.18；P = 0.107）。悪性リンパ腫に対する臍帯血移植は、特に rDRI が高い症例において、両コホートにおけるすべての異なる特徴にもかかわらず、不良な転帰を示した。これらの転帰を改善するために、TBI を移植前処置に組み込むべきである。また、HLA 不適合の意義は欧州と日本で異なっており、民族の差の影響がうかがわれた。

## 文献

1. Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, et al. Impact of HLA Epitope Matching on Outcomes After Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Front Immunol.* 2022;13:811733.
2. Iwasaki M, Kanda J, Arai Y, et al. Establishment of a predictive model for GVHD-free, relapse-free survival after allogeneic HSCT using ensemble learning. *Blood Adv.* 2022;6(8):2618-2627.
3. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, et al. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. *Leukemia.* 2019.
4. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, et al. The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations. *Bone Marrow Transplant.* 2021.
5. Watanabe M, Kanda J, Volt F, et al. Cord blood transplantation for adult mature lymphoid neoplasms in Europe and Japan. *Blood Adv.* 2024;8(3):640-652.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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<br>Iwasaki Makoto, Kanda Junya, Tanaka Hidenori, Shindo Takero, Sato Takahiko, Doki Noriko, Fukuda Takahiro, Ozawa Yukiyasu, Eto Tetsuya, Uchida Naoyuki, Katayama Yuta, Kataoka Keisuke, Ara Takahide, Ota Shuichi, Onizuka Makoto, Kanda Yoshinobu, Ichinohe Tatsuo, Atsuta Yoshiko, Morishima Satoko | 4. 巻<br>13      |
| 2. 論文標題<br>Impact of HLA Epitope Matching on Outcomes After Unrelated Bone Marrow Transplantation  | 5. 発行年<br>2022年 |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Immunology  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fimmu.2022.811733   | 査読の有無<br>無      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kanda Junya, Hayashi Hiromi, Ruggeri Annalisa, Kimura Fumihiko, Volt Fernanda, Takahashi Satoshi, et al.           | 4. 巻<br>57          |
| 2. 論文標題<br>The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>Bone Marrow Transplantation  | 6. 最初と最後の頁<br>57～64 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41409-021-01479-4  | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, Ikegame K, Doki N, Nakamae H, Eto T, Tanaka T, Ara T, Hiramoto N, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S.  |
| 2. 発表標題<br>THE EFFECT OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN EPITOPE MATCHING ON OUTCOMES AFTER HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION DEPENDS ON GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE PROPHYLAXIS AND PRETRANSPLANT DISEASE STATUS |
| 3. 学会等名<br>EBMT 49th Annual Meeting（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>岩崎惇、諫田淳也、田中秀則、進藤岳郎、土岐典子、福田隆浩、小澤幸泰、衛藤徹也、内田直之、片山雄太、片岡圭亮、鬼塚真仁、神田善伸、一戸辰夫、熱田由子、森島聡子 |
| 2. 発表標題<br>HLA class I抗体エピトープは、非血縁者間骨髄移植後における重症急性GVHD発症の増加と関連する                           |
| 3. 学会等名<br>第29回日本組織適合性学会大会  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Makoto Iwasaki, Junya Kanda, Hidenori Tanaka, Takero Shindo, Noriko Doki, Takahiro Fukuda, Yukiyasu Ozawa, Tetsuya Eto, Naoyuki Uchida, Yuta Katayama, Keisuke Kataoka, Makoto Onizuka, Yoshinobu Kanda, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Satoko Morishima |
| 2. 発表標題<br>Impact of Human Leukocyte Antigen Epitope Matching on Outcomes after Unrelated Bone Marrow Transplantation   |
| 3. 学会等名<br>63th ASH Annual Meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|  |
|--|
| 急性白血病治療における臍帯血移植後の合併症が及ぼす予後への影響<br><a href="https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2021-10-19-1">https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2021-10-19-1</a> |
|--|

|                           |                       |    |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 6. 研究組織                   |                       |    |
| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|