

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09884

研究課題名(和文)国際共同HLA研究による移植片対宿主病と移植片対白血病反応機序の解明

研究課題名(英文)International study for effect of ethnicity on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor.

研究代表者

森島 泰雄(Morishima, Yasuo)

愛知医科大学・その他部局等・客員教授

研究者番号：20220056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：非血縁者間造血幹細胞移植は造血器腫瘍などの根治的治療として国際的に実施されている。人種により移植成績に違いがあるのか、人種に特異的な患者とドナーのHLAとどのように関連しているかを、HLA-A～DPB1アレルと移植情報からなる33,346患者・ドナーペアの共通データベースを国際共同研究として作成し、解析した。白人の移植後の生存率は有意にアジア人より低く、ヒスパニックや黒人より有意に高いことが示された。さらに、移植免疫反応である移植片対宿主病(GVHD)や移植片対腫瘍効果(GVL)の発症頻度は人種により異なり、各人種のHLAの不適合数、不適合HLA座が関与していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非血縁者間造血幹細胞移植はそれぞれの国のレジストリー(骨髄バンクなど)を介して実施されており、異なった人種での移植成績が報告されている。本国際研究ではHLA-A～DPB1の精緻なアレル情報と臨床データを共有する多数例の共通データを解析することにより、人種別(白人、アジア人、ヒスパニック系、黒人)の移植成績を明らかにすることができた。とくにHLA不適合非血縁移植の人種間の比較成績と関連する人種特異的なHLAとの関連につき世界で初めて明らかにすることができた。今後の人種内、人種間の非血縁移植の成績向上に資する基本的な知見となろう。

研究成果の概要(英文)：Hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor has been performed as a curative therapy for hematological malignancies internationally. This study focused on the impact of patient/donor ethnicity and its HLA on transplant outcomes. International Histocompatibility Workshop database has been constructed collecting HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 and DPB1 alleles and clinical transplant related data. We could collect and analyzed 33,348 pairs with the ethnicity of Caucasian, Asian, Hispanic or Black. Survival rate after transplantation in Caucasian was lower than Asian, and higher than Hispanic and Black significantly. Incidence of graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia depended on each ethnicity, HLA mismatch number and each HLA locus matching.

研究分野：血液内科学

キーワード：非血縁者間造血幹細胞移植 人種 HLA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

国際組織適合性ワークショップ (International HLA and Immunogenetics Workshop (IHIWS)) は数年に一回開催され、ヒトの組織適合性抗原、とくにHLA型の同定とその研究に関し世界的に主導的な役割を担ってきた。2002年には造血幹細胞移植部会 (HCT component) が組織され、世界各国のドナーバンクまたは移植施設からの非血縁者間移植とHLAのデータが集積され、2014年には18ヶ国から30,099移植ペアが登録されている。

研究代表者らはJM DPの承認を得て、JM DPの症例データをIHIWSにデータ登録し、2002年の第13回IHWGからIHWGのHCT componentに参画した。このIHWGのデータベースを解析して、人種別 (JM DPとnon-JM DP症例など) のHLA型と移植成績の違いにつき明らかにしてきた。第17回のIHIWSが2017年9月米国において開催された。これに伴い、世界各国から新規データが追加されたHCT componentのデータベース (責任者米国フィレドハッチンソン癌センター Effie Peterdorf博士) が作成された。

## 2. 研究の目的

我が国の日本人間非血縁者間移植における患者とドナーのHLA型とその適合度が移植成績に及ぼす影響については、レトロスペクティブなJM DP解析により次第に明らかになってきており、HLAに基づく非血縁ドナー選択に役立っている。一方、欧米からの同様な解析ではHLAのバリエーション (ドナーと患者間のHLA適合度と移植免疫反応のリスクなど) は必ずしも同じでない。過去のIHIWS HCT データベースを用いたHLA適合非血縁者間移植の国際間解析では急性GVHD、白血病再発、移植後のリスクが人種間でかなり異なっていることが判明しているが、人種間での免疫遺伝学的な背景は明らかになっていない。本研究は人種的な背景を最も反映している個人が有するHLAハプロタイプに基づき移植免疫反応を世界的なデータベースを用いてHLA不適合ドナーからの非血縁移植を解析することにより、人種特異的なHLAタイプの意義を明らかにすることを目的とする。さらに、JM DPの解析では、HLAの特定のHLAアリルやハプロタイプそのものが移植免疫反応に関与することが明らかになりつつあるが、JM DP (日本人) 以外の人種ではその関与は明らかでない。国際的なデータベースを用いて、他人種から得られた同様なHLA関連情報も含めて比較、解析することで、人種特異的あるいは人種に共通な移植免疫反応に関与するHLAならびにHLA関連遺伝子を明らかにする。

## 3. 研究の方法

JM DPを介して実施された非血縁者間移植で、HLA遺伝子型 (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1) と臨床データ (患者とドナーの性、年齢、疾患と移植時病期、再発のリスク、GVHD予防法、ATG使用の有無、移植前治療、人種、生死と生存期間、再発の有無と無病期間、急性GVHDの有無と重症度、慢性GVHD、死因、CMVなど) が判明している症例 (約9000ペア) を連結不可能匿名化し、HCT component データ管理機関において他国 (20カ国以上) のデータと結合された本研究課題用のデータベース (連結不可能匿名化) を用いて以下の解析を実施する。(1) 人種別の主要HLA型・ハプロタイプのパターンと頻度を推定する。(2) Multivariate competing risk regression法/Cox regression法を用いてドナーと患者のHLAアリル、HLAハプロタイプ及びその適合度の移植免疫反応に対するリスクにつき人種を加味して解析する。移植免疫反応として急性GVHD、慢性GVHD、白血病の再発 (GVL効果)、移植後の生存、非再発生存を指標とする。

## 4. 研究成果

白人系患者の移植後生存率はアジア系患者より有意に低く、ヒスパニック系や黒人系患者より優位に高かった。白人患者と黒人ドナーのペアは白人同士のペアより生存率は有意に低下

していた。

HLA クラス I の解析では、すべての人種を通じて HLA-A と HLA-B の不適合は適合に比べ急性 GVHD が高率に生じるが、白血病発症抑制効果（GVL 効果）は認められなかった。HLA-C の不適合はアジア系患者で GVL 効果が認められたが、白人患者では認められなかった。

HLA クラス II の解析では、白人系とアジア人系の患者では、HLA-DRB1、HLA-DQB1 単独の不適合では適合に比べ生存率に変わりはないが、HLA-DRB1 と HLA-DQB1 の両者の不適合がある場合には有意に生存率が低下していた。HLA-DPB1 不適合は適合に比べ有意に急性 GVHD の頻度が高く、GVL 効果が認められた。この結果生存には差がなかった。

HLA アレルの不適合数が増すほど生存率が低下していたが、この低下様式は人種特異的であった。

HLA と人種に焦点を当てた解析から、HLA 適合度の影響は人種間に共通なものの特異的なものがあることが明らかになってきた。これらの情報は人種の壁を越えた患者とドナー間の造血細胞移植にとり有用であるとともに、人種の遺伝学的背景として HLA が重要であることを示唆している。

以上

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yasuo Morishima, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 173-179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/sctm.7-0169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T	4. 巻 7(2)
2. 論文標題 Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cells Transl Med.	6. 最初と最後の頁 173-179.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/sctm.17-0169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morishima S, Shiina T, Suzuki S, Ogawa S, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Azuma F, Yabe T, Satake M, Kato S, Koderia Y, Sasazuki T, Morishima Y	4. 巻 131(7)
2. 論文標題 Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 808-817
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood-2017-08-801449.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Nakajima K, Morishima Y	4. 巻 168-175
2. 論文標題 HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia (GVL) effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 168-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/leu.2017.202.	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 2件）

1. 発表者名 Morishima Y, et al.
2. 発表標題 Impact of homozygous conserved extended HLA haplotype on cord blood transplantation.
3. 学会等名 American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuo Morishima
2. 発表標題 IHWG Study of the Role of Ethnicity in HLA-mismatched HCT.
3. 学会等名 The 17th International & Immunogenetics Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017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
---------	---------------------------	-----------------------	----