

令和 3 年 5 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08325

研究課題名(和文) 臨床データ解析による臍帯血移植成績向上のための国際標準アルゴリズム確立

研究課題名(英文) Establishment of an International Standard Algorithm for Improving Umbilical Cord Blood Transplantation Outcomes through Clinical Data Analysis

研究代表者

諫田 淳也 (Kanda, Junya)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30636311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：臍帯血移植成績向上のための国際標準アルゴリズム確立を目的として、欧州骨髓移植学会および欧州臍帯血研究施設であるユーロコードと、日本造血細胞移植学会・日本造血細胞移植データセンターとの共同研究基盤を確立した。統合した造血幹細胞移植のデータセットにおいて、様々な背景因子が移植成績に及ぼす影響に関して解析を行い、両レジストリーデータの移植成績に影響を及ぼす因子の類似点、相違点を明らかにし、その結果をLeukemia誌に報告した(Kanda J, Leukemia 2020)。欧州と日本の臍帯血移植成績の差の原因をさらに探索するため、GVHDが移植成績に及ぼす影響に関して、解析を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血幹細胞移植は難治性白血病に対して根治が期待できる治療法である。臍帯血は、HLA一致ドナーに代わる代替移植ソースとして急速に拡大した。本研究では日欧共同研究基盤を確立し、人種によらない普遍的な予後予測因子を見出すため、成人急性白血病患者を対象とした、日本と欧州では初めての国際共同研究を行った。そして、日欧で患者背景や治療内容は大きく異なるものの、移植時病期や患者年齢、移植年、臍帯血有核細胞数などが移植成績に与える影響が、極めて類似していることを示した。本研究成果は、日本と欧州の共同研究を加速させるための重要な基礎データであり、本データをもとに、国際共同後方視的研究を計画する予定である。

研究成果の概要(英文)：With the aim of establishing an international standard algorithm for improving cord blood transplantation outcomes, we have established a collaborative research platform between the European Society for Bone Marrow Transplantation and Eurocode, a European cord blood research center, and the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. We analyzed the impact of various background factors on transplantation outcomes in the integrated HSCT data set and identified similarities and differences in factors affecting transplantation outcomes in the two registries. The results were reported in Leukemia (Kanda J, Leukemia 2020). To further explore the reasons for the difference in cord blood transplantation outcomes between Europe and Japan, we have started an analysis of the effect of GVHD on transplantation outcomes.

研究分野：造血幹細胞移植

キーワード：臍帯血移植

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は、再発・難治性急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病の根治が期待できる唯一の治療法である。免疫関連合併症の頻度を低下させるため、ドナー・レシピエント間の HLA が適合する血縁・非血縁ドナーが第一選択となる。我々は、HLA 不適合血縁・非血縁ドナーからの移植は、GVHD および死亡リスクを増加させることを報告してきた。<sup>1-4</sup>しかし、HLA 適合ドナーが見出せない場合も多い。

臍帯血移植は、骨髄移植や末梢血幹細胞移植と比較し、移植片に含まれる CD34 陽性細胞数は 1/10 程度と少ないのにも関わらず、生着が得られる。我々は HLA 不適合抗原が 3 座 6 抗原のうち 2 抗原以内であれば、重症 GVHD の発症リスクを増加させることなく実施可能であり、臍帯血は、HLA 適合ドナーが見出せない場合の、代替移植ドナーとして非常に有用であることを報告してきた。<sup>5-7</sup>

しかし、臍帯血移植は他の移植ソースと比較し、感染症などの移植後早期の合併症の頻度が高いという問題点があり、その克服が必要である。各国においてその解析が行われているが、欧米と日本では臍帯血移植の成績は異なるため、その結果の外挿性が障壁となっている。

この移植成績の差は、日本人が単一民族に近く、そのため免疫学的合併症の頻度が低いからであると議論されることが多く、また我々も HLA 適合血縁者間移植においてはその可能性を示しているが<sup>8</sup>、臍帯血移植においては証明されていない。臍帯血というソースの違いや移植前処置・GVHD 予防法の選択の影響も考えられる。臍帯血を用いた移植治療成績の差を解析することは、国際的な標準治療法の確立と移植成績向上に繋がるが、そのためには日本と欧米との国際共同研究が必要である。しかし、現状において、そのような研究体制は確立されていない。

### 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、海外と日本における移植データの多面的な比較解析を通じて、臍帯血の HLA 適合度や移植前処置、GVHD 予防法などの、移植成績への影響を検討し、適切な臍帯血の選択方法および移植前処置、GVHD 予防法の国際標準アルゴリズムを確立することである。

### 3. 研究の方法

欧州骨髄移植学会および欧州臍帯血研究施設であるユーロコードと日本造血細胞移植学会・日本造血細胞移植データセンターとの共同研究基盤を確立する。次に日欧における患者・ドナー・移植方法の背景の違いを検討する。また、HLA-A, -B, -DRB1 座における HLA 適合度数や有核細胞数や CD34 陽性細胞数などの背景因子が移植成績に及ぼす影響を検討するとともに、人種差が及ぼす影響について Cox regression model や Fine and Gray competing risk regression model を用いて解析する。

### 4. 研究成果

#### 1) 共同研究基盤の確立

欧州および日本のレジストリーデータに収集されている臨床データの各項目を詳細に検討し、会議を通じて、各レジストリーデータの変数および統合用変数の dictionary を作成した。その dictionary に従い、両レジストリーの急性白血病に対する臍帯血移植の統合データセットを作成した。

#### 2) 統合解析

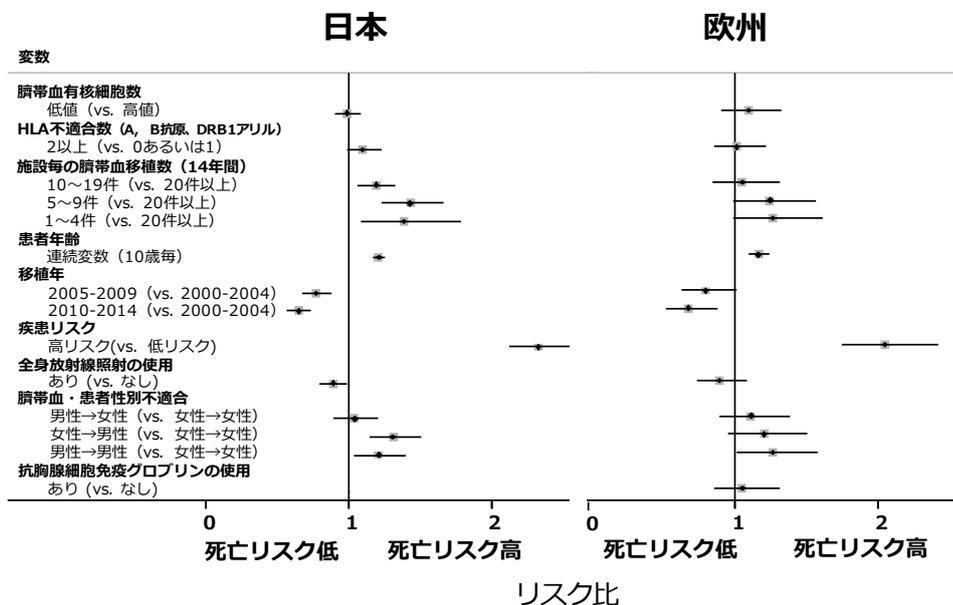
2000 年から 2014 年の間に、初回の単一臍帯血移植を受けた、成人急性白血病患者を対象とした。その結果、日本からは 206 の移植施設から 3764 例、欧州からはフランスやドイツ、イギリスをはじめ 25 か国、135 移植施設から 1027 例の患者が対象となった。日本と欧州の患者の年齢中央値はそれぞれ 51 歳、38 歳と日本のコホートにおいて高齢であり、HLA-A, -B 抗原、HLA-DRB1 アリルでカウントされる HLA 適合度に関しては日本のコホートが欧州のコホートよりも HLA 不適合数が多く認められた。移植時病期に関しては、再発高リスク群が日本 56%、欧州 33%と、日本では半数以上の患者が高リスク群に含まれた。また、臍帯血の有核細胞数は日本  $2.6 \times 10^7/\text{kg}$ 、欧州  $3.5 \times 10^7/\text{kg}$  と欧州において有意に有核細胞数の多い臍帯血が使用されていた。抗胸腺細胞免疫グロブリンは日本では 2%でしか用いられていない一方、欧州では 70%に用いられていた。以上のように、日本と欧州のコホートにおいて患者背景に非常に大きな差を認めた。

		日本 (3764例)	欧州 (1027例)
移植施設数		205施設 (1か国)	135施設 (25か国)
患者年齢中央値		51歳	38歳
患者体重中央値		55 kg	65 kg
臍帯血有核細胞数		2.6 x10 <sup>7</sup> /kg	3.5 x10 <sup>7</sup> /kg
HLA不適合数 (HLA-A, -B抗原、 HLA-DRB1アリル)	0	4%	4%
	1	16%	30%
	2	54%	61%
	3以上	25%	4%
疾患	急性骨髄性白血病	74%	66%
	急性リンパ性白血病	26%	34%
疾患リスク インデックス	低い	4%	4%
	中間	39%	58%
	高い	42%	26%
	極めて高い	14%	7%

移植後 3 年時点における生存率は日本では 41%、欧州では 33%であった。再発率はそれぞれ 34%、31% とほぼ同等であったが、無再発死亡率はそれぞれ 29%、40%と欧州のほうが高値であった。

多変量解析では、日欧ともに、臍帯血有核細胞数や HLA 不適合数の生存への影響は認められなかった (図 1)。一方、日欧ともに、移植年が新しいほど、患者年齢が若いほど、そして移植時寛解であり白血病の再発リスクが低いほど、生存率が高いという結果であった。なお、移植施設の臍帯血移植経験数は日本において生存に有意な影響を及ぼしていた。すなわち経験数が多い施設ほど成績が良好という結果であった。日本と欧州において患者背景に非常に大きな差がある一方で、いずれの群においても同じ予後予測因子を示していた。本結果に基づき日欧データセットを用いた統合解析および今後の臨床試験が実施可能と判断した。

図1 生存に影響する因子の比較



臍帯血移植においては、骨髄移植や末梢血幹細胞移植と異なり、GVHD 発症に伴う再発率低下の影響 (移植片対腫瘍効果) があるばかりではなく、移植関連死亡リスクが低下するとの報告を行った。<sup>9</sup> この結果は、臍帯血移植では免疫回復が早く、軽度の GVHD は予後を改善することを示している。前述の通り統合解析基盤が確立されたことを踏まえ、欧州と日本の臍帯血移植成績の差の原因をさらに探索するため、その結果に基づき GVHD が移植成績に及ぼす影響に関して、解析を開始している。

## 参考文献

1. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 2013;27(2):286-294.
2. Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, et al. The impact of HLA mismatch direction on the outcome of unrelated bone marrow transplantation: A retrospective analysis from the JSHCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014.
3. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012;119(10):2409-2416.
4. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, et al. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2013;161(4):566-577.
5. Yanada M, Kanda J, Ohtake S, et al. Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Eur J Haematol*. 2016;97(3):278-287.
6. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013;98(5):814-822.
7. Kanda J, Atsuta Y, Wake A, et al. Impact of the direction of HLA mismatch on transplantation outcomes in single unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):247-254.
8. Kanda J, Brazauskas R, Hu ZH, et al. GVHD after HLA-matched sibling BMT or PBSCT: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016.
9. Kanda J, Morishima Y, Terakura S, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*. 2017;31(3):663-668.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kanda Junya, Hayashi Hiromi, Ruggeri Annalisa, Kimura Fumihiko, Volt Fernanda, Takahashi Satoshi, et al.	4. 巻 34
2. 論文標題 Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 128 ~ 137
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-019-0534-5	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 該当する

1. 著者名 Kanda Junya, on behalf of the JSHCT GVHD Working Group, Umeda Katsutsugu, Kato Koji, Murata Makoto, Sugita Junichi, Adachi Souichi, Koh Katsuyoshi, Noguchi Maiko, Goto Hiroaki, Yoshida Nao, Sato Maho, Koga Yuhki, Hori Tsukasa, Cho Yuko, Ogawa Atsushi, Inoue Masami, Hashii Yoshiko, Atsuta Yoshiko, Teshima Takanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of graft-versus-host disease on outcomes after pediatric single cord blood transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41409-020-0853-1	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 -

1. 著者名 Kanda Junya, Kawase Takakazu, Tanaka Hidenori, Kojima Hiroto, Morishima Yasuo, Uchida Naoyuki, Nagafuji Koji, Matsuhashi Yoshiko, Ohta Takanori, Onizuka Makoto, Sakura Toru, Takahashi Satoshi, Miyakoshi Shigesaburo, Kobayashi Hikaru, Eto Tetsuya, Tanaka Junji, Ichinohe Tatsuo, Atsuta Yoshiko, Morishima Satoko	4. 巻 26
2. 論文標題 Effects of Haplotype Matching on Outcomes after Adult Single-Cord Blood Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 509 ~ 518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbmt.2019.09.035	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10件（うち招待講演 3件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Junya Kanda
2. 発表標題 Impact of HLA and Haplotype Matching on Outcomes after Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation
3. 学会等名 CORD BLOOD CONNECT（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諫田 淳也
2. 発表標題 臍帯血移植におけるHLAハプロタイプ適合の意義
3. 学会等名 第17回日本組織適合性学会近畿地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junya Kanda, Takakazu Kawase, Hidenori Tanaka, Naoyuki Uchida, Koji Nagafuji, Yoshiko Matsuhashi, Yuju Ono, Makoto Onizuka, Junji Tanaka, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta
2. 発表標題 ハプロタイプ適合度が単一臍帯血移植後の成績に与える影響：JSHCT HLA WG研究
3. 学会等名 第41回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junya Kanda, Takakazu Kawase, Hidenori Tanaka, Naoyuki Uchida, Koji Nagafuji, Yoshiko Matsuhashi, Yuju Ono, Makoto Onizuka, Junji Tanaka, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta
2. 発表標題 Effect of haplotype on outcomes after adult single cord blood transplantation
3. 学会等名 第45回欧州骨髄移植学会議（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junya Kanda, Takakazu Kawase, Hidenori Tanaka, Naoyuki Uchida, Koji Nagafuji, Yoshiko Matsuhashi, Yuju Ono, Makoto Onizuka, Junji Tanaka, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta
2. 発表標題 ハプロタイプが単一臍帯血移植後の成績に与える影響：JSHCT HLA WG研究
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	Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Labopin M, Kako S, Tozatto-Maio K, Yano S, Sanz G, Uchida N, Van Lint M, Kato S, Mohty M, Milpied N, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E.
2. 発表標題	Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study.
3. 学会等名	第44回欧州骨髄移植学会議 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Labopin M, Kako S, Tozatto-Maio K, Yano S, Sanz G, Uchida N, Van Lint M, Kato S, Mohty M, Milpied N, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E.
2. 発表標題	欧州と日本における成人単一臍帯血移植における予後予測因子: Eurocord/EBMTとJSHCT/JDCHCTの国際共同研究.
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会.
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	諫田 淳也
2. 発表標題	国際的視点から考える臍帯血移植成績の現状と未来
3. 学会等名	第43回日本造血細胞移植学会総会 (招待講演)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Kako S, Tozatto-Maio K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E.
2. 発表標題	Impact of GVHD on outcomes after adult single CBT in European and Japanese populations
3. 学会等名	第43回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Kako S, Tozatto-Maio K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E.
2. 発表標題 The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study
3. 学会等名 第47回欧州骨髄移植学会議（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>プレスリリース 成人単一臍帯血移植における予後予測因子を解明 - 初の日欧国際共同研究 - <a href="http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190600_2.html">http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190600_2.html</a></p>
--

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		
フランス	ユーロコード		