

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16965

研究課題名(和文)造血細胞移植の腸管免疫をToll様受容体で紐解く

研究課題名(英文) Crosstalk between gut immunity after hematopoietic stem cell transplantation stem cell transplantation and TLR

研究代表者

内野 かおり (UCHINO, KAORI)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：70714872

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)：TLR関連分子であるUNC93B1の遺伝子多型が初めて造血細胞移植後転帰に関わることを明らかに論文発表した。移植患者の糞便から腸内細菌叢の多様性を解析し、移植前後で多様性がどの程度変化するかを解析したが、移植前後で有意な差は認められなかった。予想よりも糞便採取に同意が得られた患者数が少なく解析検体数が少ないことが原因と考えられ、今後も検体収集を継続し解析していきたいと考える。今後は収集した検体からTLRファミリー遺伝子多型を更に調べ、糞便採取から得られた腸内細菌叢のメタゲノム解析結果との関連や、生着・移植片対宿主病・感染症・再発・進行・生存を含む臨床データと関連を比較・検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Unc 93 homolog B1 (Unc93B1)はTLR7とTLR9を核酸認識の場に運搬し、免疫応答バランスに影響する重要なタンパク質であるが、このUNC93B1が造血細胞移植後転帰に関わることを今回初めて証明した。TLR関連遺伝子がTLRの免疫応答バランスに影響している可能性があり、同種移植に適切な免疫応答バランスがそれぞれのTLRごとに存在していると考えられた。TLR関連遺伝子多型の機能や免疫構築における役割が解明できれば、ドナー選定、予後予測、合併症予防に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：UNC93B1 is a key regulator of TLRs. We investigated the influence of the UNC93B1 single-nucleotide polymorphism (SNP) rs308328 (T>C) on transplant outcomes in a cohort of 237 patients undergoing unrelated HLA-matched bone marrow transplantation (BMT) for hematologic malignancies. The donor UNC93B1 C/C genotype was associated with a better 3-year overall survival than the donor UNC93B1 C/T or T/T genotype. An analysis of the UNC93B1 rs308328 genotype may therefore be useful for selecting the donor, estimating the prognosis, and creating therapeutic strategies after allogeneic SCT. We also analyzed the variety of guts microbiome with stool of BMT patients. However, there were no significant differences between before and after BMT. One of the reasons why we couldn't get the significant difference is that the number of patients who agreed this research was fewer than expected. We continue to collect the samples and analysis of guts microbiome of the BMT patients.

研究分野：造血細胞移植

キーワード：TLR 造血細胞移植 UNC93B1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

同種造血細胞移植後長期生存出来る患者は半数にとどまる。移植前治療やドナー選択、感染対策は進歩しているが、移植成績の改善は停滞している。Toll様受容体 (TLR) は、細菌をパターン認識する自然免疫の門番である。腸管で血液・非血液細胞を問わず TLR が高発現するのは理に適っており、実際腸管免疫に重要な役割を果たしている。研究代表者は最近、TLR と関連遺伝子に複数の機能性遺伝子多型があり、ホスト・ドナー両者の多型が移植の成否に決定的な影響をもたらすことを明らかにした。腸内細菌叢の内容や多様性が移植転帰に影響すると報告されているが、その機序は不明である。そこで、同種移植患者の腸管において、ホストの腸管上皮細胞・抗原提示細胞やドナーの白血球が、TLR を介して腸内細菌叢と相互作用し、感染免疫や移植片対宿主病、同種免疫効果に影響を及ぼしていると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は同種移植における腸管上皮細胞・粘膜下層の血液細胞と腸内細菌叢との相互作用を調べ、TLR の機能的役割を明らかにすること。

3. 研究の方法

同種移植患者を対象に、前方視的臨床試験実施計画書を作成し、施設内倫理委員会へ申請する。倫理委員会の審査・承認ののち、文書による説明・同意が得られた患者およびドナーから、試料・臨床データを採取・管理する。腸管移植片対宿主病や腸管感染症など大腸内視鏡下生検の適応となった場合、生検試料の余剰分を用いる。TLR や炎症性サイトカイン、白血球抗原、上皮性抗原などの多寡・分布を、組織化学的に調べる。ドナー・ホストの機能的 TLR 遺伝子多型解析、糞便採取による腸内細菌叢のメタゲノム解析 (移植前、移植後) を行い、生着・移植片対宿主病・感染症・再発・進行・生存を含む臨床データと比較・検討する。

4. 研究成果

HLA 一致非血縁者間骨髄移植を受けた、前移植歴の無い血液がん患者・ドナー (237 ペア) の *Unc93B1 rs308328* 遺伝子多型を解析、骨髄移植転帰との関連を検証した結果、ドナー *Unc93B1 rs308328* C/C 遺伝子型の3年生存率は、単変量・多変量解析ともに有意に改善した (図1、表1)。 *Unc93B1 rs308328* C>T 遺伝子多型が、非血縁者間同種骨髄移植後転帰と有意に関連することが示された。

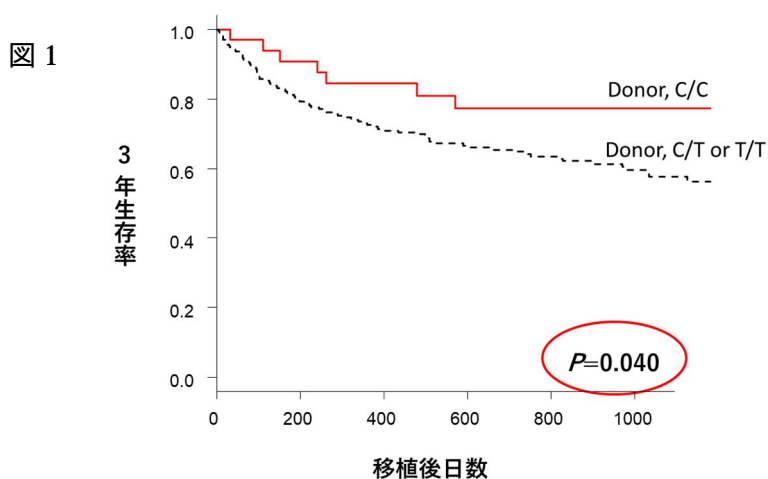


表1

Variable	OS			PFS		
	Adjusted HR	95%CI	P	Adjusted HR	95%CI	P
Donor <i>UNC93B1 rs308328</i> genotype, C/C vs. C/T or T/T	0.37	0.16-0.88	0.025	0.44	0.20-1.0	0.047
Recipient <i>UNC93B1 rs308328</i> genotype, C/C vs. C/T or T/T	1.5	0.80-2.8	0.21	1.6	0.88-3.0	0.12
ABO Major mismatch	0.91	0.50-1.6	0.75	0.98	0.56-1.7	0.94
ABO Minor mismatch	0.81	0.42-1.6	0.53	0.80	0.42-1.5	0.49
ABO Bidirectional	0.70	0.25-2.0	0.51	0.63	0.21-1.9	0.42
Recipient age	1.0	1.0-1.0	0.0074	1.0	1.0-1.0	0.0054
Donor Age	1.0	0.96-1.0	0.85	1.0	0.97-1.0	0.93
TNC	0.94	0.73-1.2	0.66	0.89	0.70-1.1	0.37
Pretransplantation CMV serostatus						
CMV-positive recipient	1.0	0.55-2.0	0.89	1.3	0.67-2.6	0.42
Missing	1.8	0.63-5.4	0.26	2.2	0.79-6.4	0.13
Disease stage Standard risk/High risk	2.7	1.6-4.8	0.00047	3.0	1.7-5.2	0.000077
Myeloid malignancies	1.4	0.79-2.5	0.25	1.5	0.84-2.6	0.17
Conditioning regimen, MAC vs. RIC	0.86	0.49-1.5	0.60	0.91	0.53-1.6	0.75
PS2-4	2.4	0.98-5.7	0.055	2.1	0.85-5.2	0.11
Year of HSCT	1.3	0.69-2.3	0.45	1.5	0.88-2.7	0.13
Recipient/Donor sex match						
Female/Male	0.79	0.46-1.4	0.41	0.86	0.50-1.5	0.57
Male/Female	1.5	0.84-2.7	0.17	1.6	0.92-2.9	0.095

また1名の造血細胞移植患者の便を移植前・移植後1週間・移植後2週間・移植後3週間・移植後4週間の計5回採取し、腸内細菌叢の多様性をChao1 IndexとShannon Indexを使用して評価した。その結果、移植後3週間後に多様性が減少したが、有意差は認められなかった(図2, 図3)。

図 2

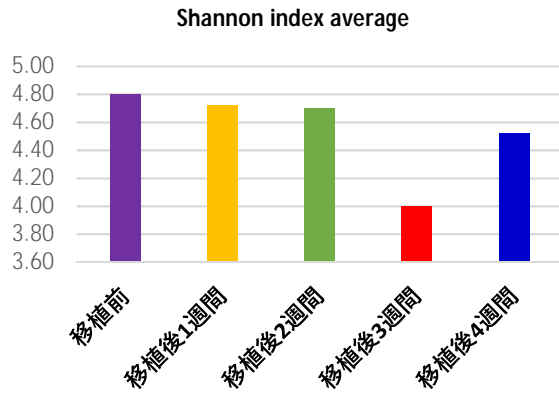
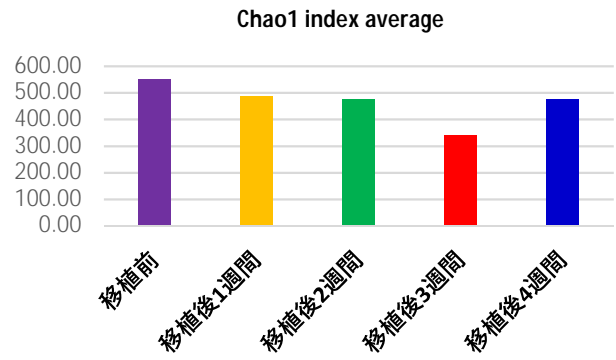


図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 1件）

1. 著者名 Uchino K, Vu Quang L, Mizuno S, Horio T, Yamamoto H, Hanamura I, Kodera Y, Luis Espinoza J, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Doki N, Miyamura K, Mori T, Morishita E, Nakao S, Takami A	4. 巻 24
2. 論文標題 Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes and Immunity	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41435-021-00122-y	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 Kaori Uchino, Shohei Mizuno, Tomohiro Horio, Motonori Mizutani, Ichiro Hanamura, Lam Vu Quang, Yoshihisa Kodera, J. Luis Espinoza, Makoto Onizuka, Koichi Kashiwase, Yasuo Morishima, Takahiro Fukuda, Noriko Doki, Koichi Miyamura, Takehiko Mori, Eriko Morishita, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami	4. 巻 2
2. 論文標題 DONOR UNC-93 HOMOLOG B1 GENETIC VARIATION PREDICTS SURVIVAL OUTCOMES AFTER UNRELATED BONE MARROW TRANSPLANTATION: PF756	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HemaSphere	6. 最初と最後の頁 332
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 1件）

1. 発表者名 Kaori Uchino, Shohei Mizuno, Tomohiro Horio, Motonori Mizutani, Ichiro Hanamura, Lam Vu Quang, Yoshihisa Kodera, J. Luis Espinoza, Makoto Onizuka, Koichi Kashiwase, Yasuo Morishima, Takahiro Fukuda, Noriko Doki, Koichi Miyamura, Takehiko Mori, Eriko Morishita, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami
2. 発表標題 Donor UNC-93 homolog B1 genetic variation predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation
3. 学会等名 24th Congress of European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内野かおり、水野昌平、堀尾知弘、水谷元紀、中村文乃、高杉壮一、花村一郎、Lam Vu Quang、小寺良尚、J. Luis Espinoza、鬼塚真仁、柏瀬貢一、森島泰雄、福田 隆浩、土岐典子、宮村耕一、森毅彦、森下英理子、中尾眞二、高見昭良
2. 発表標題 造血細胞移植におけるTLR関連遺伝子多型の重要性
3. 学会等名 第28回日本組織適合性学会
4. 発表年 2019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
---------	---------