

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08408

研究課題名(和文) HLA半合致移植では、患者とドナーが共有しない方のHLA拘束性T細胞は存在するか

研究課題名(英文) Are T cells present restricted to the HLA not shared with patient and donor in HLA-mismatched transplantation??

研究代表者

池亀 和博 (Ikegame, Kazuhiro)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：20372609

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：HLA不適合移植後のドナーT細胞は、宿主とドナーの共有HLA、ドナー特異的HLA、宿主特異的HLAのいずれかに拘束性となる。本研究では40症例64サンプルを対象に、HLA-A*24およびA*02拘束性CMVテトラマーを用いて、そのHLA拘束性を調べた。移植後90日目以降では全例で共有HLA拘束性T細胞が存在した。宿主特異的HLA拘束性T細胞は検出されず、ドナー特異的HLA拘束性T細胞は90日目以降の患者の半数に検出された。移植別では、共有HLAおよびドナー特異的HLA拘束性T細胞は、HLA半合致移植で50%と57%、両ハプロ不適合移植で75%と67%、夫婦間移植で67%とNAが陽性であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

共有HLA拘束性T細胞の存在はHLA半合致移植後の宿主防御を説明し、ドナー特異的HLA拘束性T細胞の存在は、血球向性ウイルスに対する宿主防御を説明し、宿主特異的HLA拘束性T細胞の存在は、上皮向性ウイルスに対する宿主防御を説明する。本研究ではHLA半合致の条件を越えた移植においても、共有HLAおよびドナー特異的HLA拘束性T細胞の存在は確認されたが、宿主特異的HLA拘束性T細胞は検出されなかった。にもかかわらず、HLAがすべて異なるドナーから移植した一例では、上皮向性ウイルスであるCOVID19が治癒した経験がある。現在、これらの結果をまとめた論文を投稿し、リバイス中である。

研究成果の概要(英文)：After HLA-mismatched transplantation, donor T cells are restricted to either shared HLA, donor-specific HLA, or host-specific HLA. In this study, we examined HLA restriction using HLA-A24 and A02-restricted CMV tetramers in 64 samples from 40 cases. Beyond 90 days post-transplantation, all cases showed the presence of shared HLA-restricted T cells. Host-specific HLA-restricted T cells were not detected, while donor-specific HLA-restricted T cells were found in half of the patients after 90 days. Based on transplant types, shared HLA and donor-specific HLA-restricted T cells tested positive in 50% and 57% of HLA-haploidentical transplants, 75% and 67% of 2-haplotype-mismatched transplants, and 67% and not applicable in spousal transplants, respectively.

研究分野：造血細胞移植

キーワード：HLA不適合移植 HLA拘束性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

HLA 不適合造血幹細胞移植後のドナー由来 T 細胞は、3 つの HLA ハプロタイプ、すなわち、患者とドナーが共有するもの(共有 HLA)、ドナーだけが持つもの(ドナー特異的 HLA)、患者だけが持つもの(宿主特異的 HLA)のいずれかに拘束性となる。本研究では宿主特異的 HLA を含め、それぞれの HLA 拘束性 T 細胞の存在を調べた。特に宿主特異的 HLA 拘束性 T 細胞の存在は「ドナー T 細胞が自分の発現する HLA に関わらず、移植後に患者胸腺で提示された HLA 拘束性になる」、言い換えれば「患者胸腺は他人の T 細胞も“教育”している」という、ヒトで初めての証拠となるため、検出できることが期待された。

2. 研究の目的

HLA 不適合移植後のドナー由来 T 細胞は、理論的に考えれば、共有 HLA、ドナー特異的 HLA、宿主特異的 HLA のいずれかに拘束性になるはずであるから、純粋に科学的興味として、その存在を知りたいと考える。加えて、共有 HLA 拘束性 T 細胞の存在は、HLA 半合致移植後の宿主防御を説明し、ドナー特異的 HLA 拘束性 T 細胞の存在は、血球向性ウイルスに対する宿主防御を説明し(移植後の血球はドナー由来であるから、血球向性ウイルスが感染すれば、そのウイルス抗原はドナー HLA によって提示される)宿主特異的 HLA 拘束性 T 細胞の存在は、上皮向性ウイルスに対する宿主防御を説明する(移植後も上皮系細胞は宿主由来であるから、上皮向性ウイルスが感染すれば、そのウイルス抗原は宿主 HLA によって提示される)。ゆえにこれらの T 細胞の存在は、HLA 不適合造血細胞移植の免疫再構築の rationale を与える。

3. 研究の方法

HLA-A24 または HLA-A2 を有する患者またはドナーの 40 症例 64 サンプルを対象に、HLA-A*24:02 および A*02:01 拘束性 CMV テトラマーを用いて、個々の HLA 拘束性 T 細胞を検出した。

4. 研究成果

移植後 90 日目では半数以上、900 日目以降では全例で共有 HLA 拘束性 T 細胞の存在が認められた。宿主特異的 HLA 制限 T 細胞はどの患者にも検出されず、ドナー特異的 HLA 制限 T 細胞は 90 日目以降の患者の半数に検出された (Fig.1)。移植タイプの比較では、共有 HLA 拘束性 T 細胞は HLA 半合致移植で 50%、両ハプロ不適合移植で 75%、夫婦間移植で 67% が陽性であった。ドナー特異的 HLA 拘束性 T 細胞は、ハプロ移植で 57%、両ハプロ不適合移植で 67% が陽性であった(夫婦間移植ではテトラマー検査に適切な HLA 組み合わせがなかった)。これに対し、宿主固有 HLA 拘束性 T 細胞はいずれのサンプルでも検出されなかった (Fig.2)。この研究では宿主特異的 HLA 拘束性 T 細胞が検出されなかったため、上皮向性ウイルスに対する宿主防御については説明し得ない。にもかかわらず、HLA がすべて異なるドナーから移植した一例では、上皮向性ウイルスである COVID19 が治癒した経験があり、これを症例提示した (Fig.3)。現在、論文を投稿し、リバイス中である。

Fig.1

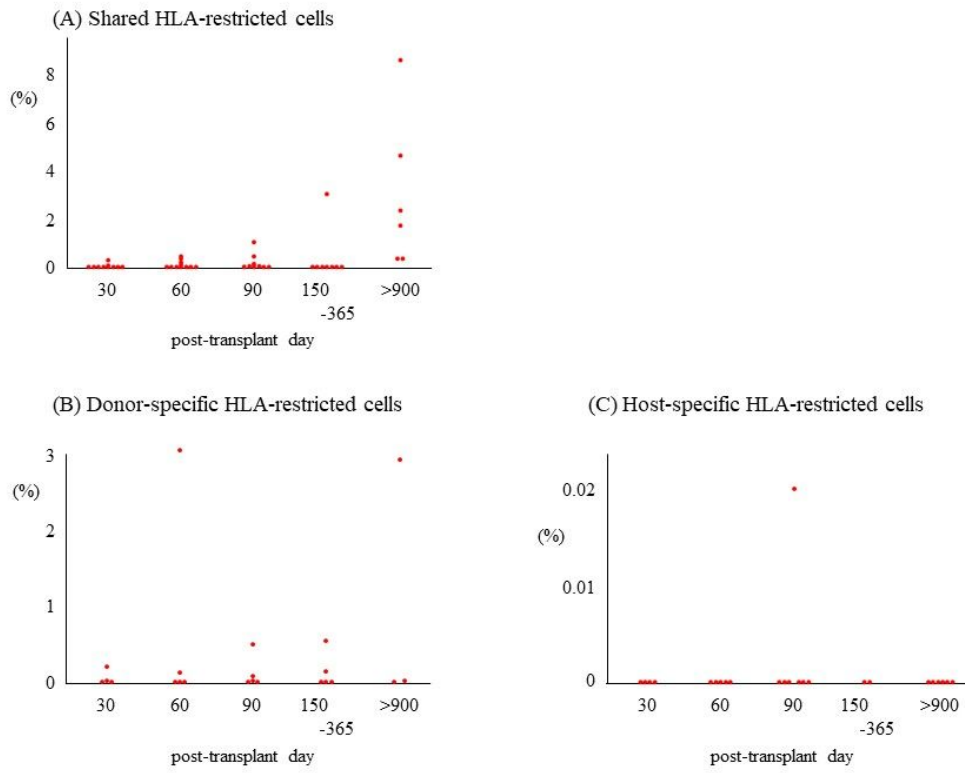


Fig.2

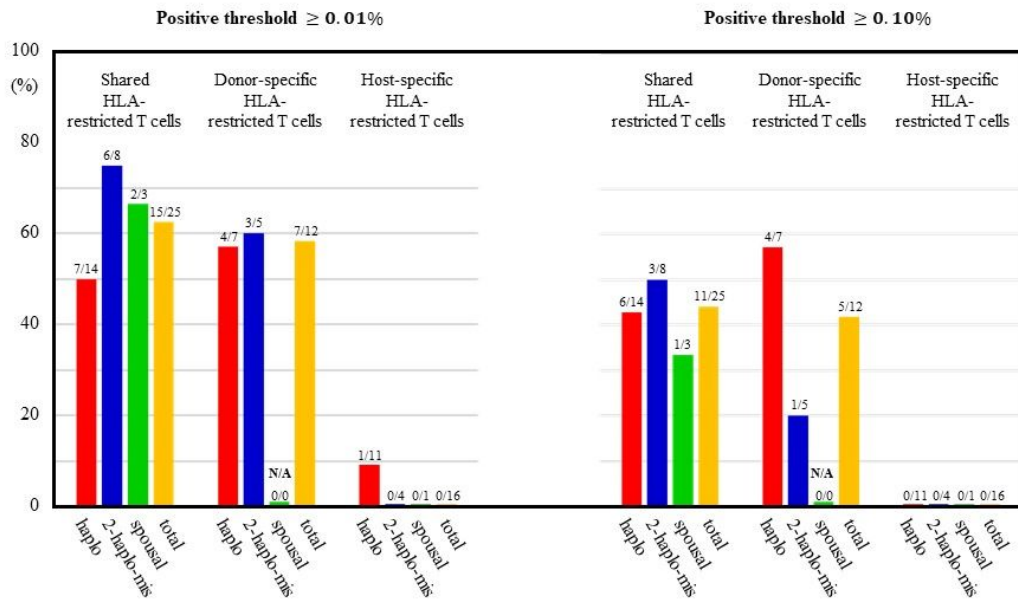
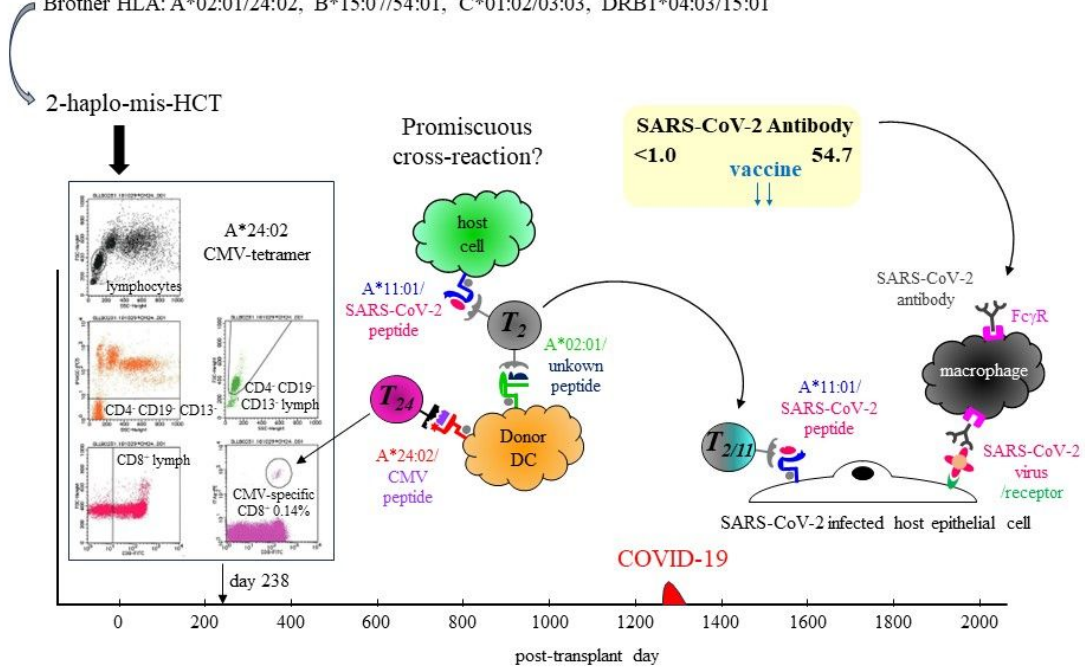


Fig.3

19yo AML t(8;21), FLT3-ITD mutation (+)

Patient HLA: A*11:01/33:03, B*40:01/44:03, C*07:02/14:03, DRB1*09:01/13:02

Brother HLA: A*02:01/24:02, B*15:07/54:01, C*01:02/03:03, DRB1*04:03/15:01



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	藤原 弘 (Fujiwara Hiroshi) (20398291)	三重大学・医学系研究科・産学官連携講座教授 (14101)	
研究分担者	福永 景子 (Fukunaga Keiko) (60649185)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	

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