

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860846

研究課題名(和文) 乳児ALLにおけるKIR不一致ドナーを用いた造血幹細胞移植の意義についての検討

研究課題名(英文) Significance of KIR Ligand Mismatched Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Infants

研究代表者

富澤 大輔 (Tomizawa, Daisuke)

独立行政法人国立生育医療研究センター・小児がんセンター・医長

研究者番号：50401336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：乳児期に発症する急性リンパ性白血病(乳児ALL)は予後不良であり、NK細胞抑制性レセプター(KIR)リガンド不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植の意義を検討した。23例でKIRリガンド不一致の有無についてのデータが得られ、5例が不一致、18例が一致していた。5年全生存率は不一致群で100%、一致群で58.3%、5年無イベント生存率が不一致群で80.0%、一致群で44.4%であった。なお、移植片対宿主病については急性型、慢性型、いずれも両群で発症頻度に差はなかった。症例数が少ないために有意差は得られていないものの、乳児ALLにおいてKIRリガンド不一致移植の有用性を示唆する結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Because outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and MLL gene rearrangement is dismal, we conducted a retrospective analysis evaluating significance of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with killer immunoglobulin-like receptor (KIR)-ligand mismatched donor. Of the 23 patients whose data were available, five were transplanted from KIR-mismatched donor and 18 from matched donor. Survival and event-free survival of mismatched cases were 100% and 80.0%, respectively, while those of matched cases were 8.3% and 44.4%, although statistically not significant. Incidence of both acute and chronic GVHD was equal. Our results indicate the effectiveness of KIR-ligand mismatched HSCT for infant ALL and warrant further evaluation.

研究分野：小児血液・腫瘍学

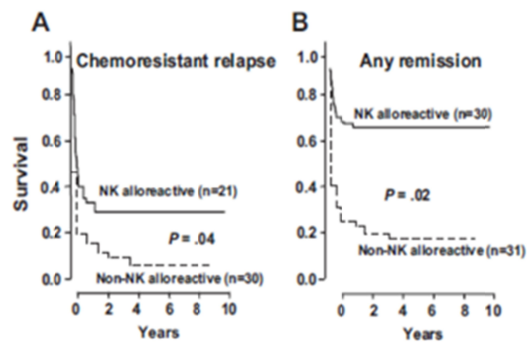
キーワード：乳児 急性リンパ性白血病 MLL 同種造血幹細胞移植 KIR

### 1. 研究開始当初の背景

急性リンパ性白血病 (ALL) は、小児期に発症する悪性疾患としては最多の病型であり、化学療法等の治療の進歩により、現在では 80%以上の患者が長期生存に至る。一方、生後 12 か月未満の乳児期に発症する ALL (乳児 ALL) は、小児 ALL の約 5% を占め、本邦の新規診断症例は年間 20~25 例と推定されている。乳児 ALL は、他の小児期に発症する ALL と比較して白血球増多や著明な肝脾腫、中枢神経系浸潤を伴うなど、特異な臨床像を示す。乳児 ALL の 70~80% には、染色体 11q23 領域に存在する *MLL* 遺伝子の再構成が認められ、CD10 表面抗原陰性の pro-B 細胞形質を示すことが多い。化学療法や同種造血幹細胞移植を用いた強力な治療が行われているにも関わらず早期に再発することが多く、その長期生存率は 40~50% にとどまり、小児の ALL の中で最も予後不良な病型の 1 つであり、有効な治療法の確立が求められている。

近年、白血病に対する同種造血幹細胞移植において、ドナーNK 細胞を介した同種免疫反応による抗白血病効果が注目されている。NK 細胞に発現する受容体 (NK 細胞抑制性レセプター:KIR) は HLA クラス I 分子と結合して抑制性シグナルを伝達し、殺細胞効果を発揮できないように、つまり自己の細胞へのトランスを獲得しているが、結合性のない HLA クラス I 分子を発現しているかまったく発現していない同種細胞に対しては殺細胞性を示す。免疫グロブリン類似の構造を有する HLA-C 関連 KIR を発現している細胞群は HLA-C ローカスへの結合特性を有し、レセプターの発現率が高い。これらは更に 2 群に分かれ、Cw グループ 1 特異的 KIR (Cw2, 4, 5, 6) あるいは Cw グループ 2 特異的 KIR (Cw1, 3, 7, 8) のどちらかが存在する。例えば、ドナーがグループ 1 と 2 の両方あるいはグループ 2 のみの HLA-C を持っていて、患者 (レシピエント) がグループ 1 のみの HLA-C のみを持つ場合、ドナーNK 細胞は残存白血病細胞を含めた患者由来細胞による抑制を受けずに、同種免疫反応を起こす。これまで同種造血幹細胞移植における抗白血病効果は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の役割が主体と考えられていたが、CTL による同種免疫反応は同時に重篤な移植片対宿主病 (GVHD) も起こしうることから、諸刃の刃であった。しかし、急性骨髄性白血病 (AML) を対象とした同種造血幹細胞移植の後方視的解析において、KIR リガンド不一致ドナーを選択することで有意に移植後再発が減少し、生存率が改善すると同時に、有害事象である GVHD は少ないことが、相次いで報告されている (Ruggeri L et al. Blood,

2007;110(1):433-40、Willemze et al. Leukemia, 2009;23:492-500)。



一方、AML とは異なり、ALL に対する KIR リガンド不一致移植の有効性については証明されていない。しかし、*MLL* 遺伝子再構成を有する乳児 ALL は、細胞表面にリンパ系抗原のみならず、CD13 や CD33 など骨髄系抗原の共発現を示すなど、AML に近い性質を持つ。実際に、小児造血器腫瘍を対象とした本邦の臨床試験グループである、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) で実施された *MLL* 遺伝子再構成陽性乳児 ALL を対象とした *MLL03* 臨床試験に登録された 63 症例中 HLA-C ローカスの情報のある 23 例を対象とした解析の結果、解析症例数が少なく統計学的有意差は認めなかったものの、KIR 一致移植群 18 例の生存率が 58.3% だったのに対し、KIR 不一致群 5 例は全例生存と、KIR 不一致移植の有効性を示唆する結果であった (宮村ら、日本小児血液・がん学会学術集会 2012 年)。

### 2. 研究の目的

生後 12 か月未満の乳児期に発症した急性リンパ性白血病 (乳児 ALL) について、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) *MLL03* 臨床試験に登録された 63 例を対象に、造血幹細胞移植ドナーおよびレシピエントの HLA-C ローカスについて調べ、かつデータベースより提供を受けた臨床情報を利用して、乳児 ALL における NK 細胞抑制性レセプター (KIR) リガンド不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植の意義について明らかにする。

### 3. 研究の方法

対象: JPLSG *MLL03* 臨床試験に登録された 63 例の *MLL* 遺伝子再構成陽性乳児 ALL 患者

(1) JPLSG *MLL03* 試験のデータベースを保管している OSCR データセンターに対し、登録症例 63 例について、以下の情報について提供を申請、入手する。

患者情報: 性別、生年月日、治療実施施設名および現在通院中の施設名

臨床情報：診断年月日、中枢神経浸潤の有無、その他髄外浸潤の有無（有る場合にはその部位）、診断時末梢血検査所見（ヘモグロビン値、血小板数、白血球数、芽球比率）、診断時骨髄所見（芽球比率、ドライアップの有無、生検実施の有無、骨髄線維化の有無）、診断時の表面マーカー解析結果、診断時の染色体検査結果（G-band/FISH/RT-PCR）

治療情報：治療の有無、初回寛解導入療法開始年月日、完全寛解の有無と寛解確認年月日、同種造血幹細胞移植（実施の有無、実施年月日、病期、移植時の骨髄芽球比率、ドナーの種類、HLA、前処置の内容、全身放射線照射[TBI]の有無および照射線量、移植片処理の有無、急性GVHDの有無およびグレード、慢性GVHDの有無）

追跡情報：再発（有無、第1再発の年月日、再発部位）、二次がん（有無、二次がんのタイプ、発生日月日）、最終追跡（年月日、生存/寛解の有無、死亡の場合には死亡年月日および死因）

(2) HLA-C ローカスの情報が無い40症例については、以下の2種類の細胞を各々収集する。

患者本人由来の細胞（頬粘膜スワブ）

移植ドナー由来の細胞（移植生着後の末梢血血液検体）

すでに死亡している、あるいは追跡不能となっている症例については、HLA-C ローカスを調べることができないため、欠損データとして扱う。

(3) (2)で採取した細胞検体を用いて HLA-C ローカスの解析を行う

(4) (1)～(3)で得られたデータを元に、KIR 不一致移植群と KIR 一致移植群の2群に分けて、患者背景因子の違い、移植後治療成績（無イベント生存率、全生存率、再発率、無再発生存率、GVHD 発症率）について解析を行い、比較検討する。乳児 ALL における NK 細胞抑制性レセプター（KIR）リガンド不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植の意義について検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 63 例中 23 例において KIR リガンド不一致の有無についてのデータが得られ、5 例が不一致、18 例が一致していた。

(2) 診断時平均月齢は不意群で  $4.94 \pm 3.70$  か月(0-11 か月)、一致群で  $3.00 \pm 2.94$  か月(0-6 か月)、性差はなく、MLL-AF4 異常不意群で 40%、一致群で 50%と差はなかった。一方で、中枢神経系浸潤は不意群でなかったのに対して、一致群では 3/18(16.7%)に認めた。

(3) 5 年全生存率は不意群で 100%、一致群で 58.3% (95% CI, 31.3 - 77.8%) (P=0.10)、5 年無イベント生存率が不意群で 80.0% (95% CI, 20.3 - 96.9%)、一致群で 44.4% (95% CI, 21.5 - 96.9%) (P=0.18)であった(図1および図2を参照)。なお、移植片対宿主病については急性型、慢性型、いずれも両群で発症頻度に差はなかった。症例数が少ないために有意差は得られていないものの、乳児 ALL において KIR リガンド不一致移植の有用性を示唆する結果が得られた。本研究成果について、現在論文作成を終えて、投稿中である。

図 1. KIR 不一致移植と一致移植との EFS の比較

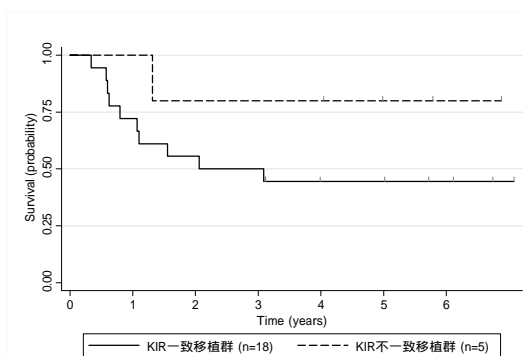
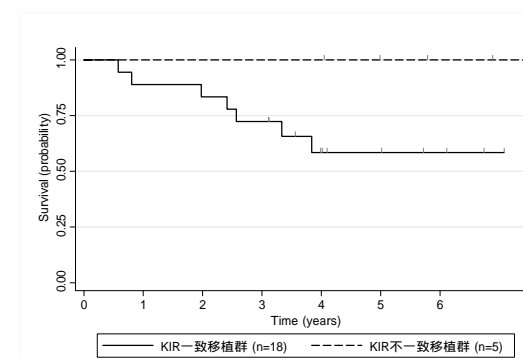


図 2. KIR 不一致移植と一致移植との OS の比較



#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

(1) Tomizawa D. Role of hematopoietic stem cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia: Japanese experience. Symposium 7 Infantile leukemia -The first national study in pediatric hematology in Japan and international collaboration- 第 56 回日本小児血

液・がん学会学術集会, 2014年11月29日, 岡山

- (2) Miyamura T, Hirayama M, Sugita K, Watanabe T, Ishii E, Koh K, Kato K, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Tomizawa D. Effect of KIR Ligand Mismatched SCT for Infantile ALL with *MLL* gene Rearrangement: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 9<sup>th</sup> Biennial Childhood Leukemia Symposium, Prague, Czech Republic, April 28-29, 2014

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

特記すべきことなし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富澤 大輔 (TOMIZAWA, Daisuke)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児がんセンター・血液腫瘍科・医長  
研究者番号: 50401336

### (2) 連携研究者

宮村 能子 (MIYAMURA, Takako)

大阪大学大学院・医学系研究科・小児科・助教  
研究者番号: 20379796