

厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」班
平成21年度第2回 合同班会議（平成22年1月30日、東京）

HLA-C と臍帯血移植の成績

甲斐俊朗（兵庫医科大学輸血部）、荒木延夫（兵庫県赤十字血液センター）、
原 宏（樹徳会上ヶ原病院）

目的；HLA-C 適合性、KIR リガンド(KIR-L)適合性と臍帯血移植成績に関する報告は少ない。KIR-L が GVH 方向に不適合のドナーからの移植が KIR-L 適合ドナーからの移植に比べ生存率、非再発生存率が有意に高く再発率が低いとの報告がある一方、骨髄非破壊的前処置(RIC)による移植では KIR-L 不適合移植の方が生存率が低く、骨髄破壊的移植(MAC)では KIR-L の適合・不適合は生存率に影響を及ぼさないとの報告がある。今回、我々は、兵庫さい帯血バンクから提供した移植例について HLA-C 適合性、KIR リガンド(KIR-L)適合性と移植成績について解析した。

対象；1997.9 から 2009.8 までに移植を行った初回臍帯血移植 378 例(AML;152, ALL;108,CML;35, MDS;83)で、複数臍帯血移植、骨髄内臍帯血移植例は除いた。年齢の中央値は 38 歳(5ヶ月-72 歳)、16 歳未満の小児 87 例、成人 291 例、体重の中央値は 52kg(4.4-82kg)、前処置は MAC 245 例および RIC 132 例、移植病期は standard risk 群 151、中間群 53, high risk 群 174 例である。移植細胞数(凍結時)は、NCC が $2.61 \times 10^7/\text{kg}$ (1.41-26.3), CD34+細胞 $0.94 \times 10^5/\text{kg}$ (0.16 - 38.31) であった。

結果；GVH 方向の KIR-L (HLA-C1 グループまたは C2 グループ、 Bw4, A3,11) 不適合移植例は、HLA-C1/C2 が 37 例(10%)、Bw4 が 26 例(7%)、A3,11 が 12 例(3%)、いずれかの KIR-L 不適合例が 57 例(16%)であった。生存率(OS)、無病生存率(DFS)、無イベント生存率(EFS)はそれぞれ KIR-L 不適合で 35%, 33%, 24%、適合例で 33%, 28%, 22%であり有意差はなかった。移植関連死亡 (TRM)、再発 (REL)、AGVHD (2度以上および3度以上)発症率についても両群で差を認めなかった。MAC および RIC 別に解析しても GVH 方向の KIR-L 不適合・適合と移植成績には有意差を認めなかった。移植病期リスク別に解析すると、両群間で OS, DFS,EFS に有意差を認めなかったが、good risk 群移植では KIR-L 不適合移植の生存率が低

い傾向にあった(OS, DFS, EFS それぞれ 47% vs 18%, 43% vs 20%, 31% vs 16%)。

HLA-C に関し、血清学的に HLA-A,B,DR 一致(0mm), 1 及び 2 抗原不一致(1mm および 2mm) の症例について HLA-C 適合の有無が生存に及ぼす影響について検討したところ(血清学的 0mm, 1mm, 2mm の EFS はそれぞれ 33%, 28%, 16%)、EFS は 0mm で(HLA-C 適合 vs 不適合; 44% vs 18%, $p=0.0181$)、1mm で 23% vs 30% (ns)、2mm で 37% vs 33% (ns)であり、A,B,DR 0mm 症例では HLA-C の不適合があると生存率は有意に低下していた。

結語; 今回の解析からは、KIR-L 不適合(GVH 方向)は移植成績に有意な影響を及ぼしてはいなかった。HLA-C に関しては血清学的に A,B,DR 1-2 抗原不一致移植例については C の適合性を考慮しなくても良いが、HLA-A,B,DR 一致臍帯血を選択する場合には HLA-C も一致しているものを選択する方が良いとの結果が得られた。臍帯血の選択に当たり KIR-L 適合性、HLA-C 適合性をどのように考えるかについては症例数を増やした更なる解析が必要である。

厚生労働省科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」第
平成21年度第2回会議

成人における臍帯血移植(骨髄破壊的前処置の標準化)に関する研究
東大医科研の方法による成人臍帯血移植の
多施設第II相臨床試験
(C-SHOT 0603試験)
— 進捗状況 —

<代表研究者および事務局>
東海大学医学部基礎診療学系再生医療科学 加藤 俊一

<研究分担者>
国立がんセンター中央病院 田野崎 隆二

<研究協力者>
東京大学医学部 高橋 聡
千葉大学医学部 井関 徹
日本医科大学 田近 賢二

【目的】
東京大学医学部附属病院の方法を用いて、同種造血幹細胞移植の適応となる成人造血器
悪性腫瘍患者に対する骨髄破壊的造血幹細胞移植の有効性と安全性を評価する。

【対象】
同種造血幹細胞移植の適応があり、HLA適合または1抗原不適合の血縁者ドナーが存在せ
ず、本研究の適応基準を満たす以下の20~54歳の造血器悪性腫瘍患者

1. 初回寛解期でないde novo急性骨髄性白血病リンパ性白血病、第2回目以降の寛解期
2. 予後不良な初回寛解期の急性白血病
3. 血癌
4. 慢性骨髄性白血病、第2回目以降の寛解期、および移行期
5. 骨髄異形成症候群(RAEB-I, RAEB-II)および輸血依存性が高いあるいは高リスク染色
体異常を有する RA)および骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄性白血病

登録

★登録後は研究調整医師と連絡を取り、原則として医科研の方法を再現するように努めて移植を施行する。

【臍帯血移植】 移植至適時期に遅滞なく移植

day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
EB	12.0g	1	1	1					
G-CSF	5 μg/kg								
Am-C	3 mg/m ²								
CPA	60 mg/kg								
臍帯血移植									
シクロスポリン	3 mg/kg 10時間6歳								
MTX									

★骨髄系造血器腫瘍に対しては、G-CSF 5 μg/kg/dayをシクロスポリン開始12時間前より持続投与、
終了は2日目2回目のシクロスポリンの投与終了時刻とする。

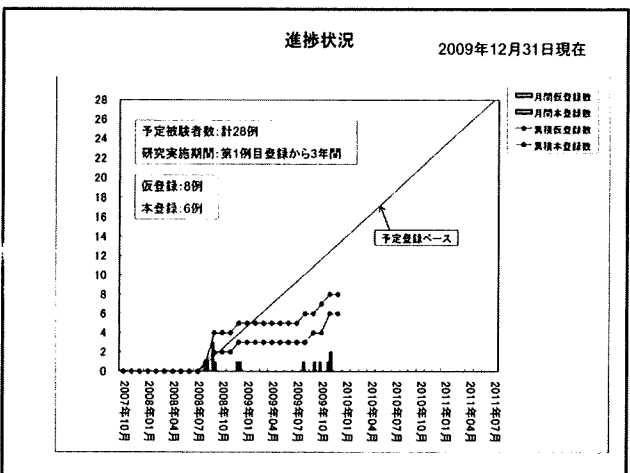
移植後100日 プロトコル治療終了
移植後1年 観察終了

IRB申請状況 2009年12月31日現在

IRB承認施設(17/21施設)	承認日
札幌北産病院	2007/10/22
大阪市立大学医学部附属病院	2007/10/25
久留米大学医学部	2007/11/05
国立がんセンター中央病院	2007/12/19
九州大学医学部	2008/01/07
名古屋市立大学病院	2008/01/09
日本医科大学附属病院	2008/01/23
秋田大学医学部	2008/02/07
北海道大学	2008/02/08
虎の門病院	2008/03/31
新潟大学医学部	2008/04/23
岡山大学病院	2008/05/08
東京慈恵会医科大学附属柏病院	2008/05/19
愛媛大学医学部附属病院	2008/06/23
京都大学医学部	2008/07/14
岩手医科大学附属病院	承認済
帝京大学医学部	承認済

本登録症例

登録番号	施設名	登録日	経過日数
0603-01	大阪市立大学医学部	2008年8月29日	482
0603-02	大阪市立大学医学部	2008年9月17日	464
0603-03	大阪市立大学医学部	2008年12月3日	388
0603-04	京都大学医学部	2009年9月7日	114
0603-05	日本医科大学	2009年11月2日	59
0603-06	東京慈恵医科大学柏病院	2009年11月30日	30



最新プロトコル(第1.2版)と変更内容

該当項目	変更後内容
対象患者	血清クレアチニン値、血清総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下。ただし、総ビリルビンが肝臓由来でないことが臨床的にほぼ確実である場合には登録可とする。この場合には、症例適格性委員の審査を必要とする。
対象患者	患者が抗HLA抗体陽性の場合、これと反応しない種類のHLA抗原の臍帯血ユニットであること。
抗HLA抗体検査	仮登録後に研究班で施行

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題：小児臍帯血移植におけるシクロスポリン至適使用法の検討（3時間点滴の TDM）

研究分担者 足立壮一 京都大学大学院医学研究科人間健康科学 教授

研究要旨

造血細胞移植において免疫抑制剤のシクロスポリンの標準的投与方法は未だ確立していない。しかし、ネオオーラル®（シクロスポリン内服薬）が導入されてからは、ネオオーラル®の薬物動態と効果およびシクロスポリンの薬理作用が検討され AUC₀₋₄、C₂ 値（内服 2 時間後の血中濃度）および C_{max} が効果に相関することが明らかになった。そこで、小児臍帯血移植でのシクロスポリン 3 時間点滴における C₃ 値を設定してシクロスポリンの体内薬物動態を検討する治療研究を開始した。

A. 研究目的

造血幹細胞移植においてシクロスポリン（CyA）の目標血中濃度、至適使用量および点滴方法等 CyA の使用方法は各施設の経験に基づき行なわれている。小児の移植においては、京都大学小児科からパイロット試験で、3 時間点滴法の有用性と点滴時の C₃ 値（CyA 投与後 3 時間の血中濃度）や内服時の C₂ 値の検討について報告がある。そこで、これまでの報告やパイロット試験などを参考にして、3 時間点滴における目標 C₃ 値を設定して CyA の体内薬物動態を多施設にて検討する。

B. 研究方法

小児臍帯血移植において GVHD 予防として、CyA 注射液（CyA-IV;サンディミュン®注射液）を 1.5mg/kg の 3 時間点滴で 1 日 2 回行ない、投与後 3 時間値（C₃ 値）を目標値として投与量を調節する。CyA の体内薬物動態を検討し、CyA の標準的投与方法を確立する。Day29以降に、1 日点滴量の 2 倍の経口剤ネオオーラル®（CyA-MEPC）1 日 2 回内服に切り替えて、同様の検討をする。また、同時に急性 GVHD 発症の有無について検討する。

用量調節

Day3 に血中濃度を測定し、用量調節を行う。血中濃度の目標値は、C₃ 値が、800ng/ml を下回らず、1500ng/ml を超えないようにする。トラフ値（C₀ 値）が、300ng/ml を上回った場合は、副作用が発現しない限り継続する。経口摂取が可能になった場合は、注射投与量の倍量の CyA-MEPC に変更し、血中濃度を測定する。

用量調節方法

C₃ 値を A ng/ml として、以下の計算式に基づいて調節する。

800ng/ml を下回った場合

$(900/A) \times (\text{現在の使用量}) = (\text{新たな使用量})$

1,500ng/ml を上回った場合

$(1,400/A) \times (\text{現在の使用量}) = (\text{新たな使用量})$

（評価項目）

以下の項目について検討する

主要評価項目：CyA の体内薬物動態の検討

副次的評価項目：移植後 50 日間の急性 GVHD の発生率、急性 GVHD および腎障害と CyA 血中濃度（C₃ 値、C₂ 値、C₀ 値）の関係、安全性（副作用）

(予定登録数と登録期間)

登録期間：2年

追跡期間：1年

研究期間：3年

(研究組織、参加施設と登録)

総括責任医師：

京都大学大学院医学研究科人間健康科学
足立壮一

研究事務局：

京都大学大学院医学研究科発達小児科学
松原 央

研究参加施設

当該研究に対する参加募集を行っており、
小児造血細胞移植を行なっている施設から以
下の6施設の参加表明があった。

- 京都大学医学部附属病院
- 福井大学医学部附属病院
- 神戸中央市民病院
- 京都桂病院
- 松下記念病院
- 京都市立病院

倫理面への配慮

本試験を施行するにあたり、京都大学の倫理
委員会の承認を得た。また各参加施設にも施
設内の倫理委員会の承認を得て実施している。
対象患者の個人情報とは特定されないように厳
格な配慮をし、その情報管理は厳密に取り扱
うものとした。

C. 研究結果

登録予定数は10例。研究開始1年6ヶ月
が経過し、2010年1月末時点で4例の登録が
あった。現在も登録受付を継続中である。

D. 考察

本研究を開始する以前に当科で検討した臍
帯血移植10例に対するCsAの3時間点滴静
注法では、以下の結果が得られている。

□C3値がAUC₀₋₁₂, AUC₀₋₆に強い相関を示し
た。□移植後早期は、用量を調節した後でも
目標C3値である800ng/ml以上に達しない例
が多かった。□急性GVHD (Grade II) の発
症を3例に認めたが、いずれも皮膚のみであ
った。□内服変更後も3時間点滴法と同様の
動態を示した。□CsAによる重篤な腎障害、脳
症などは認めなかった。

これらの結果を基に、多施設での安全かつ有
効な結果が得られるかの検討が必要である。

E. 結論

少数例の検討だが、シクロスポリン3時間
点滴静注法にて目標血中濃度に到達させるこ
とで、重篤なGVHD、腎毒性、神経毒性はお
こさず有効な結果が得られると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
予定あり
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ex vivo 増殖臍帯血T細胞輸注療法臨床試験

東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野、同・医学部附属病院・細胞治療センター

梶原道子、森尾友宏

臍帯血移植では輸注細胞数が限られていることに加えて、ドナーリンパ球輸注が行えないという問題点がある。移植に用いる臍帯血の5%程度を予め抗CD3抗体/IL-2で増幅しておけば、移植後一定の確立で発生する再発・混合キメラ・感染症などの際に用いることが可能である。

今までの検討からは臍帯血1mLから2週間程度で $1-2 \times 10^9$ 細胞以上のT細胞を増殖培養可能なことが判明している。2008年1月から2009年12月までの東京医科歯科大学細胞治療センターに対する臍帯血T細胞培養依頼は以下の通りであり、輸注したバッグに残る細胞からT細胞増殖をしているが、15例中13例でCD4T細胞を調製可能であった。

投与目的	疾患名	数	細胞調製	増殖
生着不全・感染症に備えて	重症複合型免疫不全症	5	○	○
	再生不良性貧血(2nd SCT)	1	依頼のみ	#
再発に備えて	急性骨髄性白血病	3	○	○
	急性リンパ性白血病	2	○	○
	濾胞性リンパ腫	1	○	X
	乳児白血病	1	○	○
再発	急性骨髄性白血病	3*	○	○
	成人T細胞性白血病	1	依頼のみ	#
	乳児白血病	1	○	○
生着不全・拒絶	急性骨髄性白血病	1	○	X
感染症(CMV/BKV)	慢性活動性EBV感染症	1	依頼のみ	#

本研究班では1年前に同治療法に関するアンケート調査を行うと共に、臨床試験とする場合の運用上の問題点(搬送など)を検討しつつ、東京医科歯科大学および神戸先端医療センターにおいて探索的臨床研究を進めてきた。今までの臨床研究ではCD4+CD8の投与を含め、grade III-IV GVHDは認めていないが、疾患群や年齢に偏りがあり、全T細胞での投与経験も少ない。今回は同治療法の安全性を検証するために、8名のプロトコル委員の下で、第I相臨床試験のプロトコル策定を開始した。

対象はハイリスク移植患者、移植後白血病再発患者、移植後混合キメラ臍帯血移植後患者で、主要評価項目は安全性、副次評価項目として急性GVHD、キメラ、白血病細胞の残存などとし、それぞれを評価する。

さい帯血バンクネットワークにおいて、HLA一致、あるいはHLA1,2抗原不一致(血清レベル)で、総投与細胞数として $2 \times 10^7/\text{kg}$ (患者体重)以上の臍帯血が見出される患者で、同意が得られた場合に事前登録を行い、臍帯血から輸注に必要なT細胞数が増幅され、生着が確認された際に、適格基準・除外基準に照らし、その後再発や混合キメラとなった時点で、本登録に移行する。適格性が確認された際には、凍結したT細胞を各施設が搬送し、急速融解の後に投与する。

臨床試験は用量増加試験とし、最大 $2 \times 10^7/\text{kg}$ のT細胞を投与する。提供臍帯血量、選択基準、除外基準、搬送の方法、臍帯血バンクネットワークでの審議など様々なポイントがあり、また最終的にどのような疾患群を対象として今後の研究を行うか、さらなるapplication開発をどうするかなども重要と考えている。発表では具体的なたたき台を示す予定であるが、ご意見やご示唆を頂戴したい。

プロトコール委員会委員(敬称略)

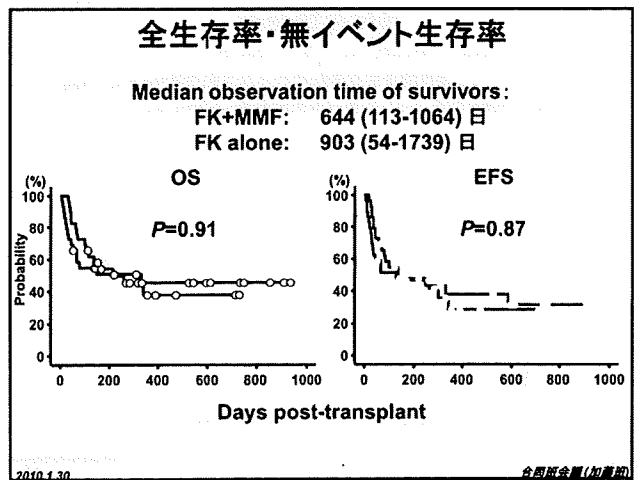
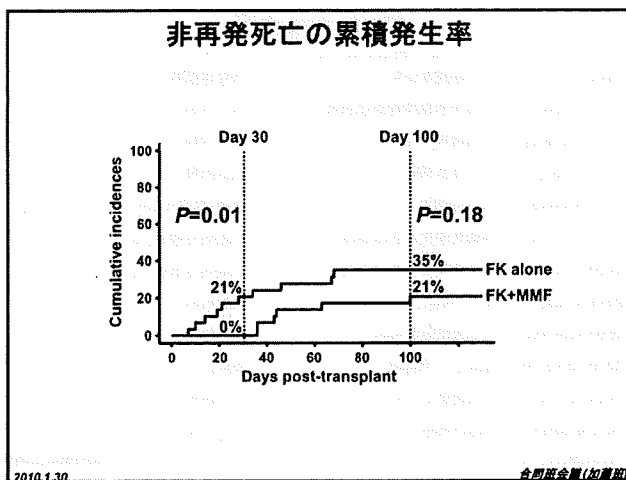
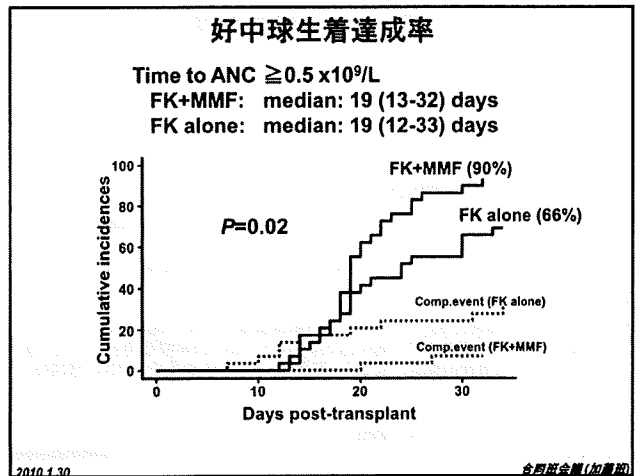
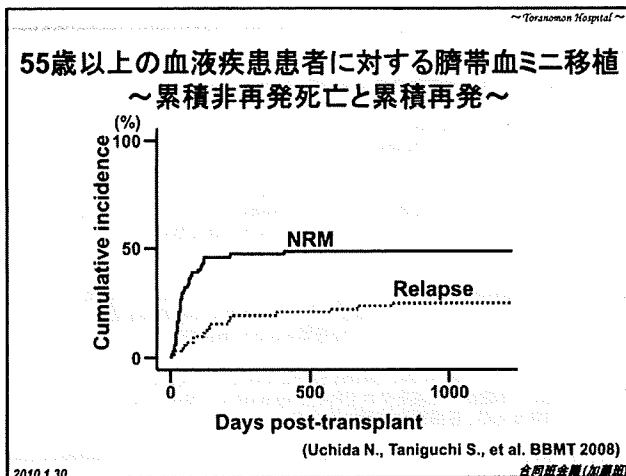
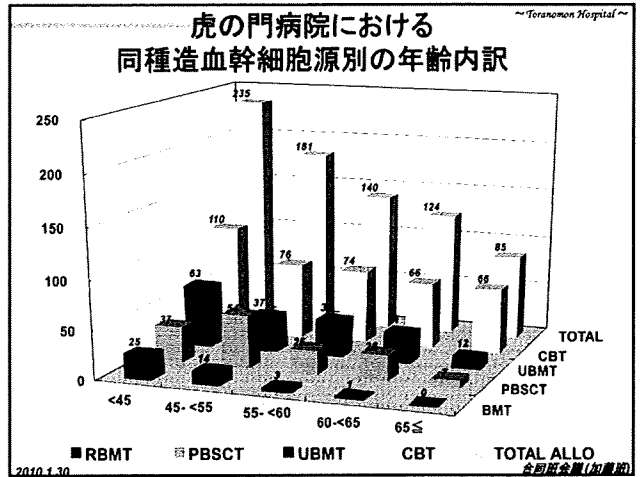
先端医療センター 再生医療診療科	伊藤仁也
東海大学医学部血液腫瘍科	鬼塚真仁
虎の門病院 血液内科	谷口修一
国立がんセンター中央病院 造血幹細胞移植グループ	田野崎隆二
九州大学病院 遺伝子細胞療法部	豊嶋崇徳
東京都健康長寿医療センター 血液内科	宮腰重三郎
東京医科歯科大学医学部小児科	森尾友宏
日本大学医学部附属板橋病院小児科	谷ヶ崎 博

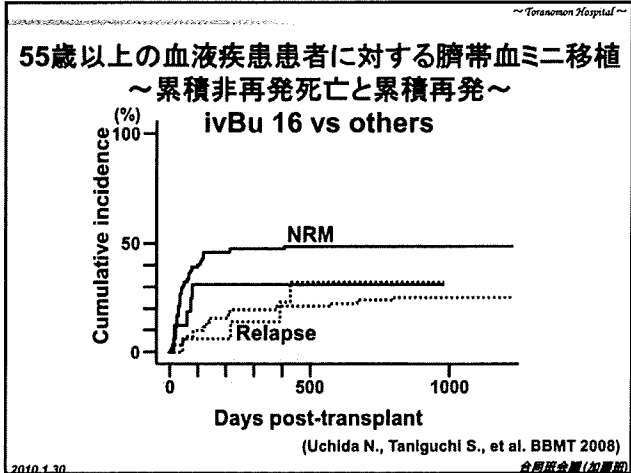
~Toranomon Hospital~

高齢者造血器疾患に対する 臍帯血移植の現状と前方視的試験

虎の門病院血液内科
内田直之、谷口修一

2010.1.30 合同学会(加藤院)





高年齢血液疾患患者に対する、リン酸フルダラビンと静注ブスルファンによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植の安全性と有効性の検討
JSCT FB09

目的: 55歳以上70歳以下の急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群に対し、リン酸フルダラビン180mg/m²と静注ブスルファン12.8mg/kgによる移植前治療を用いた血縁・非血縁骨髄移植、末梢血幹細胞・臍帯血移植の安全性と有効性を多施設で検討する。

Primary Endpoint: 移植後90日までの生存率および90日時点での生存率
Secondary Endpoint: 移植後90日までの全死因死亡率、移植後90日時点での生存率

①急性骨髄性白血病(FAB分類のM0を除く)
第一寛解期を越えた患者例、3ND/3COG基準のハイリスク例、寛解導入にコース以上を要した例、AML/MDS例の第一寛解期、及び骨髄異形成症候群からの急性白血病

②骨髄異形成症候群
MPO分化指数がスコアリングシステムhigh/very highの予後不良例、
週10単位以上の血小板減少もしくは月2単位以上の赤血球減少を要する例

③移植前治療
①HLAのA/B/DRの4遺伝子座が完全一致した血縁・非血縁ドナー
②遺伝子座一致+1抗原/遺伝子座不一致の血縁・5遺伝子座一致+DR1抗原/遺伝子座不一致の非血縁ドナー
③A/B/DRのうち2抗原以下の不一致で、全抗原連続数≧2x10⁶/kgである臍帯血

移植前治療-GVHD予防:
血縁HLA一致ドナー Flt 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg
Ciclosporin+短期MTX
血縁HLA不一致ドナー・非血縁ドナー Flt 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg ± TBI 2Gy
Tacrolimus+短期MTX
臍帯血ドナー Flt 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg + TBI 2Gy × 2
Tacrolimus +MMF

研究費用負担項目:
①標準治療におけるセルセプトに係る費用
②抗HLA抗体検査費用: HVG方向のHLA3マツチを有する場合
③キニンシステム検査: BM-donorと受容者同種移植の場合、全施設SPST-PCR法の費用負担
移植ドナーの全費用: 1施設負担/非HLA-DQA2の費用負担

研究員名: 藤田 雅典 藤田 隆雄 藤田 大志 藤田 大志
研究員名: 藤田 雅典 藤田 隆雄 藤田 大志 藤田 大志
〒104-0028 中央区八重洲2-10-7
TEL 03-2548-1111 FAX 03-5114-5411
TEL 03-4235-2025 FAX 03-4235-2028

2010.1.30 JBCO研究員会(加藤) 40

治療計画(移植前治療)

Day		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
リン酸フルダラビン	30mg/m ² /day								
静注ブスルファン	3.2mg/kg/day								
全身放射線照射		—							—

(非血縁・血縁不一致は2Gyを推奨、臍帯血は4Gy)
同種移植・末梢血幹細胞・臍帯血移植 ◎

① リン酸フルダラビンはday -7からday -2まで30mg/m²/dayを6日間投与する。

② 静注ブスルファンはday -6からday -3に0.8mg/kgを6時間毎に1日4回、計16回投与する。

③ 全身放射線照射はday -7からday 0の移植前までの間に実施する。非血縁骨髄ドナー、もしくはHLA不一致のある血縁ドナーからの移植の場合は2Gyを推奨するが、各施設の裁量に任せる。臍帯血ドナーからの場合は4Gyの照射とする。

⑤ Filgrastimはday 5以降に開始する。

2010.1.30 JBCO研究員会(加藤) 40

治療計画(GVHD予防)

④ MMFは九州大学病院病態修復内科学より供与される。

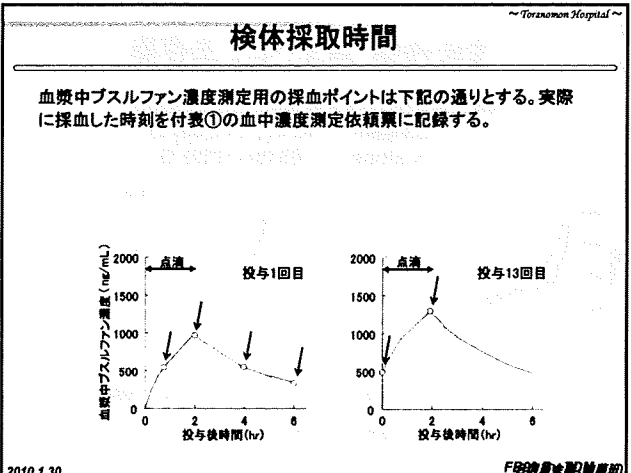
1) 血縁HLA一致BM・PBIドナー
Ciclosporin+短期MTX(day 1: 10mg/m², day 3, 6: 7mg/m²)

2) 血縁HLA不一致BM・PBIドナー・非血縁BMドナー
Tacrolimus+短期MTX(day 1: 10mg/m², day 3, 6, 11: 7mg/m²
day11の投与は各施設の判断に委ねる)

3) 臍帯血ドナー
Tacrolimus +MMF (15mg/kg × 2 day0~30、経口二分投与と、30日時点で治療を要するGVHDを認めない場合2週間をめぐりに減量中止する。)

Ciclosporin・Tacrolimusはday -1からそれぞれ3mg/kg、0.03mg/kgで開始し、目標血中濃度をそれぞれ350ng/ml以上、10-15ng/mlにすることを推奨するが、各施設の裁量に任せる。

2010.1.30 JBCO研究員会(加藤) 40



症例登録状況

2009/09/30(1)	米子医療センター	血液腫瘍科	UBM
2009/10/26(2)	秋田大学医学部附属病院	第三内科	CB
2009/10/29(3)	札幌医科大学	第四内科	UBM
2009/11/05(4)	大分県立病院	血液内科	UBM
2009/11/16(5)	浜の町病院	血液・腫瘍センター	UBM
2009/11/13(6)	群馬県済生会前橋病院	白血病治療センター	RPB
2009/11/21(7)	群馬県済生会前橋病院	白血病治療センター	UBM
2009/11/23(8)	虎の門病院	血液内科	UBM
2009/12/07(9)	社会保険京都病院	血液内科	RBM
2009/12/08(10)	徳島赤十字病院	血液科	CB
2009/12/15(11)	九州医療センター	血液内科	RBM
2010/01/08(12)	虎の門病院	血液内科	CB

2010.1.30 JBCO研究員会(加藤) 40

当科における「骨髄内臍帯血ミニ移植」の経験



兵庫医科大学 血液内科
岡田昌也、吉原哲、池亀和博、甲斐俊朗、小川啓恭

骨髄内臍帯血ミニ移植 臨床I/II相試験

主要評価項目

第I相試験では、骨髄内への臍帯血移植の安全性をprimary endpointとする。

第II相試験は、ドナー型生着率をprimary endpointとする。

「ドナー型生着」は、好中球数が3ポイント以上の連続した検査日においてに回復し、かつキメリズム解析において移植後60日以内にドナー由来細胞が90%以上になることと定義する。

目標症例：第I相試験10例、第II相試験40例

参加施設：兵庫医科大学内科学 血液内科

患者選択基準（抜粋）

- (1) 従来の治療では治療が望めない造血器悪性腫瘍患者
急性骨髄性白血病；初回寛解期以外
急性リンパ性白血病；初回寛解期以外
極めて予後不良の初回寛解期急性白血病（寛解導入に複数コースの化学療法を要した初回寛解急性白血病、Ph陽性急性白血病など）を含む
慢性骨髄性白血病；第一慢性期以外
治療抵抗性悪性リンパ腫
骨髄異形成症候群；int-2以降、寛解後再発
- (2) 初回造血幹細胞移植
- (3) 55歳以上、70歳未満の成人患者
55歳未満で臓器障害などにより骨髄破壊の前処置が適応と成らない患者
- (4) 非血縁者にHLA一致ドナーが得られない患者、あるいはHLA一致ドナーがいても、患者の病態から早急に移植を必要とする患者

前処置

	Day -6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI (3Gy /day)							↓ CBT
Fludarabine (40 mg/m ² /day)		↓	↓	↓	↓	↓	★
CY (50 mg/kg/day)		↓					

GVHD予防

シクロスポリン

移植3日前(day -3)よりシクロスポリン3mg/kgを24時間持続点滴する。目標血中濃度は、250~450 μg/mlとする。生着後、内服が可能であれば経口投与に切り替え(持続投与時の2.5倍量を分割投与)、GVHDがなければ漸減する。

ミコフェノール酸モフェテル

移植前3日(day -3)より、移植後30日まで、15 mg/kg/day (分2ないし分3)で経口投与する。

支持療法

4例目より10mg/kg/dayに増量

G-CSF

移植後day 1ないしday 5よりG-CSFを投与する。

骨髄内臍帯血移植法

移植前投薬

移植前投薬として、ヒドロコルチゾン100mg、塩酸ヒドロキシジン(アタラックス-P®)25mg等の投与を行う。移植時に必要に応じてミダゾラム(ドルミカム®)等による鎮静を行う。

移植手技

臍帯血を37℃の恒温槽で解凍後、通常の骨髄穿刺と同様の手技で腸骨の1-2ヶ所に穿刺を行い、臍帯血を注射する。臍帯血の洗浄は行わない。

予防的抗生剤投与

手技に伴う骨髄炎を予防するため、移植日には抗生剤を経静脈投与する。

症例背景

IBM-CBT					
No.	Diagnosis	Clinical stage	Sex	Age(Ys)	BW(kg)
1	MDS overt	EP	M	64	48.4
2	MDS overt	CR5 MRD+	F	58	43.0
3	ALLPh+	CR1 MRD+	M	60	56.5
4	AML4	RF	F	66	47.1
5	T-MDS	RF	M	51	62.4
6	ALL	CR1	M	62	66.0
7	NHL(FL)	RF	M	57	86.3

臍帯血

IBM-CBT No.	ABO PI/CB	HLA compatibility		Cell dose	
		GVH	HVG	NCC($\times 10^7$ /kg)	CD34+($\times 10^6$ /kg)
1	A/A	4/4		3.05	0.88
2	AB/O	4/4		3.50	0.69
3	A/B	5/6		3.27	0.99
4	B/O	5/5		2.05	0.45
5	B/B	5/5		2.58	0.45
6	A/O	5/5		2.71	0.30
7	A/O	4/4		2.04	0.63

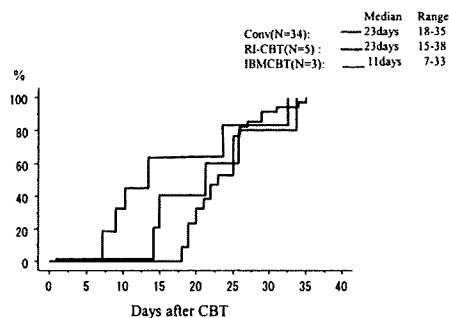
症例経過

IBM-CBT No.	Recovery PMNr $\geq 0.5 \times 10^9$ /L	PLT $\geq 20 \times 10^9$ /L	aGvHD (grade)
1	7	12	II
2	11	67	III
3	9	42	I
4	24	51	I
5	17	30	II
6	33	55	I
7	17	40	I
	17(7-33)	42(12-67)	

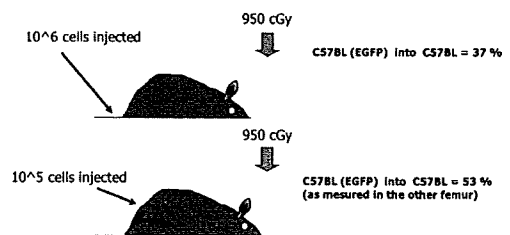
同時期の経静脈臍帯血ミニ移植症例経過

IV-CBT No.	Recovery PMNr $\geq 0.5 \times 10^9$ /L	PLT $\geq 20 \times 10^9$ /L	aGvHD (grade)
1	38	59	I
2	23	41	I
3	16	46	I
4	15	34	I
5	28	40	I
	23(15-38)	41(34-59)	

Cumulative proportion with Neutrophil count $500/\mu\text{l} \leq$



骨髓内移植 versus 経静脈移植



骨髓内移植が経静脈移植に比べ1/10量で生着する。


Francesco Frassonl
Exp Hematol. 2004 ;32:782-7.

公開さい帯血の採取年度別総数階層(今年7月末現在)

総数(年度)	2003	2004	2005	2006	2007
1未満	0	0	0	0	0
1~2	0	0	0	0	0
2~3	1	0	0	0	0
3~4	3	1	2	4	0
4~5	36	52	92	18	0
5~6	183	113	180	105	0
6~7	883	717	644	413	7
7~8	809	737	681	557	52
8~9	602	634	571	530	174
9~10	434	453	433	454	172
10~11	227	288	266	363	143
11~12	129	147	173	205	122
12~13	43	42	67	128	83
13~14	4	9	21	55	50
14~15	0	2	8	29	34
15~16	0	0	2	11	25
16~17	1	0	0	5	14
17~18	0	0	0	3	4
18~19	0	0	1	1	3
19~20	0	0	0	1	6
20以上	0	1	1	1	5
年度計	3357	3194	3142	2883	894

BW=50kg
 ↓
 1.0x10⁷/kg
 ↓
 2.0x10⁷/kg

脾帯血バンクNOW
 第43号



まとめ

1. 骨髄内脾帯血ミニ移植を7例に施行した。
2. 脾帯血輸注に際し、特に副作用は認めなかった。
3. 7例とも比較的早期の好中球回復を確認できた。

臍帯血移植後に発症する臍帯血由来白血病の遺伝子解析

信州大学医学部附属病院 小児科 坂下一夫、小池健一

信州大学医学部附属病院 臨床検査部 松田和之

(背景)

白血病治療における造血幹細胞移植療法は根治を目指す上で重要な治療法になっている。近年は臍帯血バンクの充実により臍帯血移植の割合は年々上昇し、平成 21 年 5 月には臍帯血移植例は 5000 例を超えた。このような状況の中で臍帯血移植後に臍帯血由来の白血病が発症したとする症例が報告されるようになった (Matsunaga T, et al. *Am J Hematol.* 2005, Nagamura-Inoue T, et al. *Cytotherapy* 2007, Mitsui H, et al. *Int J Hematol.* 2007, Hamaki T, et al. *Bone Marrow Transplantation* 2008.)。また造血幹細胞移植学会等で報告されている症例も合わせると、これまでに 9 症例となる。臍帯血由来白血病の特徴は、移植後 2 年以内に MDS または AML で発症し、monosomy 7 など 7 番染色体関連の異常が 9 例中 5 例にみられる。臍帯血由来白血病発症のメカニズムについては全く不明であり、原因究明に向けたアプローチは安全な臍帯血移植を行う上で極めて重要である。

当科はこれまで小児白血病の治療及び研究を行ってきた。小児でみられる若年性骨髄単球性白血病(JMML)は *in vitro* で GM-CSF に高感受性を示すことが特徴的な白血病である。近年遺伝子異常の解析が行われ RAS/MARK シグナル伝達関連の遺伝子異常が明らかとなってきた。JMML の約 35% に PTPN11 遺伝子異常、約 20% に RAS 遺伝子の異常、約 15% に NF1 遺伝子の異常、約 10~15% に c-CBL 遺伝子の異常が報告されている。PTPN11 の遺伝子変異は JMML だけでなく、monosomy 7 を伴うハイリスク MDS においても検出されることが報告されている (Tartaglia M, et al. *Nature Genetics.* 2003)。JMML を発症した児のガスリー血を取り寄せ real-time PCR を用い

て解析したところ、全例で JMML 発症時の PTPN11 や RAS の遺伝子変異が検出された(Matsuda K, Koike K, Br J Haematol. 2009)。このことは PTPN11 や RAS の遺伝子変化が子宮内ですでに起こっている可能性が示唆される。これまでも t(12;21)陽性白血病などの遺伝子変化も子宮内で起こっていることが報告されている。この遺伝子異常は正常臍帯血にも認められるものの、白血病発生にはさらなる遺伝子異常の付加が必要と考えられているため、正常臍帯血に存在してもその児は白血病を発症しないと考えられている。

このような背景があり、前回の班会議において臍帯血由来白血病の調査を提案させていただいた。現在調査に向け倫理委員会の審査、及び共同研究に向け準備中である。

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班
(研究代表者 森島泰雄)

平成 21 年度第 2 回班会議プログラム

2010 年 1 月 30 日 (土) 午後 4 時～6 時
会場 東京医科歯科大学 5 号館 4 階講堂

座長 村田 誠

(演題 発表 10 分 討議 2 分)

1. 非血縁者間移植の人種別比較成績
森島泰雄 川瀬孝和 森島聡子 E. Petersdorf
International Histocompatibility Workshop Group
2. ゲノムワイド関連解析による GVHD 関連遺伝子座の探索-Update (10 分)
松原亜以子、柏瀬貢一、鬼塚真仁、赤塚美樹、森島泰雄、小寺良尚、笹月健彦、
小川誠司
東京大学医学部附属病院 キャンサーボード がんゲノム 他
3. 同種造血幹細胞移植における Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 遺伝子多型の影響
村瀬未帆、西田徹也、村田 誠
名古屋大学大学院 血液・腫瘍内科
4. 非血縁者間骨髄移植における免疫関連遺伝子多型解析
高見昭良 Jルイス・エスピノーザ 中尾眞二
金沢大学附属病院 輸血部

座長 屋部登志雄

(演題 発表 10 分 討議 2 分)

5. Single nucleotide polymorphisms in immunoregulatory genes associate with HSCT outcomes in a Japanese population.
C. Harkensee, A. Oka, P.G. Middleton, M. Onizuka, H. Inoko, Y. Morishima,
T. Yabe, K. Hirayasu, K. Kashiwase, A.R. Gennery, for JMDP.
Toukai University
6. A systematic scanning of the immunogenome with microsatellite markers in a Japanese HSCT population reveals multiple genetic risk loci for graft-versus-host Disease
C. Harkensee, A. Oka, P.G. Middleton, M. Onizuka, H. Inoko, Y. Morishima,
A.R. Gennery, for JMDP.
Toukai University
7. ドナー由来のT細胞から見たHLA-Cの適合度とNK細胞受容体(KIR2DL ligand)適合度に基づいた治療成績の分析
川瀬孝和 柏瀬貢一 森島泰雄
愛知県がんセンター 東京都赤十字血液センター
8. NK 細胞受容体、サイトカイン遺伝子多型解析および検体保存事業協力
屋部登志雄、平安恒幸、中本貴之、峯元睦子、柏瀬貢一
東京都赤十字血液センター
9. 検体保存事業：進捗報告
鬼塚真仁 東海大学

組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究班
平成22年1月30日

1. 非血縁者間移植の人種別比較成績

IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Impact of Donor-Recipient Ethnicity on Risk of Acute GVHD, Leukemia Relapse and Survival in HSCT from HLA-Compatible Unrelated Donors.

The International Histocompatibility Workshop Group

Yasuo Morishima¹, Takakazu Kawase¹, Satoko Morishima¹, Mari Malkki², Steve Spellman³, Andrea Velardi⁴, and Effie W. Petersdorf²

1. Aichi Cancer Center and Japan Marrow Donor Program, Japan,
2. Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA,
3. Center for International Blood and Marrow Transplant Research, USA,
4. European Group for Blood and Marrow Transplantation, Italy.



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Purpose

- Comparison of the incidence of acute GVHD, leukemia relapse and survival between ethnic groups
based on the same background
 1. HLA allele matched transplant.
 2. GVHD prophylaxis : T cell replete stem cell source
 3. Large scale IHWG HCT database
- Results obtained from this analysis will become basic data for further international analysis of HLA mismatched unrelated HSCT and for donor exchange of unrelated donor.



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Patients and Methods

5555 unrelated transplants

1. HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1 allele match donor
HLA-DPB1 match 1367 1 mismatch 1935 2 mismatch 1005
2. GVHD prophylaxes : Non-T cell depleted stem cell
tacrolimus base 1987 cyclosporine base 3173
other regimen 71
3. Disease ALL 1310 AML 1930 AL 11 CML 1438 MDS866
Risk of relapse high 1019 intermediate 3236 low 1001
Conditioning regimen myeloablative 4423
non-myeloablative 617

Acute GVHD, Leukemia relapse, Survival*

*Kaplan-Meire Method, Multivariate analysis: Cox regression model

Patient ~ Donor Ethnicity

Patient	Donor	No. of Pairs
Asian/Pacific (Japanese)	Asian/Pacific (Japanese)	2062 (2039)
Caucasian	Caucasian	2419
Black	Black	39
Hispanic	Hispanic	21
Native American	Native American	2
Mismatch race pair (in non-JMDP)		268
Unknown donor ethnicity		744



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Acute GVHD and ethnicity

Ethnic combination Donor / Patient	n	Incidence of acute GVHD	
		Grade 2-4	Grade 3-4
Asian / Asian	2062	39.2%	15.0%
Cauc. / Cauc.	2414	55.2%	21.9%
Black / Black	39	48.7%	30.8%
Hisp. / Hisp.	21	47.6%	23.8%
Mismatch ethnicity*	268	56.0%	22.8%



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Acute GVHD and ethnicity Multivariate analyses

Ethnic combination	Donor / Patient	n	aGVHD 2-4		aGVHD 3-4	
			HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Asian / Asian	2062	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)		
Cauc. / Cauc.	2414	1.63 (1.48-1.8)	<0.001	1.54 (1.31-1.79)	<0.001	
Black / Black	39	1.27 (0.8-2.01)	0.309	2.16 (1.2-3.88)	0.01	
Hisp. / Hisp.	21	1.39 (0.74-2.6)	0.3	1.84 (0.76-4.46)	0.179	
Mismatch ethnicity*	268	1.59 (1.33-1.91)	<0.001	1.62 (1.22-2.16)	0.001	

* in non-JMDP

Other significant clinical factor (p<0.01)
HLA-DPB1 matching
GVHD prophylaxis
Donor Age



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

A-GVHD in patients with common HLA Haplotype (HLA-A – DQB1)patient

						EUR_freq
Cauc. HPC1	A*0101	Cw*0701	B*0801	DRB1*0301	DQB1*0201	7.408
Cauc. HPC2	A*0301	Cw*0702	B*0702	DRB1*1501	DQB1*0602	3.547
Cauc. HPC3	A*0201	Cw*0601	B*4402	DRB1*0401	DQB1*0301	2.436
Cauc. HPC4	A*0201	Cw*0702	B*0702	DRB1*1501	DQB1*0602	2.341
						JAP_freq
Asian HPA1	A*2402	Cw*1202	B*5201	DRB1*1502	DQB1*0601	5.451
Asian HPA2	A*3303	Cw*1403	B*4103	DRB1*1302	DQB1*0604	2.935

Common HP	n	Incidence of acute GVHD	
		Grade 2-4	Grade 3-4
Cauc. HPC1	707	54.2%	21.8%
Cauc. HPC2	410	50.9%	18.9%
Cauc. HPC3	239	48.7%	22.5%
Cauc. HPC4	263	49.9%	17.8%
Asian HPA1	764	36.3%	13.8%
Asian HPA2	390	33.6%	11.9%



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Relapse and Survival multivariate analysis

Ethnic combination	Donor / Patient	n	relapse		mortality	
			HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Asian / Asian	2062	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)		
Cauc. / Cauc.	2414	1.61 (1.4-1.85)	<0.001	1.51 (1.38-1.66)	<0.001	
Black / Black	39	1.94 (1.03-3.65)	0.041	2.59 (1.77-3.8)	<0.001	
Hisp. / Hisp.	21	2.18 (0.9-5.29)	0.084	2.25 (1.32-3.82)	0.003	
Mismatch ethnicity*	268	1.75 (1.36-2.26)	<0.001	1.69 (1.43-2.01)	<0.001	

* in non-JMDP

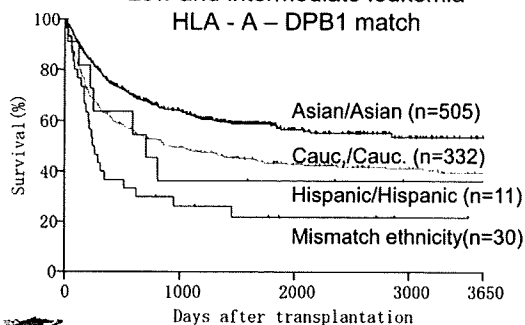
Other clinical factor (p<0.01)
HLA-DPB1
Leukemia risk
Disease
GVHD prophylaxis
Leukemia risk
Patient age
Disease



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Survival

Low and intermediate leukemia
HLA - A – DPB1 match



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Summary

- Ethnicity influences to clinical outcome of UR-HSCT from HLA compatible donor with non-T cell depleted GVHD prophylaxis.
- 1. Asian/Pacific (=Japanese) showed apparently lower incidence of acute GVHD, leukemia relapse and mortality than Caucasian.
- 2. Asian/Pacific (=Japanese) showed possibly lower incidence of acute GVHD and mortality than Black and Hispanic.



IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

Discussion

- Cause of different outcomes by ethnic group Asian/Pacific (=JMDP) vs. Caucasian
 - Clinical factors : adjusted → No
 - Transplant procedure : adjusted → No
 - Transplant center effect : → No
 - Genetic background
HLA haplotype itself, or matching
Minor HAs
Cytokine receptor polymorphism.
 - Unknown

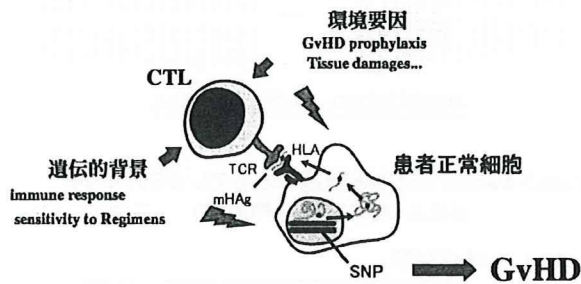


IHWG Hematopoietic Cell Transplantation Working Group

「組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究」班
 全ゲノム関連解析による
 GVHD 関連遺伝子多型のゲノムワイドな探索-Update

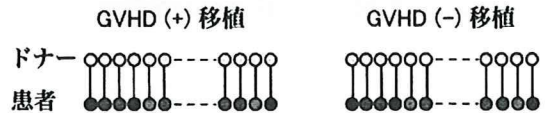
東京大学 小川誠司 鬼塚真仁
 東海大学 猪子英俊 赤塚典樹
 愛知県がんセンター 森島泰雄
 愛知医科大学 小寺良尚
 名古屋第一赤十字病院 宮村耕一
 九州大学 山本健
 東海大学 猪子英俊
 日本赤十字東京血液センター 佐竹 正博 柏瀬 貴一
 国立国際医療センター 笹月健彦
 日本科学技術振興機構(JST)・日本骨髄バンク

同種造血幹細胞移植におけるGvHD



- GvHDの原因となるマイナー抗原は？
- GvHDに影響を及ぼす遺伝的背景は？

GVHDに対する全ゲノム関連解析



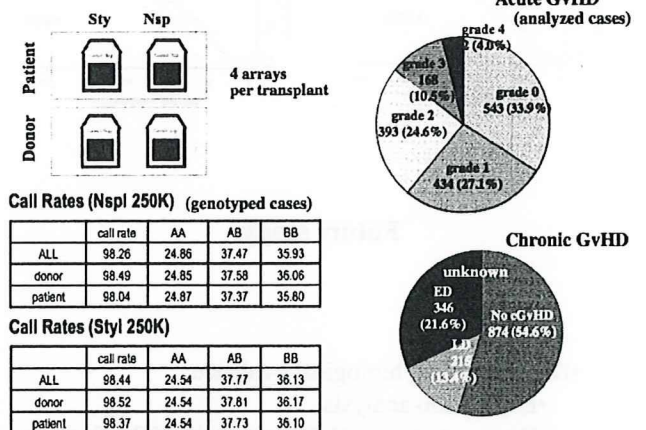
- 2004年までにJMDPを通じて行われた非血縁者間骨髄移植 (7800)
- HLA-A, B, C, DR, DQの5座がDNAレベルで適合
- GVHD予防がCyA+MTX または Tacrolims+MTX
- gDNA が利用可能
- acute GvHDに関する情報が得られる

- ➡ 1600 移植
- ➡ Affymetrix GeneChip 500K を用いてGenotypingを行った

解析の概要

- Microarray解析
 - 1600 donor/recipient samples
 - Affymetrix® 500K GeneChip
 - 各サンプルにつきcall rate >90% (DM algorithm)
- 全DataのGenotyping
 - Chiamo
- 未観測SNPのImputation
 - Phasell HapMap のHaplotype data ➡ ~2,500,000 SNPs
- low-performance SNPsの除外
 - call rates < 95%
 - Donor samplesでHWEからの逸脱がある
 - MAF < 5%
 - donors・recipients間のcall rateの差 3% ➡ 1,285,694 SNPs
- ログランク統計量を計算
- permutation testを行い、genome-wide $p < 0.05$ のassociationをもつSNPを検出

Demographic Features



Candidate SNPs

category	event	HLA restriction	chromosome	position	SNP rsID	allele	Logrank test ch-square value	p-value	
acute GVHD associated									
SNPs showing strong evidence of association with acute GVHD (genome wide $P < 5\%$)									
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	no restriction	8	33187714	MHC	r55270534	AG	36.15 1.83E-09	
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	A	2102	6	33188019	MHC	r52626813	CT	32.58 1.14E-08
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	C	102	6	33165009	MHC	r1431403	CT	42.27 7.96E-11
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	C	102	5	22066558		r7447336	CT	28.89 7.80E-08
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	DOB1	601	1	18903364		r12582919	AT	34.45 4.37E-09
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	B	403	9	110471041		r9927825	AT	37.63 8.56E-10
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	E	6261	12	25254044		r11747323	AG	44.81* 2.06E-11
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	B	6201	6	169942327		r6265684	AC	26.52 1.03E-07
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	C	1202	12	29254044		r11747323	AG	44.81* 2.06E-11
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	C	1202	6	169942327		r6265684	AC	26.52 1.03E-07
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	C	1403	9	110471041		r9927825	AT	37.63 8.56E-10
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	DOB1	1502	12	25254044		r11747323	AG	42.50* 7.07E-11
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	DOB1	601	12	25254044		r11747323	AG	52.68* 1.50E-12
patient allele	grade 2-4 acute GVHD	-	22	31652364		r5958746	CT	31.33 2.18E-08	
patient allele	grade 3-4 acute GVHD	-	16	67101122		r11873016	AG	30.82* 2.83E-08	
SNPs showing moderate evidence of association with acute GVHD (genome wide $P < 10\%$)									
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	B	5401	5	173292507		r12616108	CG	31.43 1.81E-08
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	B	5401	6	33162868	MHC	r2117221	AG	31.81 1.70E-08
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	B	5401	4	15336071		r12726450	AC	28.18 9.47E-08
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	C	102	5	22066558		r7447336	CT	31.15* 2.36E-08
allele mismatch	grade 2-4 acute GVHD	DOB1	101	1	18903364		r12582919	AT	32.20 1.30E-08
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	A	3303	9	110473010		r9733007	CT	32.90 9.31E-08
allele mismatch	grade 3-4 acute GVHD	DOB1	601	20	22636056		r13042154	CG	27.54 1.94E-07
patient allele	grade 2-4 acute GVHD	-	11	7482266		r10393195	AC	26.17 2.29E-07	
patient allele	grade 3-4 acute GVHD	-	6	89457784		r7843558	CT	26.64* 2.43E-07	

Candidate SNPs (continued)

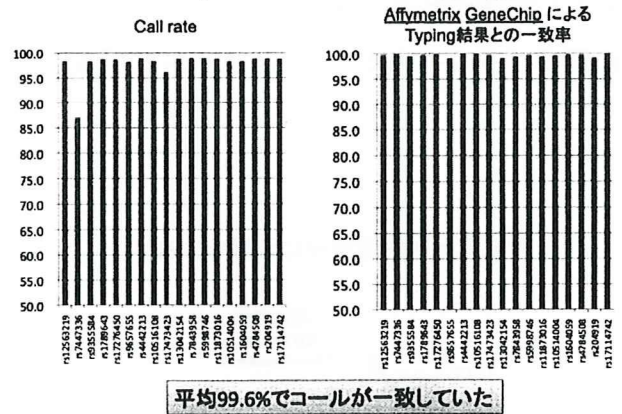
category	event	HLA restriction	chromosome	position	SNP rsID	allele	Logrank test ch-square value	p-value	
chronic GVHD associated									
SNPs showing strong evidence of association with chronic GVHD (genome wide $P < 5\%$)									
allele mismatch	ED chronic GVHD	no restriction	16	63840072		r4784508	CT	31.43 2.07E-09	
allele mismatch	ED chronic GVHD	A	2402	16	63840072		r4784508	CT	38.08 1.80E-09
patient allele	ED chronic GVHD	-	16	63840072		r4784508	CT	33.70* 8.45E-09	
SNPs showing moderate evidence of association with chronic GVHD (genome wide $P < 10\%$)									
donor allele	ED chronic GVHD	-	13	112535135		r2044919	C/A	28.22* 1.68E-07	

* Log Rank test for trend

Validation analysis

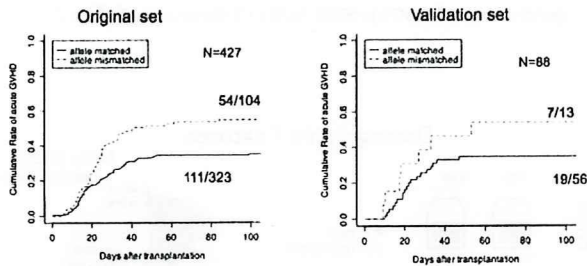
- 全ゲノム解析によって挙げた候補18SNPについて
 - Affymetrix GeneChipにより解析されたサンプル (1600移植=3200 samples)を用いたTyping Validation
 - 独立のセット(~400)を用いたReplication study
- SEQUENOM iPLEX® (MassARRAY solution for Genotyping)を用いたSNP typingを行った

iPLEX result (Validation of SNP typing)



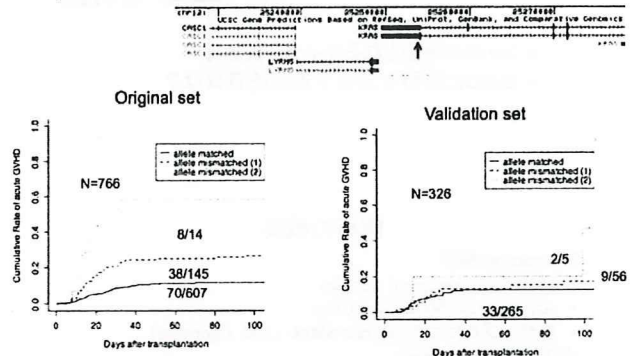
grade2-4 acute GvHDと関連のあるアレルミスマッチ (HLA Cw*0102拘束性)

Chr5 p14.3 rs7447336



grade3-4 acute GvHDと関連のあるアレルミスマッチ (HLA DQB1*0601拘束性)

Chr12 p12.1 rs17473423



Future study

- Demonstrating biological evidence
 - Expression analysis
 - Demonstrating mHag by inducing CTL from post transplant patients

Collaborators

Japan Marrow Donation Program

Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
Yoshihisa Kodera, Koichi Miyamura



Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan
Blood Center
Masahiro Satake, Koichi Kashiwase

Tokai University School of Medicine
Hidetoshi Inoko, Makoto Onizuka

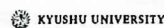


Aichi Cancer Center Research Institute
Yoshiaki Akatsuka, Kazutaka Kawase, Hiroki Torikai, Satoko Morishima, Kunito Tsujimura, Yasuo Morishima, Toshitada Takahashi, Kiyotaka Kuzushima

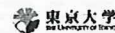
NPO HLA laboratory
Hiroo Saji, Etsuko Maruya

HLA研究所

Kyushu University
Ken Yamamoto



University of Tokyo
Aiko Matsubara, Yasuhito Nannya, Yasuko Ogino, Masashi Sanada, Wang Lili, Motohiro Kato, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba



JST 独立行政法人
科学技術振興機構



同種造血幹細胞移植における Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 遺伝子多型の影響

村瀬未帆¹、西田徹也¹、鬼塚真仁^{2,3}、村田誠¹、宮村耕一²、猪子英俊⁴、直江知樹¹

1. 名古屋大学大学院 血液・腫瘍内科学 2. 名古屋第一赤十字病院 血液内科

3. 東海大学 血液・腫瘍内科 4. 東海大学 分子生命科学

【背景】Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) は、T 細胞の活性化を抑制する分子であり、その遺伝子多型と自己免疫疾患や移植後免疫反応との関連が報告されている。今回、我々は、ドナーの CTLA-4 遺伝子多型が同種造血幹細胞移植に及ぼす影響を検討した。

【方法】1987 年から 2006 年に名古屋大学病院血液内科及び名古屋第一赤十字病院血液内科にて造血器悪性疾患に対して施行された HLA 一致同胞間造血幹細胞移植のうち、短期メソトレキセートとシクロスポリンを GVHD 予防法とする非 T 細胞除去移植 147 例を対象とした。ドナーにおける CTLA-4 の 3 つの SNP: -318 (rs5742909)、+49 (rs231775)、CT60 (rs3087243) の遺伝子型を Taqman PCR 法及びシーケンス法により決定し、日本人の HapMap データをもとにハプロタイプを決定した。Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

【結果】HapMap データから日本人におけるハプロタイプ (-318、+49、CT60) は、CGG、CAA、TAG の 3 種類のみであることがわかった。147 症例のハプロタイプ頻度は、CGG 59.5%、CAA 30.6%、TAG 9.9%であった。多変量解析の結果、ハプロタイプ CAA を有するドナーから移植を受けた場合、再発率は有意に低く (HR: 0.53, 95%CI: 0.29-0.96, p=0.035)、全生存率は有意に高かった (HR: 0.60, 95%CI: 0.36-0.99, p=0.047)。また無病生存率は高い傾向が見られた (HR: 0.66, 95%CI: 0.41-1.06, p=0.085)。急性及び慢性 GVHD 発症と非再発死亡については、ハプロタイプ CAA の有無で差は認められなかった。

【考察】HLA 一致同胞間造血幹細胞移植において、ドナーの CTLA-4 ハプロタイプ (-318、+49、CT60) が CAA の場合に、再発を抑制し生存率を向上させることが示され、ドナー選択に有用な情報となる可能性が示唆された。