

## 臍帯血移植におけるハプロタイプ一致の臨床的意義に関する研究(第2報)

研究分担者 谷口修一 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科・部長  
研究協力者 石綿一哉 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科・医員

### 研究要旨

同種臍帯血移植(Cord blood transplantation; CBT)後の生着不全はいまだ大きな課題である。生着不全のリスクファクターとして、少ない有核細胞数や CD34 陽性細胞、抗 HLA 抗体の存在などがあげられている。一般的に HLA ミスマッチ数も生着不全のリスクとして挙げられるが、6 抗原中 2 抗原までの HLA ミスマッチを許容している臍帯血移植においては、結果的に 2 ハプロタイプミスマッチで移植を行っている可能性が高い。本研究では臍帯血移植においてハプロタイプミスマッチの頻度がどの程度認められているかを推測し、ハプロタイプミスマッチが臍帯血生着に与える影響を検討する。対象 164 例の年齢中央値は 61(17-74) 歳で、141 例(91.9%)が非寛解期移植であった。全例において、Fludarabine-based の前処置と GVHD 予防法として Tacrolimus+MMF が用いられた。ハプロタイプ一致群は 37 例で、不一致群は 127 例であった。ハプロタイプ一致群における好中球生着率は 94.6%、不一致群では 80.3%と、ハプロタイプ一致は生着に有意な影響を与えていた ( $p=0.0027$ )。生着の多変量解析ではハプロタイプ一致が生着に有意な影響を与えていた(HR:1.51, 95%CI:1.04-2.21,  $p=0.032$ )、HLA-B の不一致が生着に有意に負の影響を与えていた(HR:0.62, 95%CI:0.41-0.92,  $p=0.018$ )。本研究において同種臍帯血移植において HLA ハプロタイプ一致が生着に有意な影響を与える可能性が示唆された。

### A. 研究目的

同種臍帯血移植(Cord blood transplantation; CBT)後の生着不全の多さはいまだ問題となっている。生着不全のリスクファクターとして、少ない有核細胞数や CD34 陽性細胞、抗 HLA 抗体の存在などがあげられる。一般的に HLA ミスマッチ数も生着不全のリスクとして挙げられるが、6 抗原中 2 抗原までの HLA ミスマッチを許容している臍帯血移植においては、結果的に 2 ハプロタイプミスマッチで移植を行っている可能性が高く、調べられていない HLA-C, -DQ, -DP が一致していない可能性も少なくないと考えられる。しかし、その頻度や臨床的意義は十分には評価されていない。本研究では臍帯血移植においてハプロタイプミスマッチの頻度がどの程度認められているかを

推測し、ハプロタイプミスマッチが臍帯血生着に与える影響を検討する。

### B. 研究方法

虎の門病院で 2006 年 8 月から 2010 年 12 月までにおいて造血器腫瘍に対しておこなわれた同種臍帯血移植の患者を対象に後方視的に解析した。

同種移植歴のある患者は除外した

PS(ECOG) < 3 の患者は除外した

同種移植時に活動的な感染を有する者は除外した

GVHD 予防として FK+MMF を使用した患者に限定した

以上より、164 名の患者における臍帯血移植が対象となった。

これら臍帯血移植におけるハプロタイプ一致に関して下記のように定義づけを行った。

移植を行った 164 人の患者とそのドナーはすべて A,B,DR においてアレルレベルで HLA タイピングをおこなった。

患者とドナーのハプロタイプの組み合わせは 4 通りずつとなる。

すでに明らかにされている日本人におけるハプロタイプの頻度のデータから、患者側で最も頻度の高い組み合わせ、ドナー側で最も頻度が高い組み合わせをそれぞれ同定する。

それぞれの最も頻度が高い組み合わせにおいてハプロタイプが一致していた場合、その確率を計算しその可能性が 95% を超えた移植に関してハプロタイプ一致群と定義づけた。

#### (倫理面への配慮)

後方視的解析であり、特にない。

### C. 研究結果

対象 164 例の年齢中央値は 61(17-74)歳で、141 例(91.9%)が非寛解期移植であった。全例において、Fludarabine-based の前処置と GVHD 予防法として Tacrolimus+MMF が用いられた。上記の定義に基づいたハプロタイプ一致群は 37 例で、不一致群は 127 例であった。患者・ドナー間の HLA 適合度(HLA-A/-B/-DR 抗原:拒絶方向)は、6/6 一致:ハプロタイプ一致群 2 例(3.0%)、ハプロタイプ不一致群 3 例(2.4%)、5/6:一致群 18 例(48.6%)、不一致群 24 例(18.9%)、4/6:一致群 17 例(45.9%)、不一致群 100 例(78.7%)であった( $p<0.001$ )。ハプロタイプ一致群と不一致群で移植に用いた臍帯血の有核細胞数や CD34 陽性細胞数に有意差はなかった。164 例中 137 例で、移植後 19(11-52)日で好中球生着が得られた。ハプロタイプ一致群における好中球生着率は 94.6%、不一致群では 80.3%と、ハプロタイプ一致は生着に有意な影響を与え

ていた ( $p=0.0027$ )。生着の多変量解析ではハプロタイプ一致が生着に有意な影響を与え(HR;1.51, 95%CI;1.04-2.21,  $p=0.032$ )、HLA-B の不一致が生着に有意に負の影響を与えていた(HR;0.62, 95%CI;0.41-0.92,  $p=0.018$ )。また、HLA-A,B,DR のアレルレベルにおける不一致数(0-3 座不一致, 4-5 座不一致)では多変量解析においては有意な影響は認められなかった(HR;0.83, 0.57-1.20,  $p=0.32$ )。

### D. 考察

本研究では、ハプロタイプ一致は、臍帯血生着に有意な影響を与えていた。一方で多変量解析において、HLA-A, -B, -DR の不一致数(0-3 座不一致, 4-5 座不一致)は生着に影響を与えていなかったことから、HLA-C, -DP, -DQ の一致が生着に影響を与えている可能性が示唆された。現在、国内の臍帯血バンクでは HLA-C/-DP/-DQ 抗原はルーチンでは測定していない。より多数例で、臍帯血 HLA タイピングの適正化の検討が必要と思われる。

### E. 結論

同種臍帯血移植において HLA ハプロタイプ一致が生着に有意な影響を与える可能性が示唆された。

### G. 研究発表

1. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Kamimura T, Taniguchi S, Okamura T, Ohtsuka E, Yoshida T, Higuchi M, Yoshimoto G, Fujisaki T, Abe Y, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K, Harada M. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol.* 2013;6:14.

2. Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, Uchida N, Ota H, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Nakauchi H, Taniguchi S. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. *Br J Haematol*. 2013;160(2):255-258.
3. Kai S, Wake A, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Nakamae H, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, Kato S. Double-unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning for Patients with Hematological Malignancies: a Multicenter Phase II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013.

#### 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