

ゲノムワイド関連解析による GVHD の遺伝学的背景の解析
—網羅的解析により検出された急性 GVHD 関連 SNP の新規コホートでの検証—

研究分担者 小川 誠司 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 教授

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD) は同種造血幹細胞移植における最大の合併症であるが、その遺伝的要因は不明な部分が多い。これまでに本研究では、1993 年-2005 年に日本骨髄バンク (JMDF) を通じて移植が実施された症例についてゲノムワイドな関連解析を行い、急性 GVHD と強い関連をもつ 3 座位を検出した。当該座位の SNP について新たに 2005 年以降の JMDF の移植コホートを用いて関連解析をしたが、いずれの座位も急性 GVHD 発症との有意な関連が認められなかった。この結果は、網羅的解析を行ったコホートと新規コホートにおける、移植・GVHD 治療法の時代的相違に基づく集団特性の差に起因する可能性があり、引き続き特定の条件の移植での関連や、他の遺伝的要因についても検討を行う。

A. 研究目的

同種幹細胞移植最大の合併症である GVHD の低減は、移植成績向上を目指す上で不可欠であるが、その成因は不明な点が多い。本研究の目的は、ゲノムワイドな関連解析から GVHD 発症に寄与する遺伝子多型を同定することである。GVHD は、ドナーと患者それぞれの遺伝的背景(多型)や、その相違が原因となることが判っているが、HLA 以外の多型の相違については、現段階では知見に乏しい。

B. 研究方法

1993-2005 年に JMDF を通じて造血幹細胞移植が実施された計 1589 移植のドナー・患者については、既に高密度 SNP アレイによる SNP タイピングが実施されている。ゲノムワイドな関連解析の結果、急性 GVHD と関連が示唆される 3 座位が同定された。これらの結果を 2005 年以降のコホート、計 1800 検体を用いて新たに検証を実施した。ジェノタイピングには、TaqMan PCR 法を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究で用いた試料は、JMDF を通じて研究への許諾が得られており、JMDF の試料検討委員会および京都大学医学部の設置する倫理委員会の承認を経て研究が実施された。

C. 研究結果

2005 年以降のコホート (N=1840) のドナー・レシピエントのタイピング結果に基づき関連解析を行ったところ、いずれの座位も急性 GVHD 発症との有意な関連が認められなかった。

D. 考察

網羅的解析を行ったコホートと新規コホート間には、移植・GVHD 治療法の時代的相違による、集団特性の大きな差があると考えられる。新規コホートでは当該 SNP が及ぼす急性 GVHD 発症へ影響が緩和された可能性がある。引き続き特定の条件に絞った関連解析や、他の遺伝的要因についても検討を行う。

E. 結論

網羅的解析で急性 GVHD との関連が認められた3座位について、新規コホートでは関連が認められなかった。

F. 研究発表

1.論文発表 投稿準備中 / 2.学会発表 なし

G. 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