

## 組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究

研究分担者 鬼塚 真仁 東海大学医学部 講師

### 研究要旨

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究

#### A. 研究目的

我々は HLA 以外に移植成績に影響を与える因子の存在として、マイナー組織適合抗原およびサイトカイン・ケモカインなどの移植後免疫応答に深く関わるタンパクの遺伝子多型性を解析し、HLA 以外の新たな造血幹細胞移植関連因子の探求を目的として研究をおこなっている。

特に、今年度は薬剤代謝関連遺伝子多型と白血球治療成績の解析を重点的に解析した。

#### B. 研究方法

1. 急性骨髄性白血病治療に必須治療薬であるシタラビンの代謝に関係するタンパクに注目し、タンパクをコードする遺伝子の遺伝子多型解析を行った。シタラビン代謝経路における代表的な7つの遺伝子 (*SLC29A1*, *CDA*, *NT5C2*, *DCTD*, *DCK*, *RRM1*, *CTPS*) を対象とし、日本人に minor allele frequency が 0.3 以上存在する SNP を抽出し、TaqMan プローブ法により Genotype を確定した。

2. SLC29A1 遺伝子型を確定した健常人を対象として、末梢血有核細胞膜上の SLC29A1 の発現量をフローサイトメトリーにて評価した。

3. シタラビンと同様の代謝経路を有する骨髄異形成症候群に使用する薬剤のアザシチジ

ンについて、治療効果を検討した。アザシチジンが投与された骨髄異形成症候群 26 症例を対象に、全生存率、再発率について評価した。

4. 被験者からは遺伝子多型解析を行うことを文章で説明し、同意書を得ている。

#### C. 研究結果

SLC29A1の発現解析；治療成績と統計学的に有意な関係を認めたSNPsでフローサイトメトリーにより細胞表面上のSLC29A1発現量に有意な差を認めた。大量シタラビン療法で再発率が有意に上昇したSNPsでは発現量が低値であった。逆にこのSNPsは中等量シタラビン療法群においては再発率が有意に低値であった。すなわち、24時間持続投与の中等量シタラビン療法では、細胞表面上のSLC29A1の発現量が高い方が再発のリスクが高いことが判明した。

また、寛解導入不良については、*RRM1*に存在するSNPが関係した。

骨髄異形成症候群に対するアザシチジン治療成績；骨髄異形成症候群では治療成績に影響する薬剤代謝関連遺伝子はCTPSであった。治療成功期間、全生存率ともにCTPSに存在する遺伝子多型が統計学的な有意差を認めた。

#### D. 考察

今回の結果から、SLC29A1の発現量に影響するSNPsでシタラピン治療による予後が左右される可能性が示唆された。アザシチジンにおいてはCTPSの遺伝子多型が有意差をもって骨髄異形成症候群の治療に影響し、CTPSにおけるこのSNPの機能解析を今後進めることとする。

## E. 結論

薬剤代謝遺伝子多型が化学療法の治療成績に影響することが判明した。造血細胞移植においても、前処置に使用する薬剤代謝に関する遺伝子多型は、移植成績に何らかの影響を与えることが示唆され、さらに研究を深めることとする。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Mitsuki Miyamoto, Makoto Onizuka, Shinichiro Machida, Masako Toyosaki, Jun Amaki, Yasuyuki Aoyama, Hidetsugu Kawai, Ai Sato, Naoki Hayama, Yoshiaki Ogawa, Hiroshi Kawada, Kiyoshi Ando. ACE deletion polymorphism is associated with a high risk of non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2013 99(2), 175-83.

2. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, Taniguchi S, Kakihana K, Ogawa H, Miyamura K, Eto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic

cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48, 1317-1323, 2013.

3. Christian Harkensee, Akira Oka, Makoto Onizuka, Peter G. Middleton, Hidetoshi Inoko, Hirofumi Nakaoka, Andrew R. Gennery, Kiyoshi Ando, Yasuo Morishima. Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics* 65, 417-427, 2013.

### 2. 学会発表

特記事項なし

## H. 知的財産権の出願、登録状況

### 1. 特許取得

特記事項なし

### 2. 実用新案登録

特記事項なし

### 3. その他

特記事項なし