

## 非血縁者間骨髄移植における HLA ハプロタイプの意義

研究分担者 森島 聡子 藤田保健衛生大学医学部血液内科 講師  
笹月 健彦 九州大学高等研究院 特別主幹教授

### 研究要旨：

非血縁者間骨髄移植が行われた患者とドナーの多数例の HLA 領域の multi-SNP データを用いて、日本人の主要な HLA ハプロタイプのブロック構造を解析し、同一の HLA アリルを所有する複数の HLA ハプロタイプ間で共通の領域は異なっていることが明らかとなった。さらに、HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 が完全一致したドナーから移植を受けた患者で、HLA アリル型及び HLA ハプロタイプと急性 GVHD との関連を解析し、特定の HLA ハプロタイプが急性 GVHD のリスクと関連していることが判明し、HLA アリルやハプロタイプの情報が急性 GVHD の予測因子になる可能性が示された。

### A. 研究目的

HLA 領域には免疫と関連した遺伝子が集中して存在し、自己免疫疾患、感染症、悪性腫瘍などの疾患感受性との関連が数多く報告されている。

同種造血幹細胞移植においては急性 GVHD とドナーと患者の HLA 適合度の関連は重要であるが、患者やドナーの HLA 型や HLA ハプロタイプそのものに由来する遺伝学的背景因子との関連は明らかではない。本研究は、日本人の HLA ハプロタイプとそのブロック構造を multi-SNP データを用いて明らかにするとともに、非血縁者間骨髄移植 (UR-BMT) における HLA ハプロタイプ (HLA-HP) や HLA アリル自体と移植免疫反応との関連を解析した。

### B. 方法

JMDP を介して移植が行われた患者とドナーの Affymetrix GeneChip Mapping 500K array でタイピングした multi-SNP データを用いて明らかにされた日本人で頻度の高い 3 つの HLA-HP (P1, P2, P3) (Blood. 2010; 115: 4664) のホモ接合体の SNP シークエンスを基に、HLA-A から DQB1 にわたる約 3.0 Mb の領域で、患者とドナーの HLA ハプロタイプの

相の推定し、同じ HLA アリルを持つ HLA-HP をグループ化して、主要な HLA-HP グループのコンセンサス配列を同定した。次に HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 のアリルが完全一致した非血縁ドナーより移植を受けた患者 731 例を対象とし、HLA アリルの genotype から EM アルゴリズムを用いて、様々な HLA アリルの組み合わせによるハプロタイプを推定し、所有率が 3% 以上のアリル及び HLA-HP と急性 GVHD との関連を competing risk regression model で解析した。

### C. 結果

HLA ハプロタイプ構造：HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 一致の患者・ドナー 1593 ペア (3186 人) の中で、2808 人 (88.1%) で相の推定ができた。その中から、同じ HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 のアリルの組み合わせを有する HP をグループとして保存性を検討すると、保存の度合いは HP グループごとに様々であった。その中で、SNP 配列が均一でコンセンサス配列の決定が容易であった 25 の HP グループについて、グループ間のコンセンサス配列を比較することで、異なる HP が共有するブロック構造を捉えることが可能となった。

個人の所有するHLAアリルまたはHLA-HPとUR-BMTの急性GVHDの関連性:急性GVHD2-4度のリスクと関連するHLAアリルは複数認められたが、中でも特にHLA-DPB1\*04:02に強い関連が認められた(HR 1.63; P=0.001)。HLA-DPB1\*04:02を有する主なHPの中で、DRB1\*01:01-DQB1\*01:01-DPB1\*04:02には弱い関連が認められたが(HR 1.39; P=0.043)、DRB1\*04:05-DQB1\*04:01-DPB1\*04:02には強い関連が認められたことより(HR 2.13; P<0.001)、急性GVHDと関連する責任遺伝子は後者のHP上に存在することが示唆された。

#### D. 考察

複数の異なるHPグループで、同一のHLAアリルを所有する場合でも、アリル周囲の共有する範囲はグループ同志で異なり、HLAアリルと連鎖する領域を検討する際には、HLAハプロタイプの構造を考慮することが必要と考えられた。さらに、移植免疫反応と関連する責任遺伝子の解明には、HLAハプロタイプの構成を考慮する必要がある。

#### E. 結論

HLAハプロタイプ自体が急性GVHDに関与しており、HLAハプロタイプとそのブロックの重要性を示すことができた。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW, International

Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell T. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(8):1197-1203.

2. Moran D, Morishima S, Malkki M, Petersdorf EW. Identification of the MICA\*070 allele by sequencing and phasing. Hum Immunol. 2013;74(5):557-561.

##### 学会発表

1. Morishima S, Kashiwase K, Azuma F, Yabe T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Shiina T, Satake M, Hiroo S, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y. Impact of HLA allele and haplotype on acute graft-versus-host disease and survival in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor. 55th Annual Meeting of American Society of Hematology (口演, New Orleans, USA, 2013).
2. 森島聡子. 同種造血幹細胞移植におけるHLAハプロタイプの意義. 第22回日本組織適合性学会大会. (シンポジウム, 福島, 2013)
3. 森島聡子, 松尾恵太郎, 小林武, 森毅彦, 鬼塚真仁, 日高道弘, 福田隆浩, 井上雅美, 田中淳司, 熱田由子, 神田善伸, 森島泰雄. HLA一致同朋間移植におけるHLA型およびHLAハプロタイプが急性GVHDに及ぼす影響. 第36回日本造血細胞移植学会総会. (口演, 沖縄, 2014)

#### H. 知的財産権の取得状況

なし