

## KIR リガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討

研究分担者 田中淳司 東京女子医科大学血液内科学講座 主任教授

**研究要旨** 本邦におけるATGを使用しない、Single cordによる臍帯血移植においてKIRリガンドのGVHD方向ミスは生存率や再発などの移植成績に大きな影響を与えていなかったが、HVG方向ミスは生着に悪影響を与えていた。

### A. 研究目的

近年、NK細胞の抑制性受容体でありHLA class I分子をリガンドとするKIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor) と患者HLAの不適合が移植成績に及ぼす影響について注目されている。しかし、その影響については移植細胞源、移植前処置、対象疾患などによって有効性が認められるという報告と反対に効果が認められないという報告が混在しているのが現状である。

本研究においては、我が国におけるKIRリガンド不適合移植成績の現状を正確に把握し、どのような条件下であればKIRリガンド不適合移植が移植成績を向上させるかを明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

2001～2010年に臍帯血移植を施行した全年齢の患者で、HLA-A, B, C遺伝子型の判明している症例でかつ完全寛解期に移植されたALL(286例)、AML(357例)を対象とした。

KIRリガンドとしてHLA-A, B, CのGVH方向、HVG方向ミスの有無とOS, DFS, Relapse, NRM, aGVHD, 生着などとの相関を患者年齢、性別、性不適合、PS、前処置(RIC/MAC)などとともに解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は北大病院IRBの承認のもとに行った。

### C. 研究結果

臍帯血移植においてKIRリガンドとしてHLA-A, B, CのGVH方向ミスの有無とOS, DFS, Relapse, NRM, aGVHD, 生着などには有意な相関は認められなかった。しかし、ALLにおいては、HLA-A, B, CのHVG方向ミス

は生着を悪化させていた(HR 0.66, 95%CI 0.47-0.91,  $p=0.013$ )。またAMLにおいては有意ではなかったが悪化する傾向にあった(HR 0.78, 95%CI 0.59-1.08,  $p=0.15$ )。

### D. 考察

臍帯血移植ではHLA不一致が多くその移植成績とKIR適合度の関連が注目されており、ヨーロッパのグループ(Willemze et al. Leukemia 23: 492, 2009)は80%の症例にATGを併用する完全寛解期AML, ALLにおけるKIRのGVH方向ミスマッチ移植が特にAMLの生存率を有意に改善することを報告している。しかし、本邦において臍帯血移植にATGすることはほとんどないためKIR GVH方向ミスマッチ移植の有効性は認められず、一方でHVG方向ミスでは臍帯血移植の生着に関わる不安定性とあいまって、生着を悪化させたものと推測された。

### E. 結論

本邦におけるATGを使用しない、Single cordによる臍帯血移植においてKIRリガンドのGVHD方向ミスは移植成績に影響を与えないが、HVG方向ミスは生着に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kikihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegami K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 48(1):56-62, 2013.
2. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs. related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia* 27(2):286-294, 2013.
  3. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Morishima Y, Tanaka J, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and cause of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 48(4):529-536, 2013.
  4. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morisima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J. Impact of donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncology* 24:1594-1602, 2013.
  5. Wakao H, Yoshikiyo K, Koshimizu U, Furukawa T, Enomoto K, Matsunaga T, Tanaka T, Yasutomi Y, Yamada T, Minakami H, Tanaka J, Oda A, Sasaki T, Wakao R, Lantz O, Udagawa T, Sekiya Y, Higuchi K, Harada N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Fujita H. Expansion of Functional Human Mucosal-Associated Invariant T Cells via Reprogramming to Pluripotency and Redifferentiation. *Cell Stem Cell*. 12(5):546-558, 2013.
  6. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Recipient decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 48:1198-1204, 2013.
  7. Torimoto Y, Sato K, Ikuta K, Hayashi T, Hirayama Y, Inamura J, Kobayashi H, Kobayashi R, Koda K, Kurosawa M, Mori A, Ota S, Sakai H, Shigematsu A, Shindo M, Shinzaki H, Takahashi F, Takimoto R, Tanaka J, Yamamoto S, Kohgo Y, Fukuhara T. A retrospective clinical analysis of Japanese patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified: Hokkaido Hematology Study Group. *Int J Hematol*. 2013 Aug;98(2):171-178.
  8. Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. Effects of KIR-ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer Journal* 3, e164; 2013. doi:10.1038/bcj.2013.62
  9. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, Masauzi N. Reduced-intensity versus myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients aged over 45 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission: A study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant*. 48:1389-1394, 2013.
  10. Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H, Tanaka J. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 48:1513-1518,

2013.

11. Mori N, Ohwashi M, Yoshinaga K, Mitsuhashi K, Tanaka N, Teramura M, Okada M, Shiseki M, Tanaka J, Motoji T.

L265P Mutation of the MYD88 Gene Is Frequent in Waldenström's Macroglobulinemia and Its Absence in Myeloma. *PLoS ONE* 8:e80088, 2013.

12. Nishiwaki S, Atsuta Y, Tanaka J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative sources for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia:

What should we choose when no HLA-matched related donor is available? *Bone Marrow Transplant* 48:1369-1376, 2013.

13. Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, Ota S, Torimoto Y, Kakinoki Y, Yamamoto S, Kurosawa M, Hatakeyama N, Haseyama Y, Sakai H, Sato K, Fukuhara T. Etoposide-containing conditioning reg-

imen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCIT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep 16. doi: 10.1038/bmt.2013.145. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

1. Tanaka J, Takahashi Y, Yabe T, Morishima Y, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Ohnishi Y, Miyamura K, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction did not affect outcomes of single umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. 18th Congress of European Hematology Association (EHA) 2013.6.13-16, Stockholm, Sweden.

## H . 知的財産権の出願・登録状況 なし