

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：免疫遺伝情報に基づく非血縁移植統合データベースの構築と最適なドナー・さい帯血の選択
2. 研究開発代表者：森島泰雄（愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部）
3. 研究開発の成果

HLA 適合同胞ドナーがない場合、非血縁者間造血幹細胞移植（UR-HSCT）やさい帯血移植（CBT）が選択されるが、ドナーの免疫担当細胞が患者組織を攻撃する移植片対宿主病（GVHD）や移植後の白血病再発を抑制する移植片対白血病効果（GVL）が生じる。どの HLA 遺伝子座やどの HLA 遺伝子型がドナーと患者で不適合な場合に GVHD や GVL が生じるかを明らかにすることが、移植の成績を向上させる第 1 の方策である。現在、同種造血幹細胞移植において移植免疫反応や患者の予後の予測、治療法の選択に用いられているデータベースは主に臨床情報と患者とドナー・さい帯血の HLA 型の適合度だけに基づきなされているのが現状である。本研究班では最新の免疫学的手法で得られる新たな HLA や HLA 以外の免疫遺伝学的知見を見出し、臨床情報を統合した非血縁移植データベースを構築し、より適切なドナー選択、治療法選択のアルゴリズムを確立することを目的としている。HLA の基礎研究者と造血細胞移植専門医とが共同して、移植検体を用いて精緻な免疫学的手法として 1) 次世代シーケンサによる HLA typing, 2) genome wide association study (GWAS) の検証により得られた SNPs, 3) 臨床的に有用であることが確認された非 HLA 遺伝子多型、4) HLA ハプロタイプブロック、5) NK 細胞受容体遺伝子を解析し、得られた情報を包括的に挿入した免疫遺伝情報共有試料ファイルを構築中である。この共有ファイルと臨床データを加えたデータベースを構築し、患者・ドナー（さい帯血）の情報（年齢、性、疾患、病期、病態、HLA 型、細胞数など）に基づきデータを解析している。

本年度得られた主な成果は、1) 次世代シーケンサによる HLA アリルタイピング法の開発：日本骨髄バンクから得た 46 検体（日本人の HLA 型の 99.5%以上をカバー）について、既知のアリル型（4 桁）と一致するとともに、新たに 6 桁レベルで同定でき、さらに少量（1 μ g genome DNA）で測定できることを検証できた（BMC Genomics. 2015）。2) 非血縁ドナーと患者 HLA リスクの同定：非血縁者間移植において HLA-A, -B, -C のアリルレベルの適合度の移植免疫反応に与える影響を確認するとともに、新たに HLA-DRB1 と DQB1 の両アリルのミスマッチがあると急性 GVHD と移植後死亡のリスクが相乗的に高くなることを見出した（Blood 2015）。さらに、重症急性 GVHD ハイリスクなアリルとして HLA-B*51:01 と -C*14:02 が同定され、これらと連鎖するこの領域の HLA ハプロタイプ解析を進めている（Haematologica 2016）。3. ドナーと患者の非 HLA 多型の同定：74 個の非 HLA 遺伝子多型を対象に validation analysis として HLA-DPB1 のみ不適合 1003 ペアを解析中である。4) GWAS 解析の結果、5 個の非 HLA 多型が有意に急性 GVHD と関連することを見出した（Blood 2015）。5) 日本のさい帯血バンクを介した非血縁さい帯血移植約 1800 ペアの HL-A, B, C, DRB1 とともに HLA-DQB1 と DPB1 アリル（遺伝子型）を同定し、移植データとの関連を解析し、HLA-DPB1 不適合が移植免疫反応である移植片対白血病反応（GVL）を生じさせることが明らかになった。

今後これら免疫遺伝学的な情報を集約したデータベースを構築するとともに、組織適合性に基づいたドナー・さい帯血選択のアルゴリズムを作成する。