



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2022
JUN
特別号

性別不一致同種造血幹細胞移植における Y 染色体欠損の意義に関する検討

自治医科大学医学部総合医学1（血液科）大学院生の玉置雅治らは、日本全国同種造血幹細胞移植レジストリデータを用いて、女性ドナーから男性レシピエントに対する性別不一致同種移植における、Y 染色体欠損の意義に関して検討を行いました。この研究成果は、Blood Advances 誌に掲載されました。

論文著者：Masaharu Tamaki, Kazuaki Kameda, Shun-ichi Kimura, Naonori Harada, Naoyuki Uchida, Noriko Doki, Masatsugu Tanaka, Kazuhiro Ikegame, Masashi Sawa, Yuta Katayama, Shigesaburo Miyakoshi, Takahide Ara, Junya Kanda, Makoto Onizuka, Takahiro Fukuda, Yoshiko Atsuta, Yoshinobu Kanda, Kimikazu Yakushijin, Hideki Nakasone.

掲載雑誌：Blood Advances, 6 (2022), pp1895-1903.

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006456>

Q1. 今回の研究を行うまでの経緯を教えてください。

同種造血幹細胞移植は、造血器腫瘍に対する最も強力な根治療法の一つです。その治療効果は、移植前処置（大量化学療法や放射線療法）による抗腫瘍効果と移植片対白血病効果（GVL 効果）の2つに由来します。しかし一定の頻度で移植片対宿主病（GVHD）を合併し、中には GVHD によって亡くなる患者さんも多くいらっしゃいます。GVL 効果および GVHD は、ドナー由来のリンパ球がレシピエント由来の腫瘍細胞や正常臓器を攻撃することで生じる病態です。攻撃のターゲットとして最も重要なものはヒト白血球抗原（HLA）ですが、HLA 以外の組織抗原（マイナー抗原）も重要であるとされています。

マイナー抗原として有名なものの一つに、HY 抗原があります。これは Y 染色体上の遺伝子によりコードされている蛋白であり、男性に特異的なものです。よって女性ドナーから男性レシピエントに対して同種移植を行った場合、この HY 抗原をターゲットとして GVL 効果や GVHD が生じる可能性が考えられます。しかし Y 染色体は加齢その他の原因により欠損することが知られています。Y 染色体欠損 (deletion of Y chromosome: Del(Y)) を来した症例では HY 抗原の発現が低下し、GVL 効果の減弱による再発の増加や、GVHD 減少に伴う非再発死亡の減少が予想されます。しかしこれまで、同種移植における Del(Y) の意義を検討した研究はありませんでした。

そこで我々の研究グループでは、日本の移植レジストリデータを用いて、同種移植における Del(Y) の意義を検証することにしました。

Q2. 今回の研究の成果を教えてください。

今回の研究では移植前の骨髄液を用いた染色体検査を基に、Del(Y)を有する患者群と有さない患者群で、再発や非再発死亡（NRM）を中心とした臨床アウトカムの比較を行うことを目的としました。まずレジストリデータより、①成人男性患者、②原疾患が急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病・骨髄異形成症候群・骨髄増殖性疾患のいずれかであること、③初回同種移植を2010年1月～2019年12月までに施行された症例であること、の3つを基準として、適格症例を抽出しました。更にこれを女性ドナー・男性レシピエント、男性ドナー・男性レシピエントの2つのコホートに分け、それぞれに生存解析を行いました。

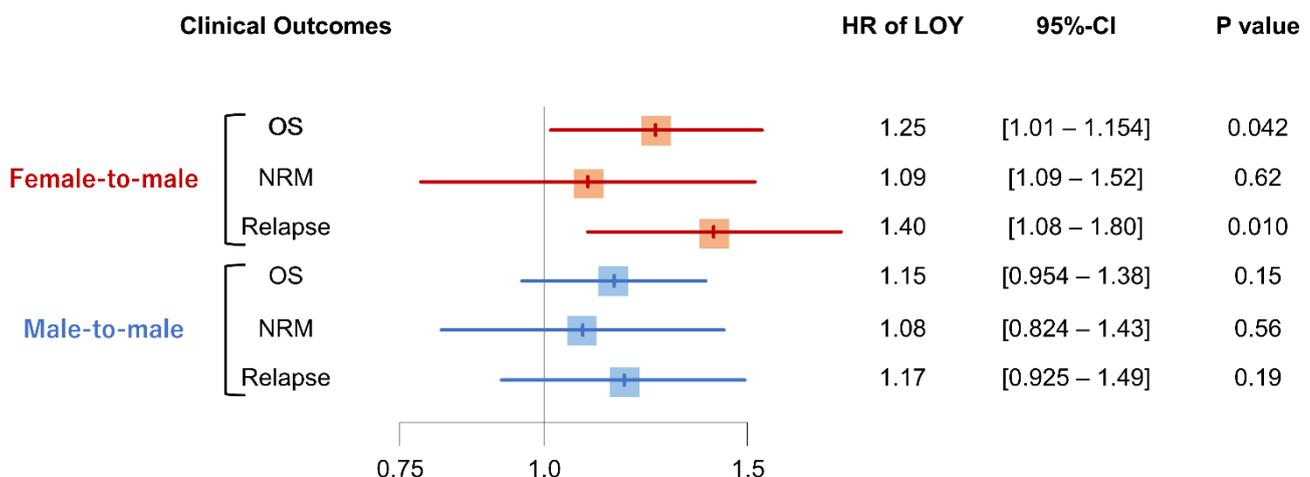
女性ドナー・男性レシピエントのコホートでは、Del(Y)群155例、非Del(Y)群4149例を確認。Del(Y)は不良な全生存率（OS）、再発と有意な関連性が認められましたが（HR of OS 1.25 [95% CI: 1.01 – 1.54]; HR of relapse 1.40 [95% CI: 1.08 – 1.80]）、NRM や GVHD との関連性は認められませんでした。マッチドペア解析においても、Del(Y)群で累積再発率が有意に高くなる結果が認められましたが（5年累積再発率 45.8% vs 30.8%, P = 0.037）、OS や NRM は同等でした。一方で男性ドナー・男性レシピエントのコホートにおいては、Del(Y)はいずれの生存アウトカムとも関連性が認められませんでした。

今回の研究では、女性ドナー・男性レシピエントのコホートのみにおいて、Del(Y)に伴う再発の増加が認められました。この結果から、Del(Y)によってHY抗原の発現が低下し、それによりGVL効果が減弱。再発の増加に至った可能性が示唆されました。

Q3. 今後はどのような展開が期待されますか？

Del(Y)を有する症例では、通常行われる免疫抑制剤の早期減量、ドナーリンパ球輸注といった、GVL 効果に依存した移植後治療の効果はあまり期待できないと予想されます。よって移植後に維持療法・地固め療法として化学療法を追加するなど、Del(Y)症例に特化した形での治療開発が必要と考えられ、本研究はその根拠になると考えられます。

また今回の研究はHY抗原のGVL効果への関与を、臨床データから証明したのと考えられます。今後はHY抗原特異的な細胞障害性T細胞を同定し、Y染色体を有する細胞・有さない細胞を用いてキリングアッセイを行うなどすることで、HY抗原によるGVL効果のメカニズムがより明らかになると期待されます。



【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ