



# Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2023  
JUL  
特別号

## 抗胸腺細胞グロブリンが性別不一致同種造血幹細胞移植後の生存に与える影響に関する検討

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、日本全国の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いて、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）を用いた移植片対宿主病（GVHD）予防が、生存にどのような影響を与えるのか検討しました。この研究成果は、Scientific Reports 誌に掲載されました。

論文著者：Masaharu Tamaki, Yu Akahoshi, Masahiro Ashizawa, Yukiko Misaki, Satoshi Koi, Sung-Won Kim, Yukiyasu Ozawa, Shin-ichiro Fujiwara, Shinichi Kako, Ken-ichi Matsuoka, Masashi Sawa, Yuta Katayama, Makoto Onizuka, Yoshinobu Kanda, Takahiro Fukuda, Yoshiko Atsuta, Kimikazu Yakushijin, Hideki Nakasone.

掲載雑誌：Scientific Reports, 13 (2023), 7166.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-34442-y>

### 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、造血器悪性腫瘍に対する根治的な治療法の一つです。強力な化学療法や放射線療法を利用した移植前処置の後にドナー由来の造血幹細胞を輸注し、造血機能の回復を図ります。またドナー由来の細胞によって再構築された免疫機構は、レシピエント由来である腫瘍細胞の排除に関与します（GVL 効果）。一方でドナー由来細胞は正常臓器も攻撃するため、一定の頻度で GVHD を発症します。中には GVHD で亡くなられる患者さんも多くいらっしゃり、移植後非再発死亡の主要な原因の一つとなっています。

GVHD のリスクには様々なものが報告されていますが、女性ドナーと男性レシピエントの組み合わせによる性別不一致移植（FtoM 移植）もその一つです。FtoM 移植では男性特異的な抗原である HY 抗原がレシピエント側のみに発現しているため、この HY 抗原が GVHD や GVL のターゲットになっていると考えられています。

一方で GVHD のリスクを軽減する方法についてもこれまで様々なものが考案されており、ATG の併用により GVHD の予防を強化する方法もその一つです。ATG の併用が GVHD の発症を減少させることはこれまで繰り返し報告されていますが、ATG による免疫抑制には感染症や再発が増加する懸念があります。FtoM 移植においても GVHD 予防に ATG を併用することで GVHD のリスクを減少できる可能性がある一方で、免疫抑制により感染症が増加したり、GVL 効果が減弱されることで再発が増加したりする可能性があります。しかしこれまでのところ、FtoM 移植における ATG 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は、日本の移植レジストリデータを用いて FtoM 移植における ATG 併用 GVHD 予防法が生存にどのような影響を与えるのか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、FtoM 移植と男性ドナー・男性レシピエントの移植 (MtoM 移植) の 2 つのコホートにおいて ATG 有無による生存アウトカムの比較を行い、FtoM 移植における ATG の効果を検証することとしました。まずレジストリデータより、①成人及び小児男性患者、②移植時期が 2012 年 1 月～2019 年 12 月、③原疾患が急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫の寛解期、慢性骨髄性白血病慢性期・移行期、骨髄異形成症候群もしくは骨髄増殖性疾患、④ドナーソースが HLA8/8 座一致もしくは 7/8 の 1 座ミスマッチである非血縁骨髄・末梢血幹細胞であること、の 4 点を満たす 3259 例 (FtoM 移植 828 例、MtoM 移植 2431 例) を抽出しました。

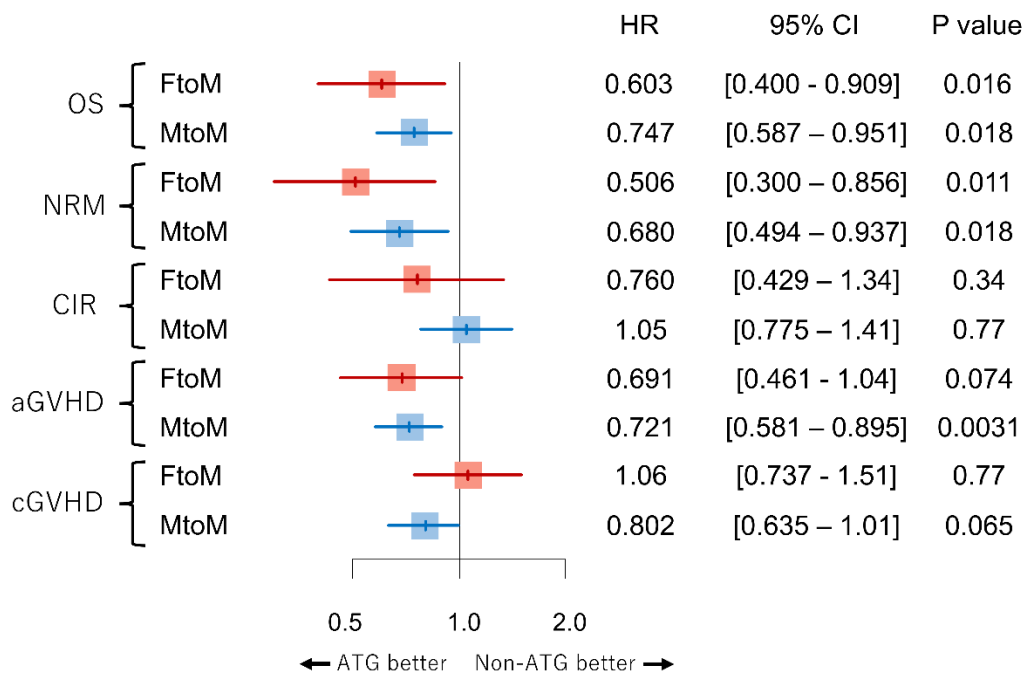
FtoM 移植コホートでは ATG 使用群において全生存率 (OS) (HR 0.60 [95% CI: 0.40 - 0.91]) と NRM (HR 0.51 [95% CI: 0.30 - 0.86]) が優位に良好でしたが、慢性 GVHD の減少は認められませんでした (HR 1.06 [95% CI: 0.74 - 1.51])。一方で MtoM 移植コホートにおいては ATG 使用群で OS と NRM が優位に良好であり、慢性 GVHD についても ATG 使用群で良好な傾向が認められました。再発については FtoM 移植・MtoM 移植ともに ATG 使用との関連を認めませんでした。

以上より FtoM 移植における ATG の使用は、慢性 GVHD の発症リスクを低減できないものの、GVL 効果を損なうことなく OS・NRM を改善できる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？

今回の研究結果により、ATG が FtoM 移植における有望な GVHD 予防方法であることが示唆されました。今後 FtoM 移植において ATG を積極的に使用する根拠になると考えられます。

また GVHD のリスクを低減する方法は ATG 以外にも、ドナーソースの変更や移植後シクロホスファミドの使用など様々なものが考案されています。様々な移植手法について同様の検討を重ねることにより、FtoM 移植における最善の移植方法を見出すことができると期待されます。



【発行】

自治医科大学地域医療オープン・ラボ