

リンパ腫に対する臍帯血移植の予後予測因子

—日欧国際共同研究—

概要

京都大学医学部附属病院 諫田淳也 講師、渡邊瑞希 病院助教、日本造血細胞移植データセンター/愛知医科大学教授 熱田由子 センター長、ユーロコード Éliane Gluckman 教授らの研究グループは、日欧におけるリンパ腫に対する臍帯血移植の予後予測因子を明らかとしました。

同種造血幹細胞移植は再発・難治性リンパ腫の一部に対して治癒をもたらす強力な免疫療法です。臍帯血は、HLA^(注1)一致ドナーに代わる代替移植ソースとして急速に拡大しました。急性白血病に対しては、日欧国際共同研究にて臍帯血移植の予後予測因子やGVHD^(注2)が予後に及ぼす影響を明らかにしました (Kanda J, et al. *Leukemia*. 2020;34(1):128-137, Kanda J, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jan;57(1):57-64.)。本研究では、日欧におけるリンパ腫に対する臍帯血移植の特徴、予後予測因子の共通点および差異を明らかとしました。

本成果は、2023年12月15日に国際学術誌「*Blood Advances*」にオンライン掲載されました。



(Credits: KyotoU/Robin Hoshino)

1. 背景

抗癌剤治療に抵抗性を示す、あるいは再発する可能性が高いリンパ腫に対して、同種造血幹細胞移植は、移植されたドナーの免疫細胞による抗腫瘍効果（移植片対腫瘍効果^{注3}）により根治が期待できる免疫療法です。HLA を適合させることがGVHDなどの免疫学的な合併症リスクを低下させるため、HLA 適合血縁・非血縁者が最も良いドナーと考えられていますが、HLA 適合ドナーが見出せない、あるいは適切な時期に得られないこともしばしば経験します。

臍帯血は、HLA 一致ドナーに代わる代替移植ソースとして確立しました。特に本邦において、臍帯血移植は積極的に行われており、2022 年度には 1335 件（日本で実施された非血縁者間同種移植全体の 56%）実施されました。臍帯血移植件数は世界中で最も多く、日本が世界をリードしています。また、HLA 適合非血縁者間骨髄移植とほぼ同等の成績であることも示されています。

移植後にシクロホスファミドを用いた HLA 不適合血縁者間移植が比較的安全に実施できるようになり、代替移植ソースとしての臍帯血の役割は変化していますが、臍帯血は、他の適切なドナーが適時に入手できない場合に優れた代替移植ソースであり、臍帯血移植の治療成績を向上させることは非常に重要です。

一方、海外においては、臍帯血移植は、生着不全や早期の移植関連合併症の頻度が他の移植ソースと比較しやや高いことが問題となり、移植件数が減少しています。臍帯血移植の成績をさらに改善するためには、国際共同研究が非常に重要と考えられます。

この問題に取り組むため、日本造血・免疫細胞療学会、日本造血細胞移植データセンター、欧州臍帯血研究施設であるユーロコード、欧州血液骨髄移植学会による国際共同研究を行い、共同研究基盤を確立しました（Kanda J, Leukemia. 2020;34(1):128-137）。その基盤に基づき、本研究においては、日欧のリンパ腫に対する臍帯血移植の特徴と予後予測因子を解析し、今後の治療戦略と予後改善に生かすことを目的としました。

2. 研究手法・成果

2000 年から 2017 年に初回臍帯血移植を受けた 18 歳から 75 歳のリンパ腫の患者を対象としました（欧州：単一臍帯血移植、192 例、複数臍帯血移植、304 例、日本：単一臍帯血移植、1150 例）。ホジキンリンパ腫の患者割合は欧州で高く（26% vs. 5%）、成熟 T/NK 細胞リンパ腫の患者割合は日本で高い結果でした（20% vs. 35%）。日本のコホートでは、高齢患者（50 歳以上）の割合が高く（59% vs. 39%）、疾患リスク指数の高リスク群の割合が高い結果でした（49% vs 14%）。疾患高リスクは、日欧関わらず生存率低下と関連し（欧州：ハザード比 1.87、 $p=0.001$ 、日本：ハザード比 2.34、 $p=0.001$ ）、リンパ腫再発・増悪と関連していました（欧州：ハザード比 2.04、 $p=0.007$ 、日本：ハザード比 2.96、 $p<0.001$ ）（図 1、2）。全身放射線照射（TBI）を含む移植前処置レジメンは、欧州、日本ともに生存の延長に寄与しました（図 3）。生存に対する HLA 不適合数（2 以上 vs. 2 未満）の負の影響は欧州でより強く認められました（欧州：ハザード比 1.52、 $p=0.007$ 、日本：ハザード比 1.18、 $p=0.107$ ）。

患者、疾患、移植の特徴が異なるにもかかわらず、リンパ腫に対して臍帯血移植を受けた患者の疾患リスク指数が高い患者は、日欧ともに生存率は低い結果でした。また、全身放射線照射はいずれにおいても移植前処置に含める必要があると考えられます。HLA 不適合が生存に及ぼす影響の違いは、人種における免疫学的差異を示唆しているかもしれません。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、リンパ腫における日欧の臍帯血移植における特徴が明らかとなり、HLA の意義が日欧で異なる

可能性を示しました。また全身放射線照射を移植前処置に組み込むことの重要性が示されると同時に、日欧問わず適切な患者を選択することで、良好な成績が得られることが示されました。このデータをもとに、国際共同介入試験を計画できればと考えています。

また、本研究では成人リンパ腫を対象に解析しましたが、小児臍帯血移植における影響は明らかとなっており、今後も研究を進めていきたいと考えております。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院 諫田淳也講師（日本造血・免疫細胞療法学会 国際委員会委員）、同病院 渡邊瑞希病院助教、日本造血細胞移植データセンター/愛知医科大学教授 熱田由子 センター長、ユーロコード Eliane Gluckman 教授、日本造血・免疫細胞療法学会 岡本真一郎前理事長（慶應義塾大学医学部 名誉教授）、同学会 国際委員会 高橋聡 委員長（東京大学医科学研究所 臨床精密研究基盤社会連携研究部門 特任教授）らの共同研究として行われました。

また、本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤C（研究開発代表者：諫田淳也）「網羅的なHLA及び臨床情報の機械学習による同種移植の国際標準予後予測アルゴリズム」の助成を受けて行われました。

<研究者のコメント>

本研究は、日本造血・免疫細胞療法学会、日本造血細胞移植データセンター、ユーロコード、欧州血液骨髄移植学会との3つ目の共同研究として実施いたしました。様々な代替移植ソースが利用可能な状況ではありますが、臍帯血移植も重要な移植法の一つです。臍帯血移植は日本が世界をリードしている分野であり、本研究においても国際共同研究を主導し良い提言を行うことが出来ました。また、本研究にご協力いただきました、患者さん、ご家族、臍帯血を提供して下さったお母さん、そして採取して下さった産科の先生方、移植医療にかかわるスタッフの皆様にご心より感謝いたします。さらに良いエビデンスが確立できるように努力していきたいと思っております。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Cord blood transplantation for adult mature lymphoid neoplasms in Europe and Japan（日欧における、成人成熟リンパ系腫瘍に対する臍帯血移植）

著者：Mizuki Watanabe, Junya Kanda, Fernanda Volt, Annalisa Ruggeri, Ritsuro Suzuki, Hanadi Rafii, Fumihiko Kimura, Barbara Cappelli, Eisei Kondo, Graziana Maria Scigliuolo, Satoshi Takahashi, Chantal Kenzey, Monica M. Rivera-Franco, Shinichiro Okamoto, Vanderson Rocha, Patrice Chevallier, Jaime Sanz, Sabine Fürst, Jan Cornelissen, Noel Milpied, Naoyuki Uchida, Yasuhiro Sugio, Takafumi Kimura, Tatsuo Ichinohe, Takahiro Fukuda, Mohamad Mohty, Régis Peffault de Latour, Yoshiko Atsuta, Eliane Gluckman

掲載誌：Blood Advances DOI：https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010598

<用語解説>

(注1) HLA : Human Leukocyte Antigen (ヒト白血球型抗原)

遺伝子の第6染色体短腕部に存在する、主要組織適合遺伝子複合体の産物。抗原提示など免疫において重要な役割をはたしている。同種造血細胞移植においては、HLAを適合させたドナーを選択することで、GVHDや拒絶などの免疫学的合併症の頻度を低下させることができる。

(注2) GVHD : Graft-versus-host disease (移植片対宿主病)

ドナーの免疫細胞(移植片)が、免疫応答によって患者(宿主)の臓器を攻撃することによっておこる症状の総称である。移植後早期に発症する急性型と、主に3か月以降に発症する慢性型に分類される。また急性型は重症度によりグレード1から4の4段階に分類され、慢性型は、古典的には、限局型、広範型に分類される。

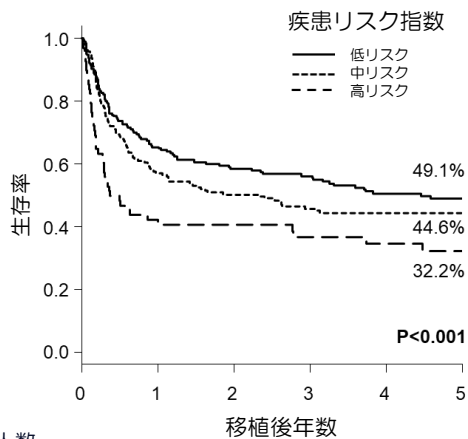
(注3) 移植片対腫瘍効果

ドナーの免疫細胞(移植片)が、免疫応答によって腫瘍を攻撃することによっておこる効果

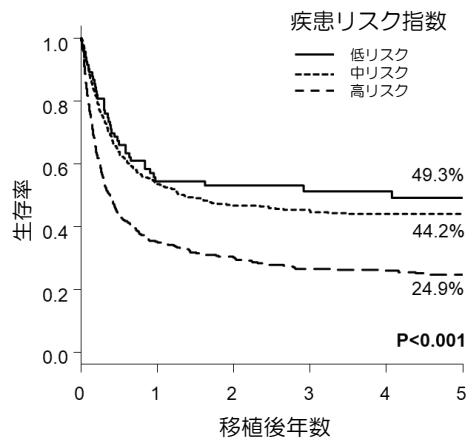
<参考図表>

図1 疾患リスク指数ごとの生存率

(a) 欧州



(b) 日本



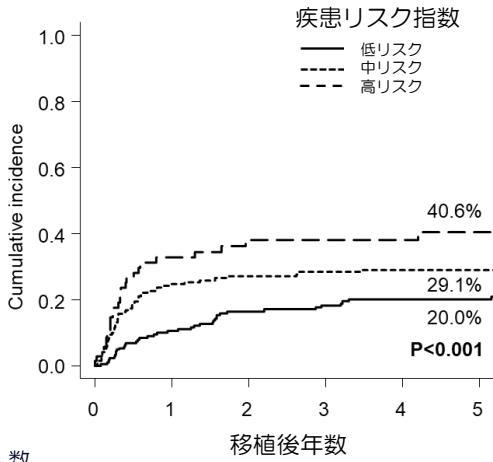
リスク人数

リスク	0	1	2	3	4	5
低リスク	208	127	104	95	75	57
中リスク	191	105	84	70	60	40
高リスク	68	27	22	18	16	11

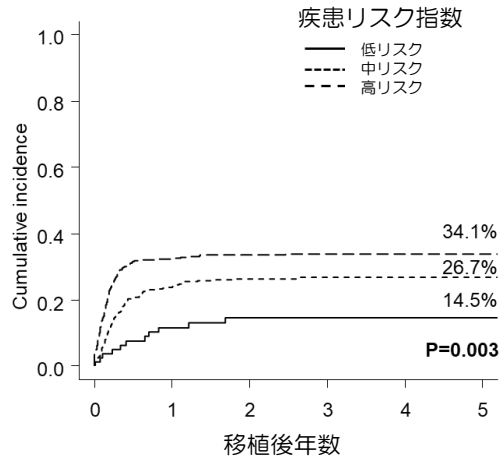
リスク	0	1	2	3	4	5
低リスク	84	42	36	30	25	20
中リスク	458	222	162	133	101	77
高リスク	567	181	135	96	75	57

図2 疾患リスク指数ごとの再発率

(a) 欧州



(b) 日本



リスク人数

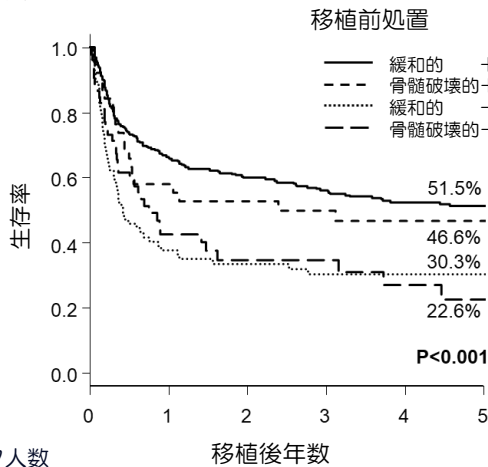
低リスク
中リスク
高リスク

	208	113	88	78	60	49
低リスク	208	113	88	78	60	49
中リスク	191	84	68	57	48	29
高リスク	68	20	13	12	10	5

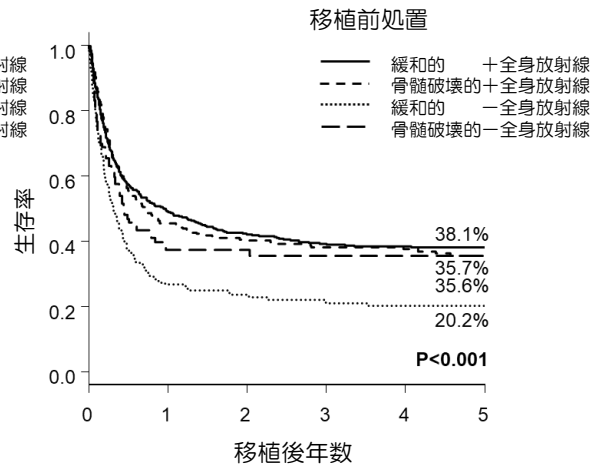
	81	38	31	26	21	16
低リスク	81	38	31	26	21	16
中リスク	456	191	141	115	88	68
高リスク	565	157	117	85	69	52

図3 移植前処置ごとの生存率

(a) 欧州



(b) 日本



リスク人数

緩和的 + 全身放射線
骨髄破壊の + 全身放射線
緩和的 - 全身放射線
骨髄破壊の - 全身放射線

	301	193	162	144	117	86
緩和的 + 全身放射線	301	193	162	144	117	86
骨髄破壊の + 全身放射線	38	22	19	16	15	10
緩和的 - 全身放射線	83	28	21	18	14	8
骨髄破壊の - 全身放射線	53	20	12	9	7	5

	602	264	199	159	122	97
緩和的 + 全身放射線	602	264	199	159	122	97
骨髄破壊の + 全身放射線	280	116	91	71	62	42
緩和的 - 全身放射線	175	46	32	22	16	15
骨髄破壊の - 全身放射線	92	31	21	15	7	4