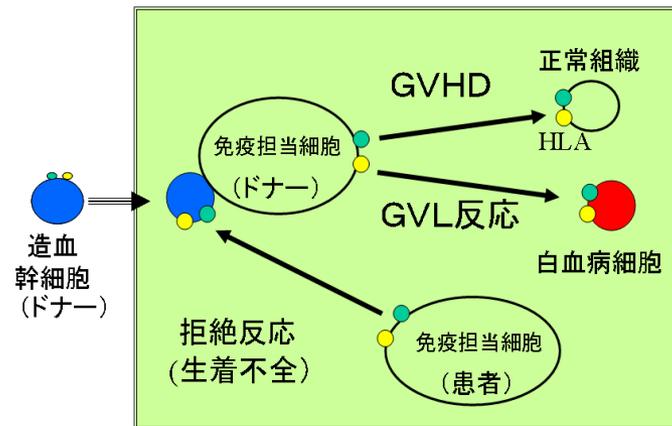


組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究

背景

造血幹細胞移植は造血器腫瘍をはじめ難治の病気に高率に治癒をもたらす治療法として確立され、兄弟にHLA(白血球の型)の適合したドナーが見出されない患者には日本骨髄バンクやさい帯血バンクネットワークを介した非血縁同種造血幹細胞移植が実施され、現在では各移植が年間約1000例実施されている。

非血縁移植ではドナーと患者との組織適合性抗原(とくにHLA:ヒト主要組織適合性抗原)が適合していないと重症な移植片対宿主病(GVHD)あるいは移植片の拒絶などの移植合併症が高率に生じ、患者の予後が悪くなる。



移植後の移植免疫反応



日本骨髄バンク

HLAの研究者 + 移植医

研究事業

検体保存事業・移植データベース

+ さい帯血バンク・移植

研究組織とその基盤

目的と方法

このため、ドナーと患者のどのHLA型やHLA以外の組織適合性抗原が適合すれば重篤な移植免疫反応を防ぎ、良い移植成績が得られるかについて、精緻で最新の免疫遺伝学手法(HLA遺伝子型、全ゲノム多型解析、マイクロサテライト解析、HLAハプロタイプ解析、NK細胞受容体解析など)を用いて解析した。検体と臨床データは日本骨髄バンクにおける検体保存事業で得られた約6000と多数のペアを用い、高度な統計手法を用いた。得られた結果は、日本骨髄バンクと緊密な連携をとり、HLAに基づくドナー選択基準への導入が検討され、さい帯血移植・バンクへの応用も視野に入れた。

得られた研究成果とドナー選択・非血縁移植への導入

ドナーからの移植細胞による重篤な合併症(GVHD)に関与する組織適合性抗原が明らかになった。

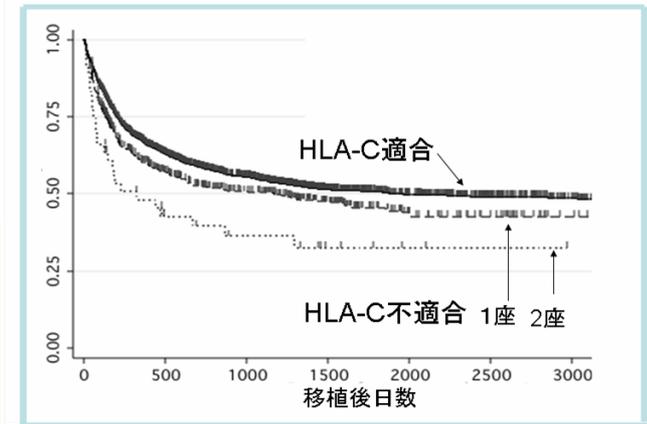
- HLA-A, BだけでなくC座の適合・不適合
- ドナーと患者のHLA型の組み合わせ
- ナチュラルキラー細胞の受容体の組み合わせ
→骨髄バンクにおけるHLA-C検査の導入とドナー選択に適用
- HLA分子内の部位とアミノ酸の置換
- 患者のHLAハプロタイプ(HLA-A-DRの組み合わせ)
- HLA領域以外のGVHDに関連する遺伝子とその型

ドナーからの移植細胞が白血病の再発を予防する効果(GVL)のあるHLA抗原が明らかになった。

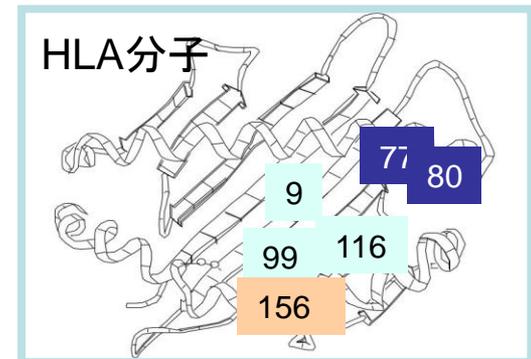
- HLA-CとHLA-DPB1が関与
- HLA型の組み合わせが重要
- HLA分子内の部位とアミノ酸の置換
→GVHDを起こさずGVL効果を生じさせるドナーの選択の可能性

まとめと今後の展望

本研究は全国の移植施設、骨髄バンク関係者の協力を得たデータ試料バンクと精緻な組織適合性研究の基盤があつてなされたもので、迅速に骨髄バンクを介したドナー選択に適用され非血縁移植成績の向上に役立っている。今後、さい帯血移植への研究の進展と臨床応用が期待される。さらに、移植免疫反応に関与する責任遺伝子の解明など免疫遺伝学的基礎研究への展望が開けた。造血細胞移植は再生医療の中で最もHLAや組織適合性に関する知見が集積されており、iPS細胞バンクへの応用などの基礎データとなろう。



HLA-C座が適合していないと移植後の生存が悪くなる



移植免疫反応に関与するHLA分子の部位が同定された