

氏 名	たまき まさはる 玉置 雅治
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 739 号
学位授与年月日	令和 7 年 3 月 17 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	性別不一致同種造血幹細胞移植が予後に与える影響と至適移植方法の探索に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 大森 司 (委 員) 准教授 中原 史雄 講師 駒田 敬則

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

同種造血幹細胞移植は造血器悪性腫瘍や重症造血不全に対する根治療法だが、移植片対宿主病 (GVHD) を中心とした合併症が問題である。GVHD はドナー・レシピエント間の免疫反応による病態だが、この反応は抗腫瘍効果 (GVL 効果) にも関与すると考えられている。慢性 GVHD のリスク因子として女性ドナーから男性レシピエントへの性別不一致移植 (female-to-male 移植) が知られており、原因として Y 染色体抗原 (HY 抗原) のミスマッチが考えられている。しかし、HY 抗原の GVL 効果への関与の有無や至適移植方法については明らかにされていない。また慢性 GVHD の病態には IL-17 分泌性ヘルパー T 細胞 (Th17) が重要な役割を果たしているが、移植後の Th17 の動態や female-to-male 移植における影響については明らかにされていない。本研究ではレジストリデータの後方視的解析と患者検体を用いたトランスレーショナルリサーチにより、性別不一致移植の臨床的意義と至適移植方法について探索を行った。

### 2 研究方法

#### ① 同種移植前 Y 染色体欠損が予後に与える影響

本邦の造血幹細胞移植レジストリデータ (TRUMP) より、移植前の染色体核型情報を有する男性同種移植症例の臨床情報を取得。Female-to-male 移植コホートと male-to-male 移植 (=性別一致移植) コホートへ層別化し、同種移植前の時点で Y 染色体が欠損している (del(Y)) 群と欠損していない (Y-present) 群で予後の比較を行った。アウトカムは全生存率 (OS)、再発、非再発死亡 (NRM)、急性・慢性 GVHD を解析対象とした。

#### ② Female-to-male 移植における抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の意義

TRUMP より、非血縁同種骨髄もしくは末梢血幹細胞移植を施行した男性症例を抽出。Female-to-male・male-to-male 移植コホートへ層別化し、ATG 使用群・非使用群で予後を比較した。

#### ③ 臍帯血移植と female-to-male 非血縁骨髄移植の比較

TRUMP より臍帯血移植の男性症例、female-to-male の非血縁骨髄移植症例を抽出。臍帯血移植 (UCBT) 群・HLA 一致・不一致非血縁 female-to-male 骨髄移植 (UFMBMT) 群の 3 群で予後を比較した。

#### ④ 同種移植後の Th17 の動態に関する検討

当院で初回移植を施行し 1 年以上無増悪生存した 32 例を対象とした。移植後 3・6・12 か月時点で末梢血単核球を凍結保存。フローサイトメトリー・セルソーターにより Th17 を分離し、T 細胞

受容体 (TCR) のシーケンスライブラリーを作成。次世代シーケンスを行った。得られた結果に対して、TCR の多様性に関する解析を行った。多様性の指標には Shannon' s index を用いた。

### 3 研究成果

- ① Female-to-male 移植コホートでは、del(Y)は不良な OS (HR 1.25, 95% CI 1.01-1.54,  $P = 0.042$ )、再発の増加 (HR 1.40, 95% CI 1.08-1.80,  $P = 0.010$ ) と有意に関連していた。一方 male-to-male 移植コホートでは、del(Y)と OS (HR 1.15, 95% CI 0.95-1.38,  $P = 0.15$ )、再発 (HR 1.17, 95% CI 0.93-1.49,  $P = 0.19$ ) に有意な関連を認めなかった。NRM、急性・慢性 GVHD については有意な結果を認めなかった。
- ② Female-to-male 移植コホートで、ATG の投与は慢性 GVHD を減らせないものの、良好な OS (HR 0.60, 95% CI 0.40-0.91,  $P = 0.035$ )、NRM (HR 0.51, 95% CI 0.30-0.86,  $P = 0.011$ ) と関連していた。Male-to-male 移植コホートで ATG の投与は良好な OS、NRM、急性・慢性 GVHD と関連していた。また female-to-male 移植かつ ATG 投与を行った症例は、male-to-male 移植群と同等の OS を示した。
- ③ UCBT 群と比較して、HLA 一致 UFMBMT 群の方が OS は良好であり (HR 0.82, 95% CI 0.69-0.97,  $P = 0.021$ )、再発も HLA 一致・不一致群で少ないもしくはその傾向が認められた (それぞれ HR 0.78, 95% CI 0.61-1.01,  $P = 0.059$ ; HR 0.74, 95% CI 0.57-0.98,  $P = 0.033$ )。慢性 GVHD は HLA 一致・不一致 UFMBMT 群の方がリスクは高かった。
- ④ 慢性 GVHD 発症例は非発症例と比較して、Shannon' s index が高値であった (移植後 6 か月 4.17 vs 3.89,  $P = 0.13$ ; 移植後 12 か月 4.35 vs 3.37,  $P = 0.032$ )。3 か月時点の Shannon' s index 高値群・低値群でその後の慢性 GVHD 累積発症率を比較したところ、Shannon' s index 高値群の方が慢性 GVHD 発症率は高くなる可能性が示唆された (2-year chronic GVHD 66.7% vs 40.0%,  $P = 0.12$ )。

### 4 考察

- ① Del(Y)症例では腫瘍細胞の HY 抗原発現が低下すると考えられることから、HY 抗原をターゲットとした GVL 効果も減弱すると考えられる。今回の研究でも Del(Y)群で再発の増加が示されており、HY 抗原のミスマッチが GVL 効果に関与していることを示唆する結果であったと考えられた。
- ② Female-to-male・male-to-male 移植いずれのコホートでも、ATG 投与で良好な治療成績が示された。特に female-to-male 移植/ATG 投与群と male-to-male 移植/ATG 投与あり・無し群を比較した解析で同等の OS が示されていることから、female-to-male 移植における ATG 投与は有望な治療選択肢であると考えられた。
- ③ UCBT 群は UFMBMT 群と比較して慢性 GVHD が少ないものの、再発が多く OS も不良であった。UCBT は免疫学的に naïve であり同種抗原に対する反応性が弱いことが、GVHD の少なさの原因と考えられている。GVL 効果も GVHD 同様、同種抗原に対する免疫反応であるため、UCBT 群における GVL 効果の弱さが再発の増加につながった可能性が示唆された。
- ④ Th17 の TCR 多様性は慢性 GVHD 発症とともに増加しており、Th17 の TCR の多様性増加が慢性 GVHD の病態に何らかの形で関与していることが示唆された。さらにその多様性の変化は慢性 GVHD 発症前から生じており、TCR 多様性の評価が GVHD 発症予測にも有用である可能性が考えられた。

## 5 結論

HY 抗原ミスマッチの臨床モデルである female-to-male 移植は、GVHD のみならず GVL 効果にも関与していることが示された。故に female-to-male 移植では単純な免疫抑制による GVHD の予防だけでなく、GVL 効果の維持も重要と考えられる。具体的な方法として、本研究で示された ATG の併用は有用と考えられる。一方で臍帯血については、GVL 効果を損なう可能性が危惧される。また Th17 のモニタリングによる早期治療介入も有用な可能性がある。

今後は更に有望な移植方法の探索を継続するとともに、今回得られた知見が HY 抗原以外のマイナー抗原にも外挿できるか検証していくことが望ましいと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文では、同種造血幹細胞移植において慢性移植片対宿主病 (GVHD) のリスク因子として知られる女性ドナーから男性レシピエントへの性別不一致移植 (female-to-male 移植) の臨床的意義、ならびに指摘移植法について検証した。本論文の内容は 1) 同種移植前の Y 染色体の欠損が臨床予後に与える影響、2) female-to-male 移植における抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の使用意義、3) 臍帯血移植と female-to-male 非血縁骨髓移植の比較、4) 同種移植後の Th17 の動態に関する検討、であった。論文の中で、レシピエントの Y 染色体の欠損は全生存の低下や再発の増加と関係した。また、ATG の使用は female-to-male 移植だけでなく、male-to-male 移植にも良好な治療成績を示した。臍帯血移植は慢性 GVHD が少ないものの、female-to-male 非血縁骨髓移植よりも再発が多く、全生存も不良であった。さらには、Th17 の TCR の多様性の増加が GVHD の発症に関与する可能性を見出した。以上より、本論文は、female-to-male 移植で Y 抗原を標的とした GVHD の発症が増加するだけでなく、これが GVL 効果の維持にも重要であることを示し、ATG の有効性や移植ソースの選択など、移植領域に多岐にわたる示唆を与えるものである。

以上より、本論文について、審査委員から追加実験などの要求はなく、最終的に誤記や図表の修正など軽微な修正を指導した。これらの成果はすでに、複数の英文原著論文として掲載されており、今後の有望な移植方法の探索につながるものと確信している。以上より、本学位論文は医学博士の学位授与として十分な質を判断していると判断した。

## 最終試験の結果の要旨

申請者は学位論文にそって研究内容を発表した。冒頭で、同種造血幹細胞移植において女性ドナーから男性レシピエントへの性別不一致移植 (female-to-male 移植) の慢性移植片対宿主病 (GVHD) への関与、標的抗原としての Y 抗原の重要性を説明し、その後、学位論文に含まれる 4 つの研究テーマである、1) 同種移植前の Y 染色体の欠損が臨床予後に与える影響、2) female-to-male 移植における抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の使用意義、3) 臍帯血移植と female-to-male 非血縁骨髓移植の比較、4) 同種移植後の Th17 の動態に関する検討、について説明した。研究の内容は、論文審査の結果に記載の通りである。

申請者は、背景から研究の必要性、その目的を明確に述べ、専門外の評価委員に十分に研究内容が理解できるように説明し、結果に基づいた考察を適切に述べた。すべての審査員が研究の内容が適切に行

われていること、ならびに研究だけでなく申請者の将来性の高さを評価した。研究内容について疑義はなく、審査員から図表の修正、誤字の指摘、など軽微な修正点が挙げられた。

申請者は審査委員からの質問についての的確に返答することができ、かつ指摘された点に対して、適切に論文を修正した。

以上より、発表、質疑応答の内容、及び修正された学位論文から研究者として十分な資質を有しており、医学博士号に値すると判断し、最終試験に合格とした。