

| | |
|--|---|
| ID No. | 1033 |
| 研究課題名 | マルチカラーフローサイトメトリーを用いた同種造血幹細胞移植後のキメリズム・免疫回復・ATL 微小残存病変評価法の開発 |
| 研究代表者 | 福田 隆浩 (国立がん研究センター中央病院・科長) |
| 研究組織 | |
| 受入教員 | 東條 有伸 (東京大学医科学研究所・教授) |
| 研究分担者 | 伊藤 歩 (国立がん研究センター中央病院・医員) 稲本 賢弘 (国立がん研究センター中央病院・医員) 田中 喬 (国立がん研究センター中央病院・医員) 井上 明威 (熊本大学・医員) 内丸 薫 (東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授) |
| 研究報告書 | |
| <p>①キメリズム解析</p> <p>2019年度は、生着不全が疑われた6例に対して、フローサイトメトリーによるキメリズム解析(HLA-Flow)を施行した。HLA-Flowは、解析結果が検体提出当日(～翌日)に得られるため、迅速な生着不全の予測・診断とその後の治療方針決定が可能であり、臨床的に極めて有用であった。6例のうち5例では、生着不全と診断し別のドナーから再移植を行った。また、③のATL微小残存病変(MRD)のモニタリングでは、HLA不一致移植を行った一部の症例(14例の計21検体)について、HLA-Flowを施行した。HTLV-1 Analysis System-Flow法(HAS-Flow)のみではATLの再発か否か鑑別困難であった細胞集団が、21検体中4検体では患者由来(ATL細胞)、21検体中17検体ではドナー由来(非ATL細胞)と客観的に判定でき、HLA-FlowがATLのMRDの判定補助に有用である可能性が示唆された。</p> <p>②免疫再構築の評価</p> <p>2019年度は、先行研究(ATLコホート研究 附随研究)に登録され同種移植が行われた50例のうち、移植前後で血液検体が採取できた45例について、FoxP3染色を含むマルチカラーフローサイトメトリーを用いて制御性T細胞(Treg)の移植後回復をモニタリングした。ATL症例では、ATL細胞とTregのphenotypeが重複するため(CD25陽性、CD127陰性～弱陽性、FoxP3陽性)、血液中にATL細胞を認める場合にはTregとの鑑別が困難であり、HAS-Flowを用いてATL細胞を除外して、naïve Treg(CD45RA陽性 FoxP3弱陽性)とeffector Treg(CD45RA陰性 FoxP3強陽性)を定義した。一部の症例では、effector Tregの血液中における回復とともに臨床的に重症GVHDの改善を認め、Tregモニタリングの有用性が示唆された。移植背景毎の比較では、臍帯血では骨髓や末梢血幹細胞と比較して移植後早期のTreg回復が良好な傾向を認めた。</p> <p>③ATL微小残存病変の評価</p> <p>2019年度は、先行研究(ATLコホート研究 附随研究)に登録され同種移植が行われた50例のうち、移植前にMRDが陽性で移植後に血液検体を採取できた41例について、HAS-Flowを用いてATLのMRDをモニタリングした。HAS-Flowでは、当初CD7陰性TSLC-1強陽性の分画(N分画)に細胞集団を認めた場合にMRD(HAS-MRD)陽性と定義していたが、①に記載した通り一部の症例ではN分画にスミア状のプロットを呈する細胞集団を認め、ATL細胞か否かの鑑別が困難であった。そこでHLA-Flow解析を併用することにより、N分画の細胞集団が患者由来(ATL細胞)かド</p> | |

ナー由来(非 ATL 細胞)かを客観的に判定できた。HLA-Flow 解析を行った 14 例 21 検体の検討から、N 分画に集塊状の細胞集団を認める場合を HAS-MRD 陽性と定義した。一部の症例では、ATL の血液学的再発に先行して HAS-MRD が検出され、ATL 移植後再発の早期診断と治療介入に有用であることが示唆された。全 41 例のうち 20 例は移植後に血液学的再発をきたした。血液学的再発を認めた 20 例のうち 12 例では血液学的再発に先行または同時に HAS-MRD 陽性が確認できたが、残り 8 例では HAS-MRD は陰性のままであった(リンパ節や皮膚での再発が多く末梢血での再発はいなかった)。血液学的再発のなかった 21 例のうち、3 例では移植後経過中に一過性の HAS-MRD 陽転化を認めた。血液学的再発に対する HAS-MRD の陽性的中率は 0.80、陰性的中率は 0.69 であった。移植後 4 週時点で HAS-MRD が陽性の症例は、その後の血液学的再発が有意に多かった(73% vs 40% at 1 year; $p=0.012$)。