

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

2023年4月28日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 京都大学医学部附属病院

職 名 助教

氏 名 進藤 岳郎

助 成 の 種 類	令和4年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	HLAエピトープとKIRアレルに着目した造血幹細胞移植後の腫瘍再発抑制法			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容	HLAエピトープ多型に基づく臓器移植後の拒絶抑制法開発			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科・講師・伊藤孝司			
発表学会文献等	Morita-Fujita M, Shindo T*, et al. "Epitope mismatch at HLA-DRB1 associates with reduced relapse risk in cord blood transplant for standard-risk hematological malignancy." Transplant Cell Ther, Mar 6, 2023: S2666-6367 (23) 01136-3 第30回日本組織適合性学会大会(2022/9/18)シンポジウム(臓器移植)平田真章, 進藤岳郎, et al. 「肝移植におけるドナー特異的抗体(DSA)の長期予後における意義」(口頭発表)			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額	0	円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		物品費	827,662	
		旅費	72,590	
		諸会費(振込手数料込)	89,814(1,314)	
通信-郵便-宅配便料		3,004		
委託調査研究費	6,930			
当財団の助成に つ い て	本助成は自由度が高く、学会参加費用や会費の支払い、さらには臨床検体の発送・受け取りにかかる費用の支出に広く活用できました。今回は他施設共同研究を行ったため検体の往来が多く、それに関わる雑費も相当額に達しましたが、本助成のおかげで有意義なデータをまとめて報告することができました。それらの成果を発表しディスカッションを重ねることで研究の構想もより洗練され、令和5年度は科研費基盤研究Cを獲得することができました。 この場を借りてお礼を申し上げます。本当にありがとうございました。			

同種造血幹細胞移植は白血病を始めとした難治性造血器腫瘍に治癒をもたらすことができる。肝臓や肺、腎臓などの臓器移植は終末期臓器不全の患者が長期生存を得る可能性を拓く。しかし両者ともなお多くの課題を有する。造血幹細胞移植ではドナーリンパ球のアロ反応によるレシピエントの組織傷害（移植片対宿主病（Graft-versus-Host Disease: GVHD））、臓器移植ではレシピエントの免疫によるドナー臓器の拒絶である。これらはいずれも移植患者で深刻な QOL 低下や死亡をもたらすことから、新規の予防法や治療戦略の開発が求められている。ヒト白血球抗原（Histocompatibility Leukocyte Antigen: HLA）は膨大な多型を持ち、ドナーとレシピエント間における HLA の適合度が移植の成否に関わることは周知の事実だが、その適合度を定量的に評価する方法や創薬標的とするアプローチは未確立である。

申請者は血液内科の臨床医として現行の移植で救命できない症例を多く経験し、また京都大学では臓器移植の合併症に苦しむ患者の診療にも携わり、上記課題を克服するための橋渡し研究に取り組んできた。令和3年度にはヒト造血幹細胞移植後に肺 GVHD を生じた症例の肺標本とマウスモデルを用いた研究を行い、肺 GVHD の抑制には複数の細胞内シグナリング抑制が有効である可能性を見出した（Muranushi, [Shindo\\*](#), *Blood Adv* 7(1): 106-121, 2023）。一方肝移植や臍帯血移植の臨床研究では新規の組織適合性抗原 HLA エピトープが優れたバイオマーカーになる可能性を見出した（Hirata, Yagi\*, [Shindo](#), *Hepatol Res* 51(1): 135-148, 2021; Morita-Fujita, [Shindo\\*](#), *Transplant Cell Ther*, Mar 6, 2023: S2666-6367 (23) 01136-3）。これらの結果に基づき、移植ドナーとレシピエントの組織適合性抗原多型で移植後に活性化するリンパ球内シグナリングを予測できると考えた。

まず当院が保有する肝臓・肺・腎臓移植の臨床データベースで HLA エピトープの適合度とドナー特異的抗体（donor-specific antibody: DSA）の発生リスクとの相関性を解析した。DSA 発生に伴う抗体関連拒絶が依然として臨床上的課題であることを確認し、また DSA 発生リスクを層別化するアルゴリズムの原型を確立した。次いで HLA エピトープが移植医療における創薬標的となり得るか *in vitro* 実験で検証した（Hirata, [Shindo\\*](#), manuscript submitted）。

移植医療ではNK細胞受容体の多型も重要である。申請者はその1つ killer cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR) のアレルという新規分子多型に着目し、造血幹細胞移植における有用なバイオマーカーとなることを見出している（Morita-Fujita, [Shindo\\*](#), unpublished）。この過程では今まで未確立であった KIR のアレルタイピング技術を確立した。同法は既法に比して安価で正確という長所を持ち、検証研究を経た上で実地臨床での応用を見据えている。

またこれらの解析にあたり造血器腫瘍に対する腫瘍免疫を強化する方法を考案するに至った。慢性骨髄性白血病（Chronic myeloid leukemia: CML）は分子標的治療薬チロシンキナーゼ阻害剤でよく抑制されるが、その効果はNK細胞免疫の強度とよく相関する。申請者らは現在チロシンキナーゼ阻害剤がNK細胞免疫を賦活する機序を解明する研究を進めている（Kato, [Shindo\\*](#), unpublished）。本研究が結実すればCMLの予後改善に貢献するのみならず新規のNK細胞免疫療法を開発できると期待される。

さらに別の難治性造血器腫瘍である成人T細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL）の進展と相関するバイオマーカーの開発にも取り組んでいる。臨床検体と細胞株を用いた検討で新規の治療標的蛋白質を見出し、現在はその検証作業を進めている（Shimizu, [Shindo\\*](#), unpublished）。

このように申請者は造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植を中心として、広く移植免疫や腫瘍免疫を最適化する戦略の開発に取り組んでいる。特筆すべきは臨床検体と細胞株、*in vitro/in vivo* 実験まで幅広い方法論を駆使していることで、引き続き臨床応用を目指して研究に取り組む所存である。