



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	造血細胞移植後の合併症を予測するバイオマーカーに関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	寺下, 友佳代
Description	配架番号 : 2542
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14077号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78027
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yukayo_Terashita_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 寺下 友佳代

学 位 論 文 題 名

造血細胞移植後の合併症を予測するバイオマーカーに関する研究
(Study on predictive biomarkers for complications
after hematopoietic stem cell transplantation)

【背景と目的】造血細胞移植は小児領域において白血病などの血液疾患、悪性固形腫瘍、原発性免疫不全症などの多岐にわたる疾患に対して広く普及している治療法である。しかし、移植後 100 日以内の早期合併症は移植関連死亡の主な原因となっており、その対策は治療成績向上に極めて重要である。化学療法または造血細胞移植を受けた患者において、皮膚の色素沈着は頻度が高い副作用症状の一つである。化学療法後の色素沈着をきたす抗腫瘍剤としてアルキル化剤が代表的であり、薬剤投与後 1-4 週の間には身体全体から爪を含めた局所的に皮膚反応が観察される。一般的な色素沈着の機序はメラニンの合成亢進もしくは炎症などの基底膜破壊によりメラニンが真皮層に停滞した結果と考えられており、造血細胞移植後の色素沈着は移植前処置での抗腫瘍剤、特にアルキル化剤の使用や全身照射、移植片対宿主病(GVHD)等の移植関連合併症による皮膚傷害がメラニンの合成亢進もしくは基底膜を破壊することが原因と推測される。しかし、その機序は明らかにされておらず、他の移植関連合併症との関連性についての報告も少ない。

今回、造血細胞移植後の皮膚の色素沈着に着目し、移植関連合併症や予後との関連性を推測した。しかし、視診では主観的な視覚、光源などの環境条件を一貫して保つことは困難であり、皮膚色の程度を一律に評価することは不可能である。そこで、客観的な指標として二種類のメラニンの内の一つであるフェオメラニンの前駆物質、5S-システイニルドーパ(5SCD)を用いることとした。5SCD は悪性黒色腫の病勢マーカーとして臨床的に広く使用されており、血清 5SCD は年齢に依存しないことが知られている。本研究の目的はこの血清 5SCD 値と移植関連合併症との関連性について検討することである。関連性が明らかとなれば、血清 5SCD 値を移植関連合併症のバイオマーカーとして用いることによって移植後早期の合併症の予防や制御に役立ち、より安全な移植治療の向上に寄与することができると考える。また、小児に限らず成人も含めた造血細胞移植の診療で日常行われる最も施行容易な皮膚の視診で移植合併症を予測することができる可能性を見出すことができると考える。

【対象と方法】2011 年 5 月から 2015 年 3 月まで北海道大学病院小児科で造血細胞移植を施行された 41 例（移植時平均年齢 7.95 歳(0-22 歳)、男児 27 例、女児 14 例）を対象とし、前向き観察研究を行った。各合併症の発症時期を考慮して、造血細胞移植日を day0 とし、血清 5SCD 値の測定ポイントを前処置開始前、day0、day5、day10、day15、day25、day40 の計 7 ポイントとした。はじめに、上記 7 ポイントの各平均値を算出し、移植前後の血清 5SCD 値の推移を解析した。次に、前処置前を除いた day0 以降の 6 ポイントの値に加えて、7 ポイント中の最高値と、前処置前の値と最高値の差(上昇値)の計 8 つの値の血清 5SCD

値と移植関連合併症、前処置の強度・内容、造血細胞移植、ステロイドの使用、死亡もしくは再発のイベント、悪性疾患などの項目を更に細かくした 15 項目との関連性を解析した。統計学的解析方法は単変量ロジスティック解析を用いた単変量解析の結果の中から有意に関連性が示された移植合併症の項目についてロジスティック回帰解析を用いて多変量解析を行い、バイオマーカーとしての独立性を示した。

【結果】患者の臨床的背景は悪性疾患 32 例(血液悪性疾患 21 例、悪性固形腫瘍 11 例)に対して非悪性疾患 9 例、同種移植 34 例に対して自家移植 7 例、前処置強度は骨髄破壊的前処置 30 例に対して骨髄非破壊的前処置 11 例、同種移植 34 例に対して自家移植 7 例であった。移植関連合併症はウイルス再活性化 21 例、生着前症候群 18 例、急性移植片対宿主病 (GVHD)19 例のうち、Grade II・IV の急性 GVHD は 12 例、急性皮膚 GVHD は 16 例であった。血清 5SCD 値の 7 ポイントの各々の平均値の推移は、day0 と day5 に向けてピークに達し以降は徐々に低下し、day40 には正常範囲内となった。血清 5SCD 値と評価項目間の単変量解析では、血清 5SCD の day0 値とウイルスの再活性化 ($p=0.044$)、day5 値と生着前症候群($p=0.041$)の間に有意に関連性が示された。同種移植患者($n=34$)に限定した場合、血清 5SCD の最高値、上昇値と急性 GVHD($p=0.030, 0.016$)、day5 値、上昇値と急性皮膚 GVHD($p=0.030, 0.026$)にそれぞれ有意な関連性が示された。以上の項目で多変量解析を行った結果、血清 5SCD の day0 値とウイルスの再活性化($p=0.002$)、day5 値と生着前症候群($p=0.007$)、最高値、上昇値と急性 GVHD($p=0.014, 0.015$)、day5 値、上昇値と急性皮膚 GVHD($p=0.011, 0.005$)の間で独立した有意な関連性を示した。尚、血清 5SCD 値と前処置の強度や内容、同種・自家移植、予後との間には関連性はなかった。

【考察】本研究の結果から造血細胞移植に伴って血清 5SCD 値は上昇し、また血清 5SCD 値が急性 GVHD、生着前症候群、ウイルス再活性化など、免疫学的機序で発症する移植関連合併症を予測できるバイオマーカーであることが明らかとなった。血清 5SCD 値と前処置の強度や内容との関連性がなかったため、治療薬による直接的な細胞障害ではなく、上記合併症のような免疫学的機序によってフェオメラニンの合成が誘導され、その結果として血清 5SCD 値が上昇すると推測した。また、今回それぞれの合併症と関連性が示された血清 5SCD 値のポイントは複数あったが、移植前後の血清 5SCD 値の推移で day0 と day5 に最高値となる傾向であったことから、移植前の値を基礎値として、day0 または day5 の値が合併症を予測するバイオマーカーとしての意義があると考えた。本研究の結果から皮膚の色素沈着の程度が移植関連合併症と関連性がある可能性を見出した。しかし、5SCD 上昇とメラニン産生の相関について検証するために、皮膚の病理所見上でのメラニン色素産生増加を確認する必要であり、今後の課題である。

【結論】血清 5SCD 値は急性 GVHD やウイルス再活性化などの免疫学的機序によって発症する移植関連合併症の予測バイオマーカーとなる可能性が示された。今回の結果を明確に実証するために更なる前向き研究が必要である。