

学位授与番号：乙 3 1 8 3 号

氏 名：石井 敬人

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 3 月 8 日

学位論文名：

Impact of hematogones on the long-term outcomes of single-unit cord blood transplantation for adult patients.

学位論文名（翻訳）：

（成人臍帯血移植症例においてヘマトゴーン細胞が長期転機に与える影響）

学位審査委員長：教授 矢永勝彦

学位審査委員：教授 本間定 教授 堀誠治

論 文 要 旨

論文提出者名	石井 敬人	指導教授名 相羽 恵介
<p>主論文題名 Impact of hematogones on the long-term outcomes of single-unit cord blood transplantation for adult patients. (成人臍帯血移植症例においてヘマトゴーン細胞が長期転機に与える影響) Hiroto Ishii, Takaaki Konuma, Seiko Kato, Maki Oiwa-Monna, Arinobu Tojo, Satoshi Takahashi Leukemia and Lymphoma, 2017; 58 : 118-126 .</p> <p>要旨 ヘマトゴーン細胞は、造血幹細胞移植後や化学療法後の骨髄回復の際に認められる正常な B リンパ前駆細胞である。臍帯血移植施行症例において骨髄中のヘマトゴーン細胞が患者の長期的転機に与える影響について調べるために、東京大学医科学研究所附属病院で臍帯血移植を施行された 134 症例を後方視的に解析した。臍帯血移植施行後の中央値 41 日目（幅：20 - 77 日）において、形態学的に評価した骨髄ヘマトゴーン細胞は骨髄有核細胞の中央値 2.4%（幅：0 - 13.0%）に認められた。臍帯血移植時の疾患病期が標準リスクであった患者において、ヘマトゴーン細胞が多く認められた群（骨髄ヘマトゴーン細胞の割合が 1%以上の群）は、ヘマトゴーン細胞が少なく認められた群（骨髄ヘマトゴーン細胞の割合が 1%未満の群）と比較して移植関連死亡が少ない傾向が認められた。しかし、全生存率や再発率には 2 群間で差を認めなかった。高リスク患者及び全患者においては、2 群間で臨床転機に有意差を認めなかった。ヘマトゴーン細胞の割合と、臍帯血移植後 6 ヶ月目以降の末梢血リンパ球数と血清免疫グロブリン G 値とは相関関係は認められなかった。これらの結果から、通常実施する骨髄検査時に、ヘマトゴーン細胞を形態学的に評価することは、臍帯血移植後の臨床転機を予想するに実用的で簡便な方法であると云える。</p>		

学位審査の結果の要旨

石井敬人氏の学位請求論文は主論文1編1冊よりなり、主論文は‘Impact of hematogones on the long-term outcomes of single-unit cord blood transplantation for adult patients.’ (成人臍帯血移植後の骨髄ヘマトゴーン細胞の意義) と題するもので、Leukemia & Lymphoma 誌に2017年1月に掲載されています。同雑誌のImpact Factorは3.09です。指導教授は相羽恵介教授です。

背景として、化学療法の適応がある造血器疾患の一部では治癒率向上を目指し、大量の抗がん剤投与と全身放射線照射と造血幹細胞移植を組み合わせますが、その経過中、原疾患の根絶が得られても移植片対宿主病や感染症を契機に移植関連死亡が認められることがあり、临床上問題です。ヘマトゴーン細胞は正常なBリンパ前駆細胞として知られており、近年このヘマトゴーン細胞と化学療法あるいは造血幹細胞移植後の臨床転機が関連するとの報告が散見されますが、まとまった解析は十分行われていません。

そこで石井氏は単ユニットの臍帯血を移植した症例において、骨髄中のヘマトゴーン細胞が患者の長期的転機に与える影響につき、東京大学医科学研究所附属病院で臍帯血移植を施行された134症例で解析しました。ヘマトゴーン細胞の定義は、形態学的に大きさ10~20 μ mで均質な細胞質で細密な核網の細胞とし、骨髄塗抹標本の顕鏡でその数をカウントしました。まず、ヘマトゴーン細胞が形態学的手法のみで的確に検出されるかを評価するため、骨髄検査時に実施するフローサイトメトリー検査(CD45 blast-gating法)と対比し、

強い相関を確認しています。また、ヘマトゴン細胞の割合のカットオフ値の設定は、臍帯血移植後 100 日以降の臨床転機が大きく異なる、1%と設定しています。

結果ですが、骨髄ヘマトゴン細胞は臍帯血移植後、中央値 41 日目で、骨髄有核細胞の中央値 2.4%に認められました。臍帯血移植時の疾患病期が標準リスクであった患者に限定すると、ヘマトゴン細胞の割合が 1%以上を占めた群では、それ未満と比較して移植関連死亡が有意に少ない結果でした。一方、高リスク患者及び全患者においては、2 群間で臨床転機に有意差を認めませんでした。ヘマトゴン細胞の割合が 1%以上を占めた群では臍帯血移植後 3 ヶ月目の末梢血リンパ球数が有意に多い結果でしたが、ヘマトゴン細胞の割合と臍帯血移植後 6 ヶ月目以降の末梢血リンパ球数と血清免疫グロブリン G 値には相関関係を認めず、また患者のステロイド投与歴も同様に相関関係を認めませんでした。

成人臍帯血移植後の骨髄検査は簡便かつ頻用される検査であるため、石井氏は臍帯血移植後の骨髄検査時に骨髄ヘマトゴン細胞を形態学的に評価することが、少なくとも標準的リスク症例において、臨床転機を予想するのに有用であると結論付けています。

以上の趣旨の研究結果の主論文に対し、2017 年 2 月 27 日に相羽恵介教授ご臨席の下、本間 定教授、堀 誠治教授と共に公開審査会を開催いたしました。審査では石井氏のプレゼンテーションの後、各審査委員より、多くの質問がなされました。具体的にはヘマトゴン細胞の同定方法、ヘマトゴン細胞の割合のカットオフ値の設定根拠、ヘマトゴン細胞の増加が標準リスクの臍帯血移植患者のみで予後と関連する理由、ヘマトゴン細胞

と臍帯血移植後の他のエンドポイントとの関連、原疾患とヘマトゴーン細胞出現率の関係の有無、CMV 抗体価との関連、骨髄移植後の IgG 上昇の位置づけ、などです。これらに対して石井氏は的確に回答いたしました。

本間、堀両教授と慎重審議の結果、本委員会としては若干の thesis の文言の変更が必要なものの、学位請求論文として十分な価値があるものと認定しました。