

研究助成 2019 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	京都大学医学部附属病院 血液内科・検査部 助教
氏 名	新井康之
研 究 テーマ	造血幹細胞移植後の腸内細菌叢変化に着目した予後改善の試み

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 （図表、写真などの貼付を含む）

様々な微生物で形成された「腸管細菌叢」の分布が、多様な疾患の治療標的になることが示唆されている。本研究では、造血幹細胞移植後の腸内細菌叢変化に着目し、治療予後の改善を目指す。

急性白血病などに対して、同種造血幹細胞移植（骨髄移植）は唯一の根治法である。しかし、移植後には様々な合併症が知られ、中でも腸管移植片対宿主病（GVHD）は、予後不良である。この腸管 GVHD の発症リスク因子に関しては、これまでに、患者・ドナー間の白血球型不一致、特定の移植前処置や抗生剤使用との関連が報告されてきた。しかし、いずれも移植前の一時点での所見や状況と GVHD の関連を臨床疫学的に示したのみで、生物学的裏付けに乏しい。また、移植後には、検査所見や全身状態が劇的に変動するが、これらのリアルタイムな生体情報と GVHD との関連性は未解明であり、GVHD の発症予知バイオマーカーも確立していない。さらには、GVHD 高リスク症例を抽出できても、全身免疫抑制剤以外の手段はなく、腸管局所に特異的な GVHD 予防法は存在しない。

このような状況で、「新たな腸管 GVHD バイオマーカーと新規予防法の確立は可能か？」が移植領域での長年の問いである。申請者はこの答えを、「腸内細菌叢」に求めた。炎症性腸疾患などの腸管免疫疾患において、腸内細菌叢の構成変化（Dysbiosis）が病態と関連することが、明らかになった。腸管 GVHD は、患者腸管粘膜に対するドナーリンパ球の免疫応答が病因であるため、Dysbiosis と腸管 GVHD 発症との関連が推察される。しかし、短期間で複雑に様態を変える移植後腸内細菌叢に関する検討は、莫大な量の情報（ビッグデータ）を扱う必要があり、従来法での解析が困難である。

本研究においては、これまでに、同種移植後に定期的に採取し、検出された Dysbiosis をもとに、人工知能（AI）を用いて Dysbiosis を網羅的に層別化し、臨床情報と融合して、GVHD 発症と関連するパターンを同定し、バイオマーカーとして確立段階まで進みつつある。

今後は、GVHD 発症低リスクパターンに含まれる腸内細菌を配合した生菌製剤を作成し、高リスク症例に投与することで GVHD の予防が可能か、マウスでの検証とヒト臨床試験を行う予定である。これまで腸管 GVHD の予防は、免疫抑制剤の全身投与が唯一の選択肢であり、副作用（腎不全や免疫不全）が問題であった。生菌製剤投与は、腸管局所療法であり、既存の副作用増悪なしに高い効果が期待できる、新たな概念の予防法となる。今回の研究は、感染症領域で重要な腸内細菌叢が、他の疾患でも治療標的になるという点で、極めて重要な内容である。

研究助成 2019 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	京都大学医学部附属病院 血液内科・検査部 助教
氏	名	新井康之

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Akira Ishii, Tomoyasu Jo, <u>Yasuyuki Arai</u> , Shinichiro Oshima, Junya Kanda, Toshio Kitawaki, Keiko Matsui, Norimi Niwa, Yoko Nakagawa, Akifumi Takaori-Kondo, Miki Nagao. Development of a quantitative prediction model for peripheral blood stem cell collection yield in the plerixafor era. Cytotherapy. 2020 in press 査読あり・corresponding author
2	Momoko Nakamura, <u>Yasuyuki Arai</u> , Shigeki Hirabayashi, Tadakazu Kondo, Noriko Doki, Naoyuki Uchida, Takahiro Fukuda, Yukiyasu Ozawa, Masatsugu Tanaka, Masashi Sawa, Yuta Katayama, Yoshinobu Kanda, Souichi Shiratori, Hirohisa Nakamae, Satoshi Yoshioka, Makoto Onizuka, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Shinichi Kako. Residual disease is a strong prognostic marker in patients with acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy-refractory or relapsed disease prior to allogeneic stem cell transplantation. British Journal of Haematology. 2021;194:403-413. 査読あり・corresponding author
3	Ryota Hamada, <u>Yasuyuki Arai</u> , Tadakazu Kondo, Kazuhiro Harada, Masanobu Murao, Junsuke Miyasaka, Michiko Yoshida, Honami Yonezawa, Manabu Nankaku, Sayako Ouchi, Wakako Kitakubo, Tomoko Wadayama, Junya Kanda, Akifumi Takaori-Kondo, Ryosuke Ikeguchi, Shuichi Matsuda. Higher exercise tolerance early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the predictive marker for higher probability of later social reintegration. Scientific Reports. 2021;11:7190. 査読あり・corresponding author
4	Mari Morita-Fujita, <u>Yasuyuki Arai</u> , Satoshi Yoshioka, Takayuki Ishikawa, Junya Kanda, Tadakazu Kondo, Takashi Akasaka, Yasunori Ueda, Kazunori Imada, Toshinori Moriguchi, Kazuhiro Yago, Toshiyuki Kitano, Akihito Yonezawa, Masaharu Nohgawa, Akifumi Takaori-Kondo. Indication and benefit of upfront hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphoblastic lymphoma in the era of ALL-type induction therapies. Scientific Reports. 2020;10:21418. 査読あり・corresponding author
5	Tomoki Iemura, <u>Yasuyuki Arai</u> , Junya Kanda, Toshio Kitawaki, Masakatsu Hishizawa, Tadakazu Kondo, Kouhei Yamashita, Akifumi Takaori-Kondo. Impact of HLA class I allele-level mismatch on viral infection within 100 days after cord blood transplantation. Scientific Reports. 2020;10:21150. 査読あり・corresponding author

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019.10.13	第 81 回日本血液学会総会（東京）. 新井康之 , 塚原 隆充, 松元 加奈, 長尾 美紀, 近藤 忠一, 高折 晃史. 同種移植後の腸内細菌叢の変化に対する前処置および抗生剤使用の影響
2	2019.5.14	24th European Hematology Association (Amsterdam, Netherland). Yasuyuki Arai , Takamitsu Tsukahara, Miki Nagao, Tadakazu Kondo, Akifumi Takaori-Kondo. Dysbiosis in gut microbiota after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can be determined by the combination of conditioning regimen and antibiotic usage.
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Coexistence of HLA and KIR ligand mismatches as a risk factor for viral infection early after cord blood transplantation
2		
3		
4		