

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15579

研究課題名(和文) 血清糖鎖の網羅的質量分析による移植腎病変予知バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Development of predictive biomarker for kidney transplant disorder by comprehensive structural analysis on serum glycan

研究代表者

大山 力(Ohyama, Chikara)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：80282135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：血清N-glycanプロファイル解析による抗体関連拒絶(ABMR)予測の有用性について検討した。197症例の生体腎移植後1日目の血清10 μ Lから質量解析によりN-glycanプロファイルを決定した。ABMR予測式からN-glycan Scoreを算出した。ABMR予測に関するN-glycan scoreのAUCは、0.892とDSA(0.761)よりも有意に高く、感度81.25%、特異度87.85%であった。N-glycan score陽性症例は、有意にABMR発症期間が短かった。N-glycan scoreは、ABMR予測に寄与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We determined if the serum N-glycan profile can be used as a diagnostic marker of antibody-mediated rejection (ABMR) in living donor kidney transplant (LKTx) recipients. Glycoblotting, combined with mass spectrometry, was used to retrospectively examine N-glycan levels in the postoperative sera of 197 LKTx recipients of whom 16 recipients had ABMR with or without T-cell-mediated rejection (TCMR), 40 recipients had TCMR, and 141 recipients had no adverse events. The N-glycan score was calculated by multiplying the level of candidate objective variables by objective function values. The N-glycan score discriminated ABMR with 81.25% sensitivity, 87.85% specificity, and an area under the curve (AUC) of 0.892 that was far superior to that of preformed donor-specific antibody status (AUC, 0.761). Recipients with N-glycan-positive scores >0.8770 had significantly shorter ABMR survival than that of recipients with N-glycan-negative scores.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：腎移植 抗体関連拒否 糖鎖

1. 研究開始当初の背景

移植腎は様々な要因による機能障害の危険にさらされている。このような移植腎病変の確定診断は移植腎生検による病理診断によってなされる。しかし、腎生検自体侵襲を伴い、確定病理診断が下されるまで時間を要する。移植腎病変の中でも特に抗体関連拒絶(ABMR)やウイルス感染症、リンパ増殖疾患は免疫グロブリンやB細胞が関与する。そこで、私共は血清糖タンパク糖鎖の構造変異が移植腎病変のバイオマーカーとして利用できるのではないかと考えるに至った。

本研究では、移植腎の病変を早期診断し生着率をさらに向上させるために、血清糖鎖の網羅的質量分析を行い、拒絶反応、ウイルス性腎障害、リンパ増殖疾患を予測する新規バイオマーカーを開発する。

2. 研究の目的

糖鎖修飾(Glycosylation)は、生体内の様々な反応を調節する重要な役割を果たす分子の一つである。近年、我々は、グライコプロッティング法を基盤とした自動糖鎖前処理装置「SWEETBLOT」と質量分析装置を組み合わせ、血清N-結合型糖鎖(N-glycan)の網羅的解析(N-glycomics)法を開発した。N-glycomicsにより、癌の診断、予後予測および透析患者の予後予測に有用なN-結合型糖鎖プロファイルを同定し、それらをマーカーとして利用することが可能となった。しかしながら、ABMRを予知する血清N-glycanプロファイルを利用したABMR予測マーカーは、調べられていない。本研究では、血清N-glycanプロファイル解析によるABMR予測の有効性について検討した。

3. 研究の方法

1. 倫理的の担保

本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、厚生労働省の倫理指針および日本移植学会倫理指針を遵守し、本研究に参加した施設(秋田大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、東京女子医科大学病院、市立札幌病院および弘前大学病院)の倫理委員会の承認(腎泌尿器系疾患における糖鎖構造変化に関する研究、承認番号:2014-195)を得て行われた。インフォームドコンセントは、全ての患者から得ており、個人が特定されないように検体の管理を行った。

2. 血清検体

2007年から2016年の間に秋田大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、東京女子医科大学病院、市立札幌病院および弘前大学病院にて生体腎移植を施行したレシピエントの移植1日後(POD1)に採取した血清を各施設より後ろ向きに収集し、実験に供するまで

80で保管した。血清検体は、腎生検でABMR(TCMRとの合併例も含む)と診断された16症例、TCMRと診断された40症例および生体腎移植後、ABMRおよびTCMRを発症していない141症例、合計197症例を収集し、N-glycomicsによって各レシピエントの血清糖鎖プロファイルを調査した。臨床的ABMRおよびTCMRは、Banf分類に従って診断した。Preformed-DSAの検出は、FlowPRA Single antigen kitによって評価した。

3. N-glycomics

血清N-glycomicsは、10μLの血清を全自動糖鎖回収装置Sweetblotの制御下でグライコプロッティング法により、回収されたBenzylloxamine(BOA)標識血清N-glycanをMALDI-TOF MS(Ultraflex 3 TOF/TOF mass spectrometer)で解析することによって行われた。糖鎖構造は、GlycoMod Tool(<http://br.expasy.org/tools/glycomod>)によって予測した。各糖鎖の定量再現性は、外れ値3個以上、検量線の傾き3.0以上および相関係数0.05以上の規定範囲外の検体を除外し[16]、定量再現性を担保した検体のみを統計解析に供した。

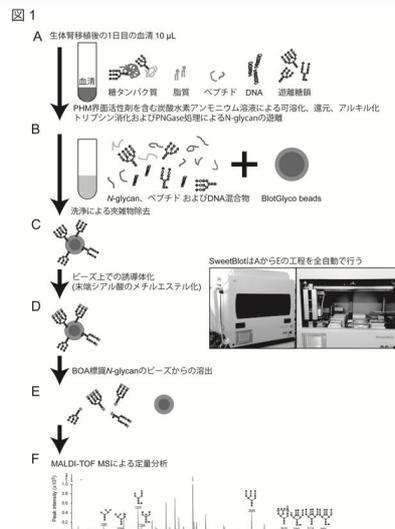


図1. N-glycomicsによる血清N-glycanの網羅的解析フロー

4. N-glycan Scoreの算出

N-glycomicsによって得られた各レシピエントN-glycanプロファイルからABMRの有無を説明変数とし、同定された36種のN-glycan、レシピエント性別、移植時年齢を目的変数として投入し、判別分析を行った。N-glycan Scoreは、各投入項目とABMRとの関連性から得られた関数と各項目の実数値を乗じた数値と定数項を積算した数値とした。

5. 統計解析

統計解析は、SPSS software, ver. 21.0 および GraphPad Prism 6.03 を用いて行った。群間差は、正規分布の場合は、Student's T test を非正規分布の場合は、Mann-Whitney U test を用いた。N-glycan score による ABMR 予測に関する診断精度の評価およびカットオフ値の設定には、ROC (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲線解析を用いた。N-glycan score 陽性および陰性群間における ABMR 非再発期間は、Kaplan-Meier 曲線を用いて解析を行い、両群間の比較は、log-rank test で評価した。p 値 0.05 未満を統計的有意差とした。

4. 研究成果

腎移植後 1 日目のレシピエント血清 197 症例の N-glycomics を行った結果、定量再現性があり統計解析可能な 36 種類の N-glycan が同定された (図 2)。

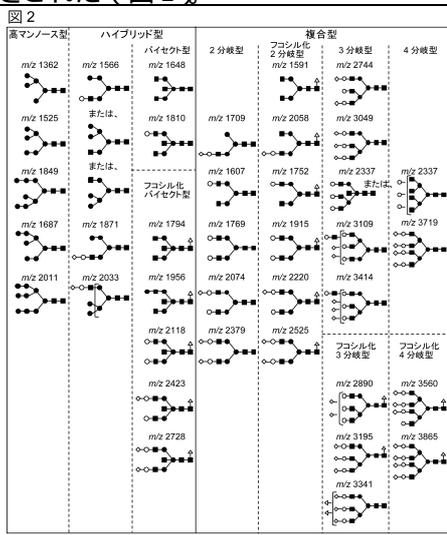


図 2 同定された 36 種類の血清 N-glycan

ABMR 群および非 ABMR 群の患者背景を表 2 に示す。両群間に年齢、性別および ABO 不適合移植の割合に関して有意差は認められ

表 2 各群における患者背景

	全症例	非 ABMR 群 ^a		ABMR 群 ^b	p 値 (a vs b)
		イベントなし	TCMR	ABMR ±TCMR	
n	197	141	40	16	
レシピエント性別 (男/女)	108/89	76/65	26/14	6/10	ns
移植時年齢 (median)	52	52	51	51	ns
ABO 不適合移植	97 (49%)	63 (44%)	24 (60%)	10 (62.5%)	ns
リツキサン使用	79 (40%)	50 (36%)	17 (43%)	12 (75%)	0.0003
Preformed DSA 陽性	16 (8.1%)	6 (4%)	1 (3%)	9 (56%)	0.0003
非 ABMR 発症期間 中央値 月 (range)	48.5 (0.001-117.9)	40.8 (7.7-117.9)	75.1 (16.2-114.7)	1 (0.001-4)	<0.0001
非 TCMR 発症期間 中央値 月 (range)	24.1 (0.25-117.9)	40.4 (7.7-117.9)	1 (1-12)	8.8 (0.25-96.3)	0.0039

ns: not significant

なかった。Preformed-DSA の有無および ABMR および TCMR 無再発期間は、両群間に有意差を認めた。大部分の ABMR 症例 (12/16, 75%) は、生体腎移植後、1 ヶ月以内に ABMR と診断された。N-glycomics による各群の典型的なマススペクトルを図 3 に示す。

図 3

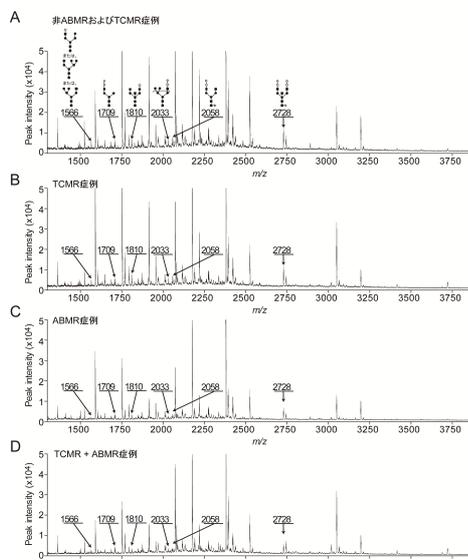


図 3 各群の N-glycomics による典型的なマススペクトル

N-glycomics によって得られた各レシピエント N-glycan プロファイルから ABMR を予測できるか否かについて、ABMR の有無を説明変数とし、同定された 36 種の N-glycan、レシピエント性別、移植時年齢を目的変数として、判別分析を行った結果を表 3 に示す。

表 3 判別分析による ABMR 予測関数の算出

変数	Wilks'		自由度		P 値	関数 1
	lambda	F 値	1	2		
性別 0:♂ 1:♀	0.9735	4.3294	1	159	0.0391	-0.9142
レシピエント移植時						
年齢	0.9999	0.0201	1	159	0.8873	-0.0024
1362	0.9992	0.1254	1	159	0.7238	0.3670
1525	0.9997	0.0457	1	159	0.8311	0.2994
1566	0.9821	2.8998	1	159	0.0905	0.2181
1591	0.9969	0.4931	1	159	0.4836	0.3501
1607	0.9999	0.0224	1	159	0.8811	-0.0316
1648	0.9938	0.9880	1	159	0.3217	-0.4001
1687	0.9996	0.0581	1	159	0.8098	0.2314
1709	0.9857	2.3116	1	159	0.1304	-1.9646
1753	0.9882	1.8956	1	159	0.1705	-1.3974
1769	0.9966	0.5473	1	159	0.4605	-0.1732
1794	0.9969	0.5001	1	159	0.4805	-0.4953
1810	0.9817	2.9575	1	159	0.0874	1.6191
1849	0.9928	1.1510	1	159	0.2850	-1.0837
1871	0.9995	0.0823	1	159	0.7746	0.1763
1915	1.0000	0.0005	1	159	0.9818	-0.0203
1956	0.9967	0.5323	1	159	0.4667	0.7082
2011	0.9962	0.6075	1	159	0.4369	-0.6413
2033	0.9860	2.2501	1	159	0.1356	-0.6367
2058	0.9870	2.1008	1	159	0.1492	0.9117
2074	0.9999	0.0216	1	159	0.8834	0.2810
2220	0.9975	0.3938	1	159	0.5312	0.9062
2337	0.9992	0.1319	1	159	0.7169	0.9508
2379	0.9991	0.1483	1	159	0.7006	1.0798
2525	0.9998	0.0373	1	159	0.8472	0.2243
2728	0.9846	2.4851	1	159	0.1169	-1.4954
2744	0.9989	0.1678	1	159	0.6826	1.0543
2890	0.9963	0.5937	1	159	0.4421	-1.1626
3049	0.9998	0.0383	1	159	0.8451	0.4017
3109	0.9938	0.9901	1	159	0.3212	-0.5170
3195	0.9996	0.0689	1	159	0.7933	-0.3882
3341	0.9956	0.7013	1	159	0.4036	0.1788
3414	0.9986	0.2210	1	159	0.6389	0.6209
3560	0.9991	0.1355	1	159	0.7133	0.1269
3719	0.9904	1.5426	1	159	0.2161	-1.1201
3865	0.9962	0.6102	1	159	0.4359	0.4113
定数項						1.5761

判別分析の結果、F 値が 2.0 以上で ABMR の予測に比較的重要と考えられる N-glycan は、ハイブリッド型 (m/z 1566 および m/z 2033)、バイセクト型 (m/z 1810 および m/z 2728) および複合 2 分岐型 (m/z 1709 および m/z 2058) であった (図 4)。これらの N-glycan は、末端にシアル酸を有し、m/z 1709、m/z 2033 および m/z 2728 は、ABMR 群で有意に減少した糖鎖であった。

図 4

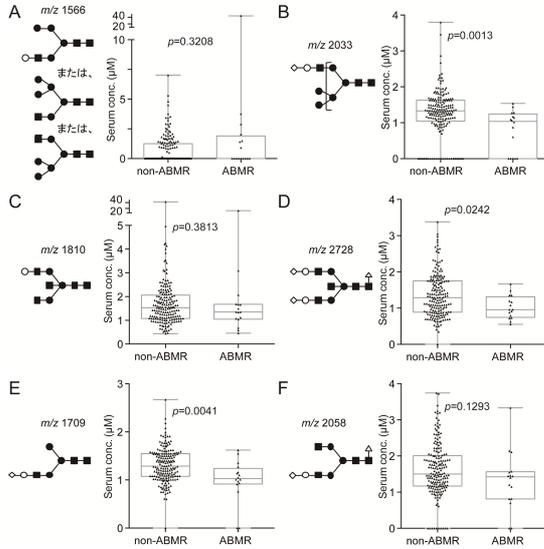


図 4 ABMR の予測に比較的重要と考えられる N-glycan

判別分析結果から各投入項目と ABMR との関連性から得られた関数と各項目の実数値を乗じた数値と定数項を積算した以下の ABMR 予測のための N-glycan score 算出式を作成した。

N-glycan score =

$$\begin{aligned}
 & (\text{レシピエント性別} \times -0.9142) + (\text{レシピエント移植時年齢} \times -0.0024) + (m/z \text{ 1362 濃度} \times 0.3670) + \\
 & (m/z \text{ 1525 濃度} \times 0.2994) + (m/z \text{ 1566 濃度} \times 0.2181) + (m/z \text{ 1591 濃度} \times 0.3501) + (m/z \text{ 1607 濃度} \times -0.0316) + \\
 & (m/z \text{ 1648 濃度} \times -0.4001) + (m/z \text{ 1687 濃度} \times 0.2314) + (m/z \text{ 1709 濃度} \times -1.9646) + (m/z \text{ 1753 濃度} \times \\
 & -1.3974) + (m/z \text{ 1769 濃度} \times -0.1732) + (m/z \text{ 1794 濃度} \times -0.4953) + (m/z \text{ 1810 濃度} \times 1.6191) + (m/z \text{ 1849 濃度} \times \\
 & -1.0837) + (m/z \text{ 1871 濃度} \times 0.1763) + (m/z \text{ 1915 濃度} \times -0.0203) + (m/z \text{ 1956 濃度} \times 0.7082) + (m/z \text{ 2011 濃度} \times \\
 & -0.6413) + (m/z \text{ 2033 濃度} \times -0.6367) + (m/z \text{ 2058 濃度} \times 0.9117) + (m/z \text{ 2074 濃度} \times -0.6367) + (m/z \text{ 2220 濃度} \times \\
 & 0.9062) + (m/z \text{ 2337 濃度} \times 0.9508) + (m/z \text{ 2379 濃度} \times 1.0798) + (m/z \text{ 2525 濃度} \times 0.2243) + (m/z \text{ 2728 濃度} \times \\
 & -1.4954) + (m/z \text{ 2744 濃度} \times 1.0543) + (m/z \text{ 2890 濃度} \times -1.1626) + (m/z \text{ 3049 濃度} \times 0.4017) + (m/z \text{ 3109 濃度} \times \\
 & -0.5170) + (m/z \text{ 3195 濃度} \times -0.3882) + (m/z \text{ 3341 濃度} \times 0.1788) + (m/z \text{ 3414 濃度} \times 0.6209) + (m/z \text{ 3560 濃度} \times \\
 & 0.1269) + (m/z \text{ 3719 濃度} \times -1.1201) + (m/z \text{ 3865 濃度} \times 0.4113) + (\text{定数項 } 1.5761)
 \end{aligned}$$

ABMR 群および非 ABMR 群における N-glycan score を算出した結果、Preformed DSA の有無に関わらず ABMR 群で有意に N-glycan score が高値を示した ($p < 0.0001$) (図 5A および C)。ROC 曲線解析の結果、N-glycan score の ABMR 予測に関する AUC は、0.8916 と DSA の AUC (0.7619) よりも有意に高く ($p = 0.0001$)、カットオフ値を 0.8780 ポイント以上とすると陽性診断率 81.25%、陰性診断率 86.74%であった (図 5B, 表 4)。

図 5

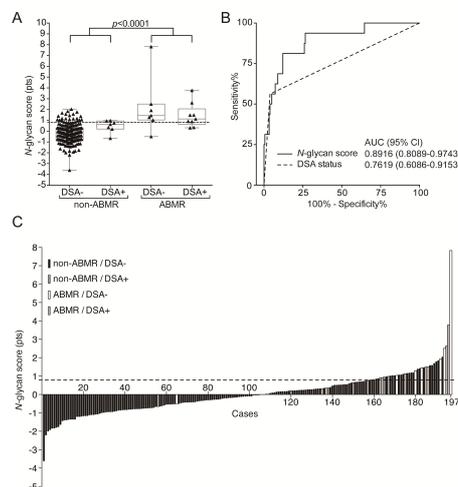


図 5 ABMR 群および非 ABMR 群における N-glycan score 値の比較

表 4 N-glycan score (カットオフ値 0.8770 ポイント) による ABMR の予測

診断結果	N-glycan score カットオフ値		判別の中率	陰性の中率	陽性の中率	診断精度
	0.8770 未満	0.8770 以上				
非 ABMR	157	24	86.74 %			
ABMR	3	13	81.25 %			
合計	160	37	86.29 %			

さらに Kaplan-Meier 曲線解析から N-glycan score 陽性症例(カットオフ値を 0.8780 ポイント以上)は、有意に ABMR 発症期間が短く、TCMR 発症期間には、差が認められなかった (図 6A,B)。

図 6

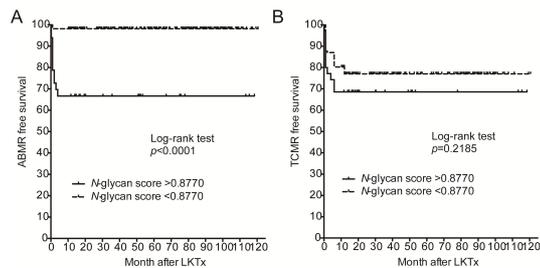


図 6 N-glycan score と ABMR 発症期間に関する Kaplan-Meier 曲線解析

考察

N-glycomics は、疾患状態と正常状態の N-glycan プロファイルの違いを検出することで疾患の診断および予後予測に有用な方法であることが複数の研究で示されている。本研究では、血清 N-glycomics が生体腎移植後の早期に ABMR を発症するレシピエントの予測に使用できる可能性が示された。これは、私達が知る限り、生体腎移植患者の ABMR 予測バイオマーカーとして血清の N-glycan プロファイルを用いた初めての研究である。本研究では、説明変数を ABMR の有無、目的変数を 36 種の N-glycan、レシピエント性別、移植時年齢として判別分析し、得られた関数より作成した ABMR 予測式から N-glycan score を算出した。N-glycan score は、DSA の有無に関わらず、ABMR 群で有意に高値を示し、ABMR 予測に関する N-glycan score の AUC は、0.8916 と DSA (0.7619) よりも有意に高く、陽性診断率 81.25%、陰性診断率 86.74%であった。また、N-glycan score 陽性症例は有意に ABMR 発症期間が短く、有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。判別分析の結果、F 値が 2.0 以上で ABMR の予測に比較的重要と考えられた N-glycan は、末端にシアル酸を有するシアリル化ハイブリッド型 (m/z 1566 および m/z 2033)、シアリル化バイセクト型 (m/z 1810 および m/z 2728) およびシアリル化複合 2 分岐型 (m/z 1709 および m/z 2058) であり (図 4) 特に m/z 2033、 m/z 2728 および m/z 1709 は、ABMR 群で有意に減少した糖鎖であった。移植日の DSA および初めて DSA が検出された時にシアリル化 DSA が検出されたレシピエントは、移植後 ABMR を発症しないことが報告されている。Hess らは、免疫抑制的に作用するシアリル化血清 IgG の生成が T 細胞非依存性の B 細胞の活性化を阻害することを報告している。さらに血清の IgG 分子は、Fc ドメインに修飾される N-glycan の組成に依存して抗炎症作用や炎症作用の促進

を調節することが報告されている。Quast らは、抗ヒト IgG1 分子の Fc ドメインに修飾される糖鎖のシアリル化が、補体を介した細胞傷害作用を減弱させることや、IgG1 分子の Fc ドメインに修飾される糖鎖の末端でのガラクトースと C1q との結合は、シアリル酸存在下で阻害され、細胞表面の C3b の沈着レベルが減少することを報告している。複数の報告は、IgG の Fc ドメインに修飾されるシアリル化 *N*-glycan が、B 細胞の活性化や補体を介した細胞傷害作用に影響を与えることが示唆されている。本研究では、判別分析の結果から ABMR と関連し、移植後 1 日目に ABMR 群で有意に減少した血清 *N*-glycan (m/z 2033、 m/z 2728 および m/z 1709) は、末端がシアリル化された *N*-glycan であった。イムノグロブリンなどの血清糖タンパク質に修飾された免疫抑制的作用を有するシアリル化 *N*-glycan が移植後 1 日目に有意に減少することで、移植後の免疫状態を活性化に導く、何らかの影響を与えている可能性が考えられた。*N*-glycan の生合成経路 (図 7) には、多くの糖転移酵素が作用し、生合成過程を調節している。生合成過程の一部の糖鎖構造が増加あるいは、減少すると、その合成過程前後の糖鎖構造の量にも変化が見れる。

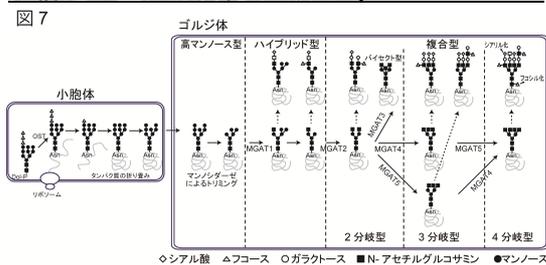


図 7 *N*-glycan の生合成経路

このことから、血清シアリル化 *N*-glycan 濃度の低下と同時に ABMR に関連するシアリル化以外の *N*-glycan の量的変化が生じていることが考えられる。本研究では、血清 *N*-glycan のプロファイルの量的変化を全体的に捉え、ABMR に特徴的な *N*-glycan の量的変化を判別分析によって重み付けし、*N*-glycan score として算出することで、AUC 0.8 以上、陽性診断率 81.25%、陰性診断率 86.74%の精度が高い ABMR の予測可能性が示された。*N*-glycomics による糖鎖プロファイルの解析は、わずか 10 μ L の血清から 24 時間以内に全ての糖鎖プロファイルが得られる。これらの結果から、ある疾患における糖鎖プロファイル全体の量的変化を捉え、*N*-glycan score として評価する手法は、ABMR の予測の様に有用な血清バイオマーカーがない疾患においてバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

結論

本研究では、これらの糖鎖構造変化が生じている *N*-glycan が付加されているキャリア糖タンパク質の同定には至っておらず、ABMR 症例もわずか 16 例と少数例での検討である。

しかし、複数の施設から収集した血清から得られた結果は、血清 *N*-glycomics による *N*-glycan score が Preformed DSA の有無に関わらず、ABMR を予測可能な新たなマーカーとして非常に有用である可能性を示唆している。今後さらなる大規模な Validation study が実施され、*N*-glycan score による新たな ABMR 予測システムの構築が望まれる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. Tanaka T, Yoneyama T, Noro D, Imanishi K, Kojima Y, Hatakeyama S, Tobisawa Y, Mori K, Yamamoto H, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Tanaka M, Nishimura SI, Kurauchi S, Takahashi I, Ohyama C: Aberrant N-Glycosylation Profile of Serum Immunoglobulins is a Diagnostic Biomarker of Urothelial Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 6;18(12). pii: E2632. 査読あり
2. Kodama H, Hatakeyama S, Fujita N, Iwamura H, Anan G, Fukushi K, Narita T, Tanaka T, Kubota Y, Horiguchi H, Momota M, Kido K, Matsumoto T, Soma O, Hamano I, Yamamoto H, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Ito H, Yoshikawa K, Sasaki A, Kawaguchi T, Sato M, Ohyama C: Preoperative chronic kidney disease predicts poor oncological outcomes after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Oncotarget.* 2017 Aug 24;8(47):83183-83194. eCollection 2017 Oct 10. 査読あり
3. Hamano I, Hatakeyama S, Iwamura H, Fujita N, Fukushi K, Narita T, Hagiwara K, Kusaka A, Hosogoe S, Yamamoto H, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Ito H, Yoshikawa K, Kawaguchi T, Ohyama C: Preoperative chronic kidney disease predicts poor oncological outcomes after radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Oncotarget.* 2017 May 29;8(37):61404-61411. eCollection 2017 Sep 22. 査読あり
4. Kusaka A, Hatakeyama S, Hosogoe S, Hamano I, Iwamura H, Fujita N, Fukushi K, Narita T, Hagiwara K, Yamamoto H, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Ito H, Yoshikawa K, Kawaguchi T, Ohyama C: Risk-stratified surveillance and cost effectiveness of follow-up after radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Oncotarget.* 2017 Jul 6;8(39):65492-65505. eCollection 2017 Sep 12. 査読あり
5. Narita T, Hatakeyama S, Koie T, Hosogoe S, Matsumoto T, Soma O, Yamamoto H, Yoneyama T, Tobisawa Y, Yoneyama T, Hashimoto Y, Ohyama C: Presence of transient hydronephrosis

immediately after surgery has a limited influence on renal function 1 year after ileal neobladder construction. BMC Urol. 2017 Aug 31;17(1):72. 査読あり

6. Noro D, Yoneyama T, Hatakeyama S, Tobisawa Y, Mori K, Hashimoto Y, Koie T, Tanaka M, Nishimura SI, Sasaki H, Saito M, Harada H, Chikaraishi T, Ishida H, Tanabe K, Satoh S, Ohyama C : Serum Aberrant N-Glycan Profile as a Marker Associated with Early Antibody-Mediated Rejection in Patients Receiving a Living Donor Kidney Transplant. Int J Mol Sci. 2017 Aug 8;18(8). pii: E1731. 査読あり

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 村上礼一, 奈川大輝, 中田真道, 成田育代, 藤田 雄, 島田美智子, 中村典雄, 富田泰史, 皇山真吾, 米山高弘, 橋本安弘, 古家琢也, 大山 力 : 多発性嚢胞腎症例における腎移植後の固有腎容積の追跡. 第 51 回日本臨床腎移植学会 2018 年 2 月 14-16 日 神戸市 (ファッション マート神戸)

2. 皇山真吾, 橋本安弘, 成田育代, 島田美智子, 藤田 雄, 村上礼一, 米山高弘, 古家琢也, 鳴海俊治, 大山 力 : 糸球体基底膜厚と術後ドナー腎機能についての検討. 第 51 回日本臨床腎移植学会 2018 年 2 月 14-16 日 神戸市 (ファッションマート神戸)

3. 盛 和行, 樺澤憲治, 米山美穂子, 村上礼一, 藤田 雄, 得居範子, 山本勇人, 今井 篤, 皇山真吾, 米山高弘, 橋本安弘, 古家琢也, 山谷金光, 齋藤久夫, 鈴木唯司, 大山 力 : LABScreen モニタリングを行ったDQ高値の 1 例. 第 51 回日本臨床腎移植学会 2018 年 2 月 14-16 日 神戸市 (ファッションマート神戸)

4. 皇山真吾, 米山 徹, 齋藤 満, 佐藤 滋, 原田 浩, 石田英樹, 田邊一成, 佐々木秀郎, 力 石辰也, 大山 力 : 網羅的血清糖鎖分析による生体腎移植後拒絶反応予測マーカーの開発. 第 27 回泌尿器科分子・細胞研究会 2018 年 2 月 2-3 日 東京都文京区 (東京大学安田講堂)

5. 及川真亮, 皇山真吾, 山本勇人, 今井 篤, 米山高弘, 橋本安弘, 古家琢也, 大山 力 : 腹腔鏡下生体腎移植ドナー腎採取術が術後腎機能に与える影響についての検討. 第 31 回日本泌尿器内視鏡学会総会 2017 年 11 月 16-18 日 徳島市 (あわぎんホール)

6. 米山 徹, 野呂大輔, 佐々木秀郎, 齋藤 満, 原田 浩, 力石辰也, 石田英樹, 田邊一成, 佐藤 滋, 大山 力 : 血清 N 結合型糖鎖プロファイルによる抗体関連性拒絶の予測. 第 53 回日本移植学会総会 2017 年 9 月 7-9 日 旭川市 (アートホテル旭川)

7. 皇山真吾, 米山 徹, 野呂大輔, 佐藤 滋, 力石辰也, 石田英樹, 田邊一成, 原田 浩, 大山 力 : 腎移植患者における血清 N 型糖鎖の変化についての検討. 第 53 回日本移植

学会総会 2017 年 9 月 7-9 日 旭川市 (アートホテル旭川)

8. 皇山真吾, 米山高弘, 城戸宏一, 百田匡毅, 小玉寛健, 今井 篤, 橋本安弘, 松本哲平, 濱野逸人, 大山 力 : 生体腎移植ドナーガイドラインに基づいたマージナルドナーについての検討. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会 2017 年 6 月 16-18 日 横浜市 (パシフィコ横浜)

9. Narita T, Hatakeyama S, Yoneyama T, Narita S, Yamashita S, Mitsuzuka K, Sakurai T, Kawamura S, Tochigi T, Takahashi I, Nakaji S, Tobisawa Y, Yamamoto H, Koie T, Tsuchiya N, Habuchi T, Arai Y, Ohyama C : Clinical implications of serum N-glycan profiling as a diagnostic and prognostic biomarker in germ-cell tumors. 第 112 回米国泌尿器科学会議(AUA 2017) 2017 年 5 月 12-16 日 ボストン

10. Noro D, Yoneyama T, Hatakeyama S, Tobisawa Y, Mori K, Hashimoto Y, Koie T, Tanaka M, Nishimura S, Sasaki H, Saito M, Harada H, Chikaraishi T, Ishida H, Tanabe K, Satoh S, Ohyama C : Serum sialyl hybrid typed N-glycan levels predicts early ABMR in living donor kidney transplant patients. 第 112 回米国泌尿器科学会議(AUA 2017) 2017 年 5 月 12-16 日 ボストン

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大山 力 (OHYAMA, Chikara)
弘前大学・医学研究科・教授
研究者番号 : 8 0 2 8 2 1 3 5

(2) 研究分担者

皇山 真吾 (HATAKEYAMA, Shingo)
弘前大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 1 0 4 0 0 1 3 6

盛 和行 (MORI, Kazuyuki)
弘前大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 4 0 2 6 6 9 0 3

米山 徹 (YONEYAMA, Thoru)
弘前大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 5 0 5 8 7 6 4 9

古家 琢也 (KOIE, Takuya)
弘前大学・医学研究科・准教授
研究者番号 : 6 0 3 2 1 9 6 5

飛澤 悠葵 (TOBISAWA, Yuki)
弘前大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 7 0 6 2 3 7 6 8

佐藤 滋 (SATO, Shigeru)
秋田大学・医学部・教授
研究者番号 : 8 0 1 8 7 1 9 5