

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22950

研究課題名（和文）HLAのエピトープ解析による肝移植後拒絶反応のメカニズム解明

研究課題名（英文）Elucidation of the Mechanism of Rejection after Liver Transplantation by Epitope Analysis of HLA

研究代表者

姚 思遠（Yao, Siyuan）

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：70881944

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：肝移植データベースに基づき、HLAエピトープの適合度とDSA発生や予後との相関性を後方視的に検証した。移植経過年数とともに徐々にDSA発生率が増加した。また長期間にかけて徐々にグラフト肝の線維化が進行した。本検討を通して、DSAの発生予防と抗体関連拒絶の治療戦略開発が強く求められる現状を改めて確認した。続いてDSA発生と不適合HLAエピトープの個数に注目すると、HLA class の不適合エピトープ数とDSA発生とが相関した。しかし不適合数が多くともDSAを発生しない例や不適合数が少なくともDSAを発生した例も存在した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器移植後の拒絶、特にドナー特異的抗体（donor-specific antibody: DSA）を伴う抗体関連拒絶は今も難治である。HLAエピトープ多型という新規バイオマーカーに基づき肝移植後の拒絶（特に抗体関連拒絶）を予測し、各移植における免疫抑制療法の強化・減量に有用な情報を現場に提供する。複数のドナー・レシピエント候補の中からハイリスク症例の回避にもつながる。それによって拒絶反応や合併症の危険性が軽減され、移植患者の生命予後のみならずQOLが向上すると期待できる。

研究成果の概要（英文）：Based on the liver transplant database, we retrospectively examined the correlation between HLA epitope matching between donors and recipients, and DSA incidence. The incidence of DSA gradually increased with years of transplantation. The fibrosis of the liver graft also progressed slowly over a long period of time. This study reaffirmed the strong need for prevention of DSA and development of therapeutic strategies for antibody-mediated rejection. The number of mismatched HLA epitopes correlated with the occurrence of DSA. However, there were cases in which DSA did not occur even though the epitope mismatched load was high, and cases in which DSA did occur even though the epitope mismatched load was low.

研究分野：肝移植

キーワード：HLA 生体肝移植 抗体関連拒絶 donor specific antigen

1. 研究開始当初の背景

肝移植後の短期成績は改善したが未だ安定した長期成績は得られていない。中でも移植後数年で出現する抗ドナーHLA抗体(移植後5年で18%、10年で25%出現)による抗体関連拒絶が問題視されている。抗体関連拒絶により、移植された肝臓の線維化が進行し肝不全に至るが有効な治療法はない。昨今、腎移植においてドナーとレシピエントの、HLAを構成するエピトープと呼ばれる部位の適合度が、抗体関連拒絶の原因となる抗ドナーHLA抗体産生に影響することが示唆されている。HLAは抗原レベルからアレルレベルでの解析へと進歩し、現在ではエピトープレベルでの解析が可能になった。エピトープとはHLAを構成する分子の中で抗体やT細胞受容体が認識する部位を指し、アミノ酸レベルで多数のエピトープが同定されている。腎移植ではドナーとレシピエントのエピトープミスマッチの「数」で移植前の拒絶リスクを層別化する試みがなされているが、いまだに精度は低い。肝移植におけるエピトープの拒絶や予後への影響も不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肝移植におけるドナーとレシピエントのエピトープミスマッチの拒絶と予後への影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

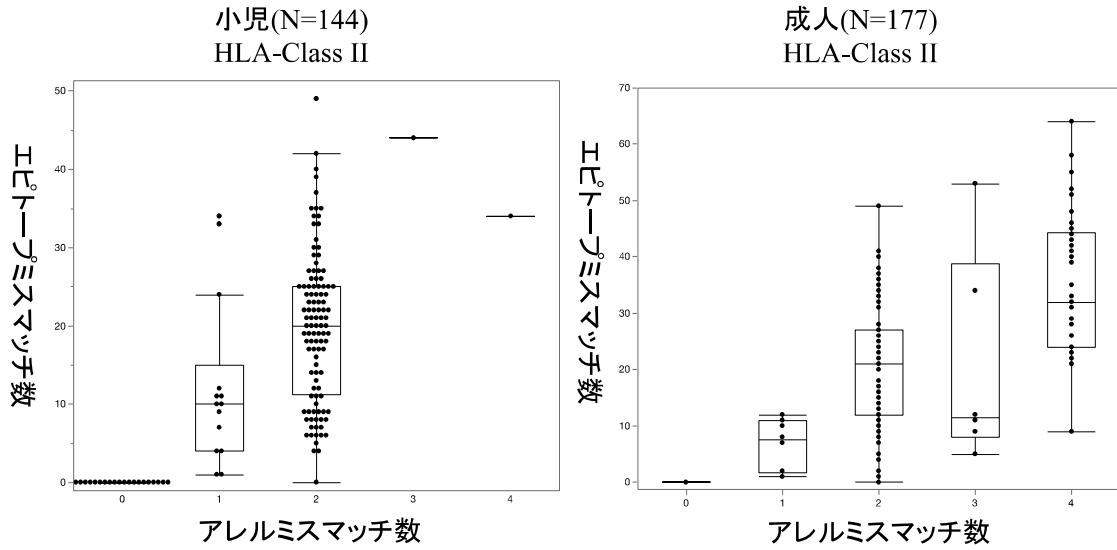
臨床研究として後方視的に以下の対象と方法によりデータを集積し解析した。エピトープ解析にはアレルレベルでのHLAタイピングが必要であるため、京都大学病院で施行された肝移植1,950例よりアレルタイピングが同定可能な症例を抽出し、臨床情報(原疾患、免疫抑制剤、拒絶様式、抗ドナーHLA抗体、グラフト肝病理および予後)を患者カルテで調査する。エピトープ解析はHLA Matchmaker(ソフトウェア)により行う。本法により各座におけるドナーとレシピエントとのミスマッチエピトープの抽出と、抗ドナーHLA抗体産生症例ではその標的エピトープの同定が可能になる。各座のエピトープミスマッチによる拒絶や予後への影響を検討する。

4. 研究成果

肝移植におけるドナーとレシピエント間のHLAエピトープ適合度による拒絶、予後への影響を検討するにあたり、まずは抗体関連拒絶の発症要因となる移植後のドナー特異的抗HLA抗体(Donor-Specific Antibody: DSA)の発生にエピトープミスマッチ数がいかに影響しているか検討した。京都大学病院における生体肝移植症例418例のうち、移植前DSA陽性例などの除外基準を満たした321例(成人177例、小児144例)について解析したところ、DSAの発生は76例(24%)に認めた。HLA-A, B, C, DR, DQ座のアレルミスマッチ数とエピトープミスマッチ数の比較では、アレルミスマッチ数が同じでもエピトープミスマッチ数は大きく異なることが示され、DSA陽性例は、陰性例と比較し、HLA-DR、DQ、ClassIIのエピトープミスマッチ数が有意に多いことが判明した(小児例: $p=0.0005$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$)。さらに、エピトープミスマッチ数に対しHLA-DQ DSA発生をアウトカムとしたROC曲線(AUC: 0.8257)から得られたミスマッチ数のカットオフ6以上の症例で有意にDSA発生を認めた($p<0.0001$)。以上より、ClassIIのエピトープミスマッチ数がDSA発生に相関することが判明した。しかし、ミスマッチ数が同じでもDSA発生に差があった。

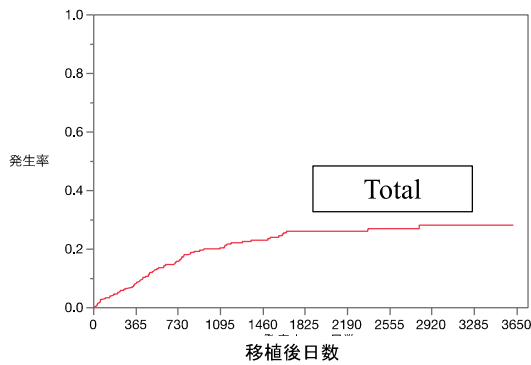
今後は基礎的検証を通して、HLAエピトープを新規バイオマーカーとしたテラーメイド型の移植後免疫抑制療法を開発する。

HLAアレルミスマッチ数とエピトープミスマッチ数の比較

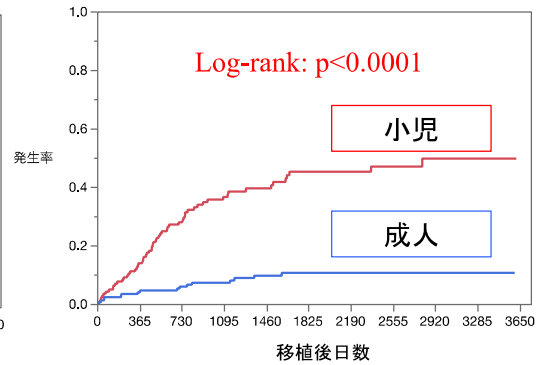


アレルミスマッチ数が同じでも
エピトープミスマッチ数は大きく異なる。

de novo DSAの発生率



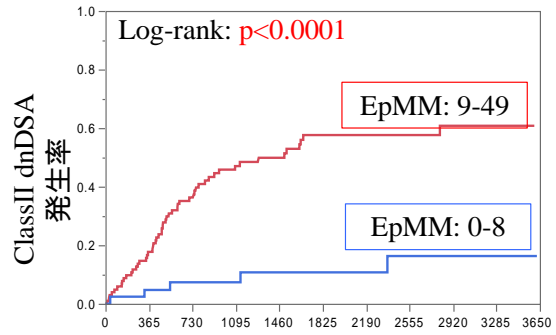
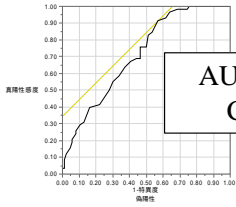
● Total
1年: 8.78%
3年: 20.5%
5年: 26.1%



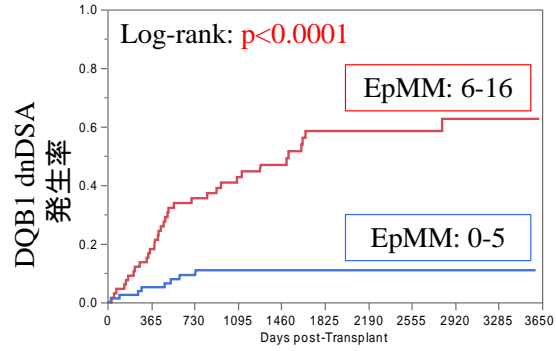
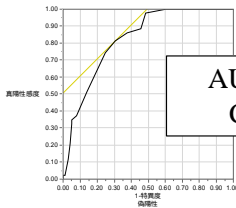
● 小児/成人
1年: 13.9%/4.56%
3年: 36.5%/7.26%
5年: 45.2%/11.4%

小児 エピトープミスマッチ数によるde novo DSA発生の層別化

ClassII EpMM数とdn DSA



DQB1 EpMM数とdn DSA



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Siyuan Yao, Shintaro Yagi	4. 巻 233
2. 論文標題 Analyses Focused on Organisms Would Enhance the Value of Detecting Occult Bacteremia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of American College of Surgeon	6. 最初と最後の頁 161-162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.031.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinya Okumura, Shintaro Yagi, Yuhei Hamaguchi, Yuji Yoshioka, Siyuan Yao, Naoko Kamo, Kojiro Taura, Toshimi Kaido, Shinji Uemoto	4. 巻 105
2. 論文標題 Pretransplant Body Composition Abnormality Has a Negative Impact Especially on Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 e37-e38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/TP.0000000000003562.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sharshar Mohamed, Yagi Shintaro, Iida Taku, Yao Siyuan, Miyachi Yosuke, Macshut Mahmoud, Iwamura Sena, Hirata Masaaki, Ito Takashi, Hata Koichiro, Taura Kojiro, Okajima Hideaki, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 168
2. 論文標題 Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis: A strategic road map throughout management	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1160 ~ 1168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.surg.2020.07.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirata Masaaki, Yagi Shintaro, Shindo Takero, Yoshizawa Atsushi, Kiguchi Gozo, Kaneshiro Masakatsu, Yurugi Kimiko, Miyachi Yosuke, Iwamura Sena, Yao Siyuan, Uemoto Shinji	4. 巻 51
2. 論文標題 Donor dominant one way matching of human leukocyte antigen A/B/DR alleles predicts graft versus host disease following living donor liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 135 ~ 148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13579	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Macshut Mahmoud, Kaido Toshimi, Yao Siyuan, Miyachi Yosuke, Sharshar Mohamed, Iwamura Sena, Hirata Masaaki, Shirai Hisaya, Kamo Naoko, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 40
2. 論文標題 Visceral adiposity is an independent risk factor for high intra-operative blood loss during living-donor liver transplantation; could preoperative rehabilitation and nutritional therapy mitigate that risk?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 956 ~ 965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2020.06.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyachi Yosuke, Yagi Shintaro, Hirata Masaaki, Iwamura Sena, Yao Siyuan, Shirai Hisaya, Okumura Shinya, Iida Taku, Ito Takashi, Uozumi Ryuji, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 26
2. 論文標題 Etiology of Liver Steatosis Influences the Severity of Ischemia/Reperfusion Injury and Survival After Liver Transplantation in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 1504 ~ 1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25814	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 姚 思遠、八木 真太郎、加茂 直子、佐藤 朝日、海道 利実、上本 伸二	4. 巻 74
2. 論文標題 総特集 消化器・一般外科手術における感染対策・周術期管理 各論 4)成人人体肝移植における感染対策・周術期管理	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 手術	6. 最初と最後の頁 1721 ~ 1729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/op.0000001939	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 姚思遠、八木 真太郎、小川 絵里、平田 真章、宮地 洋介、岩村 宣亜、上本 伸二
2. 発表標題 肝不全における腸内細菌叢と腸内環境：ラット肝移植モデルと肝移植患者を用いた多角的検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------