

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16396

研究課題名（和文）ABO血液型不適合腎移植における抗血液型抗体価リバウンド現象発症機序の解明

研究課題名（英文）Investigating the Factors Contributing to Antibody Titer Rebound in ABO-Incompatible Kidney Transplantation

研究代表者

山本 竜平（Yamamoto, Ryohei）

秋田大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90770652

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000 円

研究成果の概要（和文）：ABO血液型不適合腎移植の抗体関連型拒絶反応（ABMR：antibody-mediated rejection）発症には、術前の抗血液型抗体価の絶対値よりリツキシマブ投与後の抗体価の動態、特に抗体価リバウンドが密接に関連していた。抗体価リバウンド症例は、リツキシマブ投与後もリンパ節内のB細胞や形質細胞が多く残存し、抗体産生に関与していた。また、ABMR群と抗体価リバウンド群では、移植前後のB-cell activating factor（BAFF）が高値であり、BAFFが形質細胞の生存と機能維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ABO血液型不適合腎移植におけるABMRの発症機序の解明と予測因子の同定に大きく貢献した。抗体価リバウンドには、リツキシマブ投与後のリンパ組織内の形質細胞の残存とBAFF高値が関与していることを明らかにした点は、学術的に大変意義深い。また、これらの知見は、ABMRのリスク評価と早期診断、ならびに形質細胞やBAFFを標的とした新たな治療戦略の開発に役立つと期待される。本研究成果は、ABO血液型不適合腎移植の成績向上と、より多くの患者に移植医療の恩恵をもたらすことにつながる可能性があり、社会的にも大きな意義がある。

研究成果の概要（英文）：In ABO-incompatible living donor kidney transplantation, the dynamics of antibody titers after rituximab administration, particularly antibody rebound, were more closely associated with the development of antibody-mediated rejection (ABMR) than the absolute values of pre-transplant antibody titers. In cases showing antibody rebound, CD20-positive B cells and CD138-positive plasma cells persisted in lymph nodes even after rituximab administration, suggesting that these cells are involved in antibody production. Furthermore, significantly higher B-cell activating factor (BAFF) levels were observed before and after transplantation in the ABMR group and the antibody rebound group, indicating that BAFF may play a crucial role in the survival and functional maintenance of rituximab-resistant plasma cells. The findings obtained in this study could contribute to the early diagnosis of ABMR and the development of novel therapeutic approaches targeting rituximab-resistant plasma cells and BAFF.

研究分野：腎移植

キーワード：ABO血液型不適合生体腎移植 抗体関連型拒絶反応 BAFF リツキシマブ

1. 研究当初の背景

ABO 血液型不適合腎移植 (ABO-incompatible kidney transplantation: ABOi-KT) において 2000 年以前は、抗体産生能が高い形質細胞が多く存在する脾臓を移植前に摘出していたが、抗体除去療法後に抗体価が再上昇する、いわゆる「リバウンド現象」を起こす症例では抗体価が下がりにくく、脾摘の効果も限定的で抗体関連型拒絶反応 (ABMR : antibody-mediated rejection) の発症が多かった。2002 年に ABOi-KT において抗 CD20 抗体であるリツキシマブ (Rituximab: RIT) を投与し、CD20 抗原を発現している pre-B ~ 活性型 B 細胞を減らす事で抗体産生能を制御し易くなり、以前リバウンド現象を呈していた症例でも液性拒絶の発症なく腎移植を成功に導けたとの報告 (Sawada T et al, Transplantation 2002) を契機に、ABOi-KT に RIT が投与されるようになり今では保険適応となった。それまでの時代と比較して「RIT 時代」となってからは脾摘をせずとも治療成績は向上した。(Shirakawa H et al, Clin Transplant 2011) しかし、2019 年に報告されたメタ解析では、ABOi-KT は血液型適合腎移植と比較して依然として ABMR の発症が有意に多く、術後 3 年までの生着率が有意に低かったとも報告されている (Scurt FG et al, Lancet 2019)。また RIT 投与下においてさえ抗血液型抗体価のリバウンドを繰り返す症例に遭遇し、このような症例では腎移植後の ABMR の発症リスクが高いとも報告されている (Chung BH et al, Nephron Clin 2013)。このことは RIT が使用され免疫抑制法が進歩した現代においても更なる改善の余地があることを示唆しており、ここに抗血液型抗体価のリバウンド現象が関与していることが推察される。我々は抗体価のリバウンド現象の機序の鍵になるのが 2 次リンパ組織中の B 細胞レパトリーであろうと推測している。腎移植レシピエントにおいて RIT は低用量 (200 mg / body) でも血中、脾臓中の CD20 陽性細胞をほぼ完全に消失させ得ることが報告されている (Toki D et al, Transplant Int 2008)。しかし動物実験 (Gong Q et al, J Immunol 2005) や肝移植 (Egawa H et al, Liver Transplant 2007) では RIT 投与後のリンパ節中の CD20 陽性細胞は血中、脾臓中と比較して残存しやすいとの報告もある。また近年、サイトカインの一つである B cell Activation Factor belonging to the TNF family (BAFF) と ABMR との関連が注目されている。BAFF は B 細胞の活性化・成熟・生存に関わるサイトカインとして知られるが、BAFF やその受容体が液性免疫応答を促進し移植後の拒絶反応を悪化させるとの報告 (Parsons RF et al, Transplantation 2012) もある。RIT 投与後の ABMR 症例において移植腎組織に浸潤した B 細胞での BAFF の発現が高かったと報告 (Thaunat O et al, Transplantation 2008) されており、B 細胞が BAFF を高発現して RIT 抵抗性となる可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

以上から「抗体除去療法後に抗血液型抗体価のリバウンド現象を起こす様な免疫応答が活発な個体では RIT 投与後でも 2 次リンパ組織中に B 細胞レパトリーが残存し、周術期の血中 BAFF 濃度をみることでリバウンド現象を予測できる」と仮説を立てた研究を開始し

た。

3．研究の方法

2005 年から 2022 年までに当院で ABOi-KT を施行した症例を対象とした。抗血液型抗体価は、治療開始前、手術時、抗体価のリバウンドの有無を評価した。保存血清を使用し血中 BAFF 濃度を ELISA で測定し、RIT 投与前、移植前日、移植翌日、移植 7 日目、移植 28 日目に測定した。移植時に骨盤内のリンパ節(2 次リンパ節)を採取して、CD20、CD79a、CD138 の免疫組織化学染色を施行し B 細胞レパトリーの発現を組織画像解析システム (HISTO QUEST) を使用しリンパ組織中の陽性細胞数の割合を評価した。ABMR 群と非 ABMR 群の 2 群に分けて ABMR のリスク因子を比較検討した。さらに抗体価リバウンドに影響する因子の検討としてリバウンド群と非リバウンド群の 2 群に分けて評価を行った。

4．研究成果

1) 抗血液型抗体価と ABMR 発症の関連性評価

2005 年から 2022 年までに当院で ABOi-KT を施行した症例 81 例を評価した。ABMR 群(10 例:12.3%)と非 ABMR 群(71 例:87.7%)の 2 群に分けて ABMR のリスクを単変量・多変量解析で比較検討した(表 1)。その結果抗体価リバウンドが ABMR にもっとも影響する独立した危険因子(OR9.311, 1.649-52.557, p=0.012)であった。

表1.ABMR発症のリスク因子の検討

		Univariatable 95%CI				Multivariate 95%CI			
		OR	Lower	Upper	p-value	OR	Lower	Upper	p-value
Recipient age (year)	≥ 60 vs. < 60	0.342	0.068	1.726	0.194				
Recipient male	male vs. female	2.605	0.515	13.174	0.247				
HLA MM	≥ 4 vs. <4	0.690	0.183	2.602	0.584				
Duration of dialysis (month)	≥ 24 vs. <24	1.958	0.516	7.431	0.323				
Anti-ABO IgG antibody									
Titer (IgG)at baseline ≥ 1:128	≥ 1:128 vs. < 1:128	3.571	0.913	13.970	0.067	1.485	0.248	8.887	0.665
Titer (IgG) at transplant ≥ 1:64	≥ 1:64 vs. < 1:64	5.667	0.820	39.172	0.079	2.846	0.268	30.263	0.405
Anti-A blood type antibody	yes vs. no	1.088	0.29	4.091	0.900				
Rebound of ABO-antibody titer	yes vs. no	9.500	2.177	41.460	0.003	9.311	1.649	52.557	0.012

2) 抗体価リバウンドに影響する因子の検討

抗体価リバウンドは、21 例(26%)で認めた。抗体価リバウンドのリスク因子を抗体価リバウンド群と非リバウンド群で比較では、抗体価リバウンド群で IgG 抗血液型 128 倍以上と抗 A 抗体が有意に多かった。(表 2)

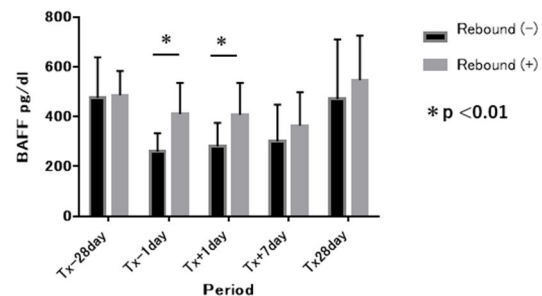
表2. 抗体価リバウンドに影響する因子

	non-rebound	rebound	p-value
	n = 60	n = 21	
Recipient age ≥ 60 yrs, n (%)	23 (38)	9 (43)	0.797
Recipient Male, n (%)	35 (58)	16 (76)	0.140
HLA MM ≥ 4, n (%)	30 (50)	13 (62)	0.580
Duration of dialysis ≥ 24 months, n (%)	21 (35)	8 (38)	0.798
Anti-A antibody, n (%)	24 (45)	15 (71)	0.021
IgG Titer at baseline ≥ 1:128, n (%)	12 (20)	14 (67)	0.001
IgM Titer at baseline ≥ 1:128, n (%)	5(8)	4(19)	0.228

3) 抗体価リバウンドの有無と BAFF の推移

抗体価リバウンドの有無と BAFF の経時的推移の比較を図 1 に示す。治療開始前 (Tx-28day) の BAFF 値については抗体価リバウンドの有無で差はなかったが、抗体価リバウンド群では、治療開始後も BAFF 値の低下が軽度であり、移植前日 (Tx-1day) と移植翌日 (Tx+1day) の BAFF 値が有意に高値であった。

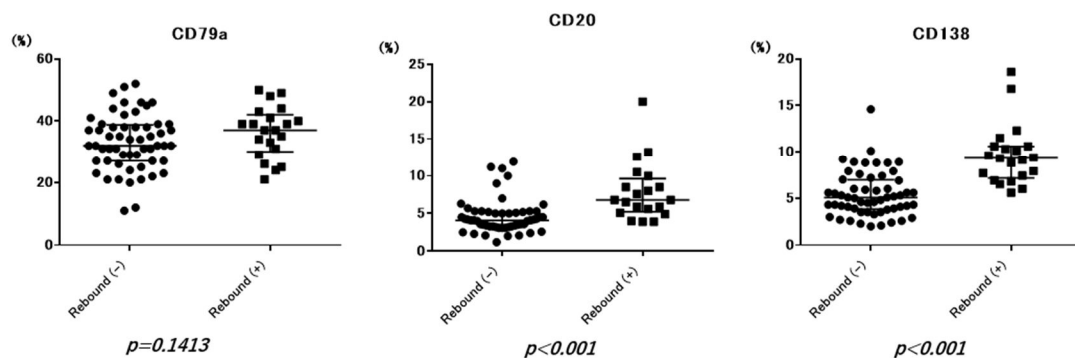
図1. 抗体価リバウンドとBAFFの経時的推移



4) 抗体価リバウンドと 2 次リンパ組織 (骨盤内リンパ節) での B 細胞レパートリー

骨盤内リンパ節を免疫染色では抗体価リバウンド群で非抗体価リバウンド群と比較して CD138 及び CD20 陽性細胞の割合が有意に高かった (図 2)。

図 2. 抗体価リバウンドとB細胞レパートリー



以上の結果から、ABOi-KT の ABMR 発症には、術前の抗血液型抗体価の絶対値よりリツキシマブ投与後の抗体価の動態、特に抗体価リバウンドが密接に関連していた。抗体価リバウンド症例は、RIT 投与後もリンパ節内の B 細胞や形質細胞が多く残存し、抗体産生に参与していた。また、ABMR 群と抗体価リバウンド群では、移植前後の BAFF が高値であり、BAFF が形質細胞の生存と機能維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 Ryohei Yamamoto
2 . 発表標題 Preoperative rebound of anti-ABO blood type antibody is a risk factor of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients even in rituximab era
3 . 学会等名 The 115th Annual Meeting of the American Urological Association (国際学会)
4 . 発表年 2021年 ~ 2022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
---------	---------