

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号： 1 2 6 0 1
 研究種目： 奨励研究
 研究期間： 2020 ~ 2020
 課題番号： 2 0 H 0 1 0 8 0
 研究課題名 肺移植を対象としたHLA抗体の解析と臓器予後との関連

研究代表者

中村 潤子 (Nakamura, Junko)

東京大学・医学部附属病院・臨床検査技師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：肺移植を対象に複数のHLA抗体検査法を比較し、予後に関連するHLA抗体の特徴を解析した。肺移植70例における移植前抗体陽性率はLuminex法で20.0%。うち26例で3法のHLA抗体検査法を比較したところ、38.5%に結果の不一致を認めた。移植後検体はLuminex法で評価し、DSA保有例、nMFI値10000以上の高値例、de novo抗体の出現例を認め、de novo抗体の出現時期は全例で移植後1-3ヶ月であった（対象症例では移植後2ヶ月-4年までの観察期間）。肺移植前後のHLA抗体は、抗体の特徴を把握し、複数法で慎重に解釈する必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺移植は末期呼吸不全に対する唯一の治療法であるが、他臓器の移植と比べて5年生存率が最も低く、長期フォローが難しい臓器である。肺移植後の拒絶反応の診断は、臓器の特性上生検が困難であることから、HLA抗体のモニタリングが重要な位置を占める。抗体検出の問題点と特徴を理解して結果を判定し、予後に関連するHLA抗体の特徴を把握することで、生体移植と脳死移植の相違やDSA陽性例の対応、他臓器で実施されている血液型不適合移植の可能性など、移植の適応拡大や予後改善の一助となることが期待される。

研究分野： 臨床検査医学

キーワード： 臓器移植 肺移植 HLA抗体

1. 研究の目的

肺移植では、細胞性拒絶反応とともに抗体関連拒絶反応(antibody mediated rejection:AMR)に配慮した管理が重要である。AMRの診断は、肺機能評価に加えて生検による免疫病理学および血清学の面からアプローチされているが、肺は生検が困難なことが多く、HLA抗体のモニタリングが重要な位置を占める。本邦における肺移植は待機期間が長期にわたり、移植待機中の頻回輸血などにより他人のHLA抗原に感作される機会が多く、HLA抗体を保有する症例が多い。移植時に患者がドナーのHLA抗原に対するHLA抗体(ドナー特異的抗体:donor specific antibody, DSA)を保有していると、遮断していた血流の再開直後に超急性拒絶反応で死亡する危険性が高いため、本邦では肺移植のレシピエント選定時には全例でHLA抗体検査を実施し、DSAと反応しないドナーが選定される。特に脳死ドナーから臓器が提供される場合は移植実施時期の予測が困難であり、移植前からHLA抗体の有無を確認し抗体をモニターすることが非常に重要である。現在、HLA抗体検査法は、細胞由来のHLA抗原を材料としたCell-based assayと精製HLA抗原を表面にコーティングしたマイクロビーズを用いるBeads-based array assay (Luminex法)に大別されるが、検査方法毎に感度および特異度が異なり、判定結果に相違が生じる場合がある。Beads-based array assayは、高感度であるがゆえHLA抗原に交差反応を示すウイルスや花粉などに対する臨床的意義が不明の抗体が高頻度で検出され、ドナー選定に影響が生じる可能性がある。そのため、複数の検査法を用いて臨床的に意義のあるカットオフ値を設定する必要がある。さらに、DSAのみでなくnon-DSA抗体とAMRの関連、また生着に影響するHLA抗体特異性の解析についても現時点での知見は乏しく、今後の発展が期待されている。

本研究は、肺移植におけるHLA抗体の意義をより明確にするために、検査法の相違による抗体検出の特徴を把握して臨床的に有意なカットオフ値を設定するとともに、予後に関与する抗体の特徴(DSA検出率、アリル特異性等)を解明することを目指すものである。

2. 研究成果

当院の肺移植症例70例(生体15症例、脳死55症例)を対象に、高感度HLA抗体検査法:Beads-based array assay (Single antigen法)で測定した抗体陽性率は20.0%(14症例)であった(生体2症例、脳死12症例)。

このうち、移植前にCell based assay (LCT法およびICFA法)を同時に実施可能であった26例で、3法の検査法を比較したところ、結果の解離を38.5%(10症例)に認めた。移植前のHLA抗体の有無は、ドナー細胞を抗原に用いた方法と精製抗原を用いた方法の複数法を用いて慎重に解釈する必要があることが示唆された。移植後のHLA抗体の評価は、Beads-based array assay (Single antigen法)で測定した。DSA保有は、classIは3例、classIIは2例、classI + classIIは1例。抗体特異性はclassIはA2, A24, A26, B60, classIIはDR9, DQ6, DQ9であった。nmFI(normalized Mean Fluorescence Intensity)値が10000以上の症例は11.5%(3例)。新規抗体(de novo抗体)の出現は11.5%(3例)で認められ、うちDSAは1例で、抗体出現時期は全例で移植後1-3か月の間であった(対象症例では移植後2ヶ月から4年までの観察期間)。

今後症例数を重ね、生体肺移植と脳死移植との相違やDSA陽性例の対応、すでに肝臓移植や腎移植で実施されている血液型不適合移植の可能性などを視野に、さらなる検討を続けたい。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------