

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03818

研究課題名(和文)治療から予防へ：エピトープ/パラトープ解析に基づく革新的免疫制御法の創出

研究課題名(英文)From treatment to prevention: development of innovative immune regulation based on epitope/paratope analysis

研究代表者

小林 孝彰 (Kobayashi, Takaaki)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：70314010

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：腎移植医療では、ドナーHLAに対する抗体(DSA)による慢性拒絶反応と過剰な免疫抑制療法による感染症を克服することが長期成績の改善に不可欠である。ウイルスに対する免疫応答を維持・促進しながら、DSA産生を抑制することをめざし、エピトープ、パラトープ(T細胞受容体)の理解を深めた。臨床例でDSA産生に関わるT細胞、B細胞エピトープ適合の意義を明確にし、維持免疫抑制療法の適正化を可能とした。有効な治療法のないBKウイルス感染症のリスク因子を明確にし、T細胞免疫応答アッセイを開発した。シングルセルRNA解析を行い、これらエピトープを認識するT細胞受容体を特定し、治療から予防につながる道筋が整った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現状の免疫抑制療法では、ウイルスの免疫応答を維持・促進しながら、ドナーに対する免疫応答(ドナーHLAに対する抗体産生)を抑制することは困難である。特定のエピトープ、T細胞受容体を同定し、ターゲットとなる免疫応答を促進・抑制する超選択的な免疫制御法の開発に取り組んだ。エピトープ解析の意義を明確にし、免疫抑制適正化を可能とした。また、ウイルス、ドナーに対するT細胞受容体解析により治療、予防を行う戦略が明確になった。得られた知見は臓器のみならず造血幹細胞移植、がんペプチドワクチン、感染症全般にも広がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Further improvement of long-term outcomes is an important issue in renal transplantation. Obstacles are chronic rejection due to antibodies against donor HLA (DSA) and infections caused by excessive immunosuppressive therapy. We have developed an understanding of epitopes and paratopes (i.e., T-cell receptors: TCR) with the aim of suppressing DSA production while maintaining and promoting immune response against the virus. The significance of T-cell and B-cell epitope matching for DSA production in clinical renal transplantation was clarified, allowing for optimization of maintenance immunosuppressive therapy. Risk factors for BK virus (BKV) infection, for which there is no effective therapy, were identified, and T-cell immune response monitoring was developed. Single cell RNA analysis was performed to identify TCRs that recognize these epitopes, and a pathway from treatment to prevention would be established.

研究分野：腎移植、移植免疫

キーワード：移植・再生医療 腎移植 免疫制御 エピトープ パラトープ 慢性抗体関連型拒絶反応 ウイルス感染

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 免疫抑制療法の進歩により、臓器移植の短期成績は向上したが、長期成績のさらなる向上が課題となっている。死亡原因の第一位は感染症(21.0%)、移植腎の廃絶原因の第一位は慢性拒絶反応(26.7%)である(ファクトブック 2018: 未入力、不明除いて集計)。最近の高感度 HLA 抗体検査の開発により、ドナーHLA に対する抗体(DSA: Donor Specific Antibody)産生が慢性抗体関連型拒絶反応(cABMR)を引き起こすことが明らかにされている。

(2) DSA 検出後に臨床所見(腎機能悪化)が見られてからの治療は無効であること、DSA 検出時に臨床所見(Cr 上昇など)がみられなくても、腎生検で慢性抗体関連型拒絶反応(cABMR)の所見を認めれば、治療の反応性は低く移植腎機能は数年後に廃絶すること、一方で全ての DSA が cABMR を起こすのではなく DSA 存在下でも拒絶反応を引き起こさない例も存在することを明らかにした。

(3) 移植後腎症を発症して問題となる BK ポリオーマウイルス(BKV: 90%以上が若年時に自然感染し、ウイルスは尿細管上皮に潜伏感染する。BKV 感染は、有効な治療法がなく、移植腎機能廃絶につながる。末梢血のモニタリングにより 10-20%が Viremia となり、そのうち 20-40%に de novo DSA 産生が観察されており、これらの感染症対策も不可欠である。

(4) 長期生着をめざすには、BKV などウイルス感染対策ならびに de novo DSA(新規に産生された DSA)の制御方法の開発が必要である。現行の免疫抑制療法では、ウイルスの抗体産生を維持・促進しながら、DSA 産生のみを抑制することは理論上困難である。より選択的に抗体産生を制御する方法が望まれる。

### 2. 研究の目的

(1) 臓器移植後の免疫抑制療法は、より効果的かつ選択的となり、Therapeutic Drug Monitoring の導入などもあり、短期成績は向上したが、長期成績の改善が課題となっている。過剰免疫抑制による感染症、過小免疫抑制による慢性拒絶反応をコントロールできる有効な免疫モニタリング方法は開発されていない。本研究では、腎機能障害を引き起こす BK ポリオーマウイルス(BKV)を代表とする感染症と慢性拒絶反応を引き起こす de novo DSA(ドナー特異的 HLA 抗体)に着目し、ウイルス抗原、ドナーHLA に特異的なエピトープ、パラトープ(T cell receptor)の双方向からの解析により責任因子を同定し、特定の免疫応答を制御(促進 or 抑制)する免疫制御方法の開発につながる知見を深める。

(2) CD4T 細胞、CD8T 細胞、抗体が反応するエピトープ特異的グラフト内皮細胞のレスポンスにも着目しており、私どもが独自に研究を進めてきた Graft Accommodation の知見の蓄積は、本研究の推進にアドバンテージと考える。将来は、HLA の組み合わせから移植前に反応する T 細胞受容体を予測し、内皮細胞反応を考慮した完全個別化医療の実現をめざす。

### 3. 研究の方法

(1) B cell epitope, T cell epitope ミスマッチ解析に基づく de novo DSA 産生リスク因子の解析と予防法の確立、BKV などウイルス感染のリスク因子特定、エピトープ、パラトープ(TCR)の特定、効率のモニタリング方法、予防法の開発、そして抗体産生後に対応可能な内皮細胞障害抵抗性獲得のための新たな治療法の開発について研究を進めた。

(2) BCR が認識する B cell epitope は改良版 HLA matchmaker を用い、TCR が認識する T cell epitope は Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes (PIRCHE-II)アルゴリズムを用いて、ミスマッチレベルを解析した。前者は、BCR(抗体)が認識する HLA 分子表面上の連続する、または立体構造上近傍の 3 つのアミノ酸について、ドナー、レシピエントの HLA ミスマッチエピトープの数を推定し、Eplet mismatch(MM)として表示される。後者は、TCR が認識する、レシピエント HLA が提示するペプチドの数を推定し PIRCHE score として表示される。つまりレシピエントの HLA class I, II 分子が提示するドナーHLA 由来ペプチドの総和がそれぞれ PIRCHE-I, PIRCHE-II score となる。de novo DSA 産生の抑制のための個別化免疫抑制療法を立案する。

(3) BKV に着目し、ドナー、レシピエントのウイルス抗体測定、ウイルス定量を行い、リスク因子を特定する。モニタリングとして、T細胞反応(CD8 T細胞: MHC class I + ウイルスペプチド、CD4 T細胞: MHC class II + ウイルスペプチド)を評価するアッセイの確立、シングルセル解析、TCR レパトア解析を行った。

(4) シングルセル RNA-seq 解析は、hashtag oligos (HTOs)抗体(TotalSeq-C0251 to -C0256)で染色したシングルセル浮遊液を 10x Genomics Chromium Controller を用いて行った。シングルセル

ルとバーコード付きビーズ (GEM) を含む Oil Droplet を Veriti Thermal Cycler で逆転写し、mRNA 由来の cDNA と細胞バーコードとユニーク分子インデックス (UMI) が付いた HTO 由来の cDNA を増幅し、Agilent Bioanalyzer High Sensitivity DNA assay で定量した。SPRIselect 磁気ビーズ、イルミナシーケンスアダプターを用いて増幅 cDNA のクリーンアップ/サイズセレクションをおこない、Raw reads を Cell Ranger (10x Genomics) で処理した。

#### 4. 研究成果

(1) de novo DSA 産生におよぼす HLA、B cell epitope、T cell epitope ミスマッチの影響を解析した。生体腎移植 691 例において、B cell receptor (BCR) が認識する B cell epitope (epitope) ミスマッチと T cell receptor (TCR) が認識する T cell epitope (Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes: PIRCHE) スコアが独立して de novo DSA 産生に影響することを見出した (図 1)。

移植前にドナー以外の HLA 抗体 (nonDSA) が存在する症例のみで検討し、推定される過去の感作歴での T cell epitope と腎移植で免疫原性となる T cell epitope が共通である、shared T cell epitope の存在が移植後早期に de novo DSA 産生を引き起こすことを示した (図 2)。また、海外の共同研究施設での死体腎移植の移植前に nonDSA が存在する 190 例の検討でも shared T cell epitope の有無により、予後に影響することが示された。Memory response には、T cell epitope が大きな役割を占めていることが示唆された。

(2) 次に、Primary response、Memory response の意義を明確にするために、コホート症例のサブグループ解析を行った。ドナー HLA に対する感作歴として妊娠を考慮し、夫から妻への移植、子から母への移植を感作歴ありを対象 (sensitized, n=112) として、それ以外を感作歴なし (unsensitized, n=579) として解析した。de novo DSA 産生には、ドナー感作歴のある移植患者では T cell epitope (PIRCHE score) が、感作歴のない患者では T cell epitope および B cell epitope (epitope MM) が強く関わっていることを明らかにした (図 3)。

以上より、TCR および BCR が認識するエピトープの違い (in silico 解析により PIRCHE score, EPLET MM として表現) が、de novo DSA 産生と関わること、さらに免疫の Primary response では、T cell epitope、B cell epitope の両方が関わるが、Memory response では T cell epitope の違いのみが重要となることを明らかにした。これは、一旦感作されて抗体産生に関与するメモリー B 細胞が確立されていれば、エフェクター T 細胞による B 細胞活性化 (効率) は PIRCHE score (抗原提示するペプチドの数) により規定されることを意味する。この情報を元に維持免疫抑制療法を決定する臨床研究 (EPLET, PIRCHE score に基づく維持免疫抑制療法の個別化) を推進するための理論的根拠を確立した。

(3) BK ウイルス (BKV) 感染の実態調査の結果、生体腎移植 170 例中の 22 例 (13%) に BK viremia を確認した。viremia 22 例中 9 例 (41%) に de novo DSA を検出し、BKV 感染と de novo DSA の有意な関連を見出した。ウイルス抗原を提示する HLA class 1 を考慮すると、donor と recipient の HLA-A, B (class I) に共通する抗原がある場合に、BKV 感染後に de novo DSA 産生を引き起こしやすいことを見出した。移植前 BKV 抗体、尿中ウイルス量を調べることができた 98 例のリスク因子解析では、移植前のレシピエントの抗 BKV 抗体が低く、ドナー尿中 DNA 陽性またはドナー BKV 抗体陽

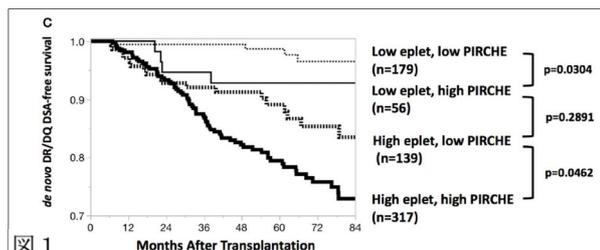


図 1

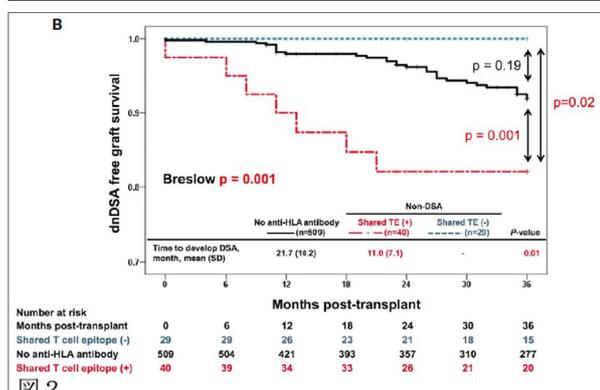


図 2

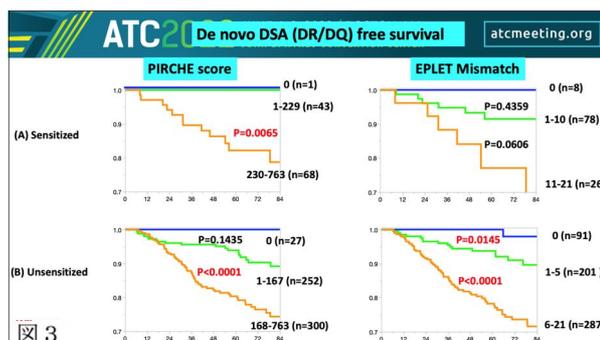


図 3

性的場合に、BK viremia となるリスクが高かった。これらの因子を総合的に考慮すれば、感度 75.0%、特異度 80.5%、ハイリスクと判定された症例の Positive Predictive Value (PPV)は 42.9%, Negative Predictive Value (NPV)は 94.3%となり、ハイリスクと診断された症例には移植後の綿密なモニタリングが必要であると考えられた。また、Subtype 解析も有用であり、ドナー、レシピエントが異なる場合に BK viremia となる割合が高かった。

(4) BKV, CMV, VZV などの移植後に問題となるウイルス感染細胞に対する T 細胞(CD4, CD8)応答を検出する in vitro assay アッセイの開発を進めた。遺伝子導入により、単一 HLA 発現細胞の樹立を試みている。日本人に多い HLA-A2, A11, A24 を発現した COS7 細胞を樹立した。CMV, VZV, BKV などのウイルス抗原刺激による T 細胞の免疫応答を末梢血単核球を用いて評価する方法の開発に取り組み、各種 HLA に結合するペプチドプール、不活化ワクチンを用いて、PBMC を刺激し、反応する CD4, CD8 を検出する IFN- $\gamma$  ELISPOT アッセイを確立した(図 4)。

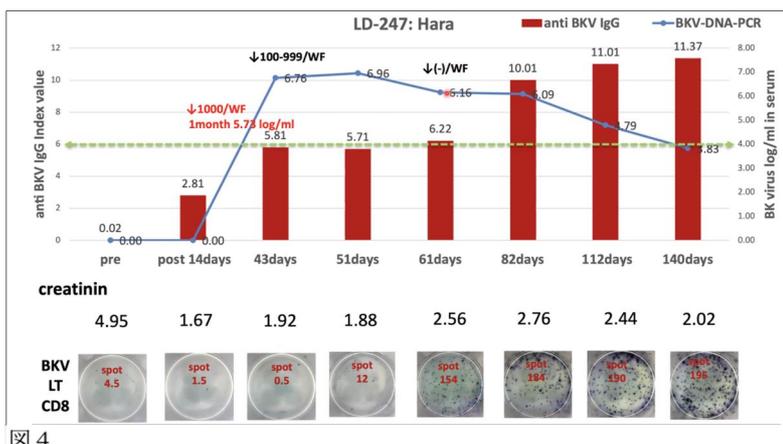
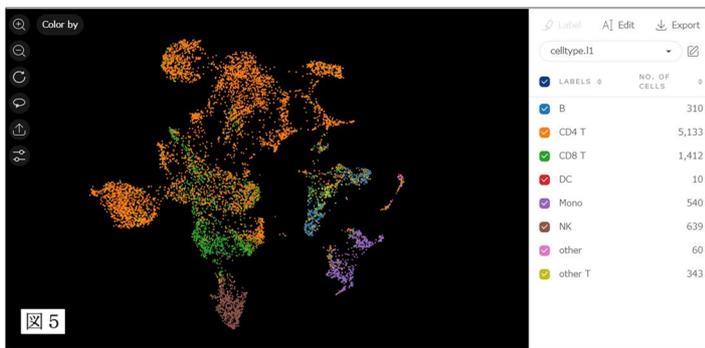


図 4

(5) クローナリティを解析する意味で、VZV ワクチン接種前、後の HLA の異なる 2 名の PBMC を用いて、VZV 刺激により活性化 T 細胞 (CD69 および CD137 陽性) を回収し、シングルセル RNA 解析を行った(図 5)。CD4 T 細胞(CTL, TCM, TEM)が主として検出され、クローンの収束(特定のクローン性増殖)が確認された(図 6: No.5)。さらに、2 名に共通の public TCR も検出された。TCR 解析では、CASSAGDLDTGELFF と CSARGSPALEAFF の CDR3 をもつ CD4 細胞であることが判明した。同じ CDR3 を持つクローンが、様々な T 細胞サブセットに存在しているが、前者の多くは、CD4 effector memory T 細胞、後者の多くは CD4 cytotoxic T 細胞に分類された。今後、BKV で同様の解析を行い、TCR、T cell epitope の同定を行う予定である。ウイルス関連は、特異的な免疫応答の促進であるが、DSA については、免疫応答の抑制が必要であり、これらの切り替えについては、脂質ナノ粒子による樹状細胞の抑制効果(制御性 T 細胞活性化)に着目していく。



(6) 内皮細胞障害抵抗性獲得に関わる因子として、特に ABO 不適合移植における抗 A/B 抗体の接着が、PD-L1 分子の発現増強を引き起こし、CD4T 細胞の免疫応答を減弱していることを見出した。さらに、mTOR 阻害剤、スタチンは、活性化内皮細胞の HLA class II の発現増強を制御することで、Graft accommodation に関わっていることを明確にした。Autophagy 活性化による細胞保護効果について、酸化ストレス下によるアルブミンによる細胞傷害モデルを用いて解析した結果、SGLT2 阻害薬、mTOR 阻害薬の有用性を明らかにした。腎移植後の様々なストレス傷害による保護効果が期待された(論文作成中)。SGLT2 阻害薬、mTOR 阻害薬、Graft Accommodation に関わる ABO 血液型抗体による内皮細胞の保護効果、HLA 発現抑制を確認し、ウイルス感染、抗体接着後の免疫応答に及ぼす影響が示唆された。

#### 引用文献

図1 : Analysis of T and B Cell Epitopes to Predict the Risk of de novo Donor-Specific Antibody (DSA) Production After Kidney Transplantation: A Two-Center Retrospective Cohort Study. Sakamoto S, Kobayashi T, et al. Front Immunol. 2020 Aug 27;11:2000

図2 : Clinical Significance of Shared T Cell Epitope Analysis in Early De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibody Production After Kidney Transplantation and Comparison With Shared B cell Epitope Analysis. Tomosugi T, Kobayashi T, et al. Front Immunol. 2021 Mar 26;12:621138.

図3 : Which is More Important for Predicting De Novo DSA Production, B Cell Epitope (EPLET) or T Cell Epitope (PIRCHE) Analysis ? T. Kobayashi, et al. American Journal of Transplantation 2022, Suppl 3: 386.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimabukuro Shuichi, Iwasaki Kenta, Kawai Shintaro, Shirouzu Takayuki, Miwa Yuko, Iida Yusuke, Nakajima Fumiaki, Horimi Kosei, Matsuoka Yutaka, Ashimine Satoshi, Ishiyama Kohei, Kobayashi Takaaki	4. 巻 67
2. 論文標題 Improved detection of donor-specific HLA-class II antibody in kidney transplant recipients by modified immunocomplex capture fluorescence analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Immunology	6. 最初と最後の頁 101418 ~ 101418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trim.2021.101418	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 Peereboom Emma T. M., Kobayashi Takaaki, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 T-Cell Epitopes Shared Between Immunizing HLA and Donor HLA Associate With Graft Failure After Kidney Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 784040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.784040	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 該当する

1. 著者名 Hiramitsu Takahisa, Tomosugi Toshihide, Futamura Kenta, Okada Manabu, Matsuoka Yutaka, Goto Norihiko, Ichimori Toshihiro, Narumi Shunji, Takeda Asami, Kobayashi Takaaki, Uchida Kazuharu, Watarai Yoshihiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Adult Living-Donor Kidney Transplantation, Donor Age, and Donor?Recipient Age	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 3026 ~ 3034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.10.002	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 Matsuoka N, Yamaguchi M, Asai A, Kamiya K, Kinashi H, Katsuno T, Kobayashi T, Tamai H, Morinaga T, Obayashi T, Nakabayashi K, Koide S, Nakanishi M, Koyama K, Suzuki Y, Ishimoto T, Mizuno M, Ito Y.	4. 巻 Sep 3; 15(9)
2. 論文標題 The effectiveness and safety of computed tomographic peritoneography and video-assisted thoracic surgery for hydrothorax in peritoneal dialysis patients: A retrospective cohort study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 e0238602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0238602	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 Iwasaki K, Hamada H, Kishi H, Yamamoto T, Hiramitsu T, Takeda A, Narumi S, Watarai Y, Miwa Y, Kazuharu U, Matsuoka U, Horimi K, Muraguchi A, Kobayashi T.	4. 巻 202(2)
2. 論文標題 The suppressive effect on CD4 T cell alloresponse against endothelial HLA-DR via PD-L1 induced by anti-A/B ligation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Immunology.	6. 最初と最後の頁 249-261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13482	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 Sakamoto S, Iwasaki K, Tomosugi T, Niemann M, Spierings E, Miwa Y, Horimi K, Takeda A, Goto N, Narumi S, Watarai Y, Kobayashi T.	4. 巻 Aug 27, 11
2. 論文標題 Analysis of T and B cell epitopes to predict the risk of de novo donor-specific antibody (DSA) production after kidney transplantation: a two-center retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.02000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwasaki K, Kobayashi T	4. 巻 144 Suppl 1
2. 論文標題 Molecular Mechanisms of Antibody-Mediated Rejection and Accommodation in Organ Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 2-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000510747	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 Hiramitsu T, Tomosugi T, Futamura K, Okada M, Nishihira M, Goto N, Ichimori T, Narumi S, Kobayashi T, Uchida K, Watarai Y.	4. 巻 Feb-91
2. 論文標題 Optimal blood levels of (extended-release) tacrolimus in living donor kidney transplantation to prevent de novo donor-specific antibody production: a retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunopharmacology	6. 最初と最後の頁 107038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2020.107038	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 Tomosugi T, Iwasaki K, Sakamoto S, Niemann M, Spierings E, Nahara I, Futamura K, Okada M, Hiramitsu T, Takeda A, Goto N, Narumi S, Watarai Y, Kobayashi T.	4. 巻 Mar 26;12
2. 論文標題 Clinical Significance of Shared T Cell Epitope Analysis in Early De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibody Production After Kidney Transplantation and Comparison With Shared B cell Epitope Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 621138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.621138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okada Manabu, Narumi Shunji, Hasegawa Yuki, Futamura Kenta, Hiramitsu Takahisa, Ichimori Toshihiro, Goto Norihiko, Kobayashi Takaaki, Uchida Kazuharu, Takeda Asami, Watarai Yoshihiko	4. 巻 37
2. 論文標題 Optimal dose of rituximab in ABO incompatible kidney transplantation in patients with low anti A/B antibody titers: A single center retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Transplantation	6. 最初と最後の頁 e14915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ctr.14915	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 Hidaka Yuji, Goto Norihiko, Yamanaga Shigeyoshi, Kinoshita Kohei, Tanaka Kosuke, Kawabata Chiaki, Toyoda Mariko, Tomosugi Toshihide, Futamura Kenta, Okada Manabu, Tsujita Makoto, Hiramitsu Takahisa, Yokomizo Hiroshi, Miyata Akira, Narumi Shunji, Kobayashi Takaaki, Watarai Yoshihiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Two year outcomes of low exposure extended release tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen in <i>de novo</i> kidney transplantation: A multi center randomized controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Transplantation	6. 最初と最後の頁 e14655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ctr.14655	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 Kenta Iwasaki, Toshihide Tomosugi, Takashi Sekiya, Shintaro Sakamoto, Yuko Miwa, Manabu Okada, Takahisa Hiramitsu, Norihiko Goto, Shunji Narumi, Yoshihiko Watarai, Mai Okumura, Satoshi Ashimine, Kohei Ishiyama, Ezzelarab Mohamed B., Takaaki Kobayashi	4. 巻 107
2. 論文標題 Estimation of Sensitization Status in Renal Transplant Recipients by Assessing Indirect Pathway CD4+ T Cell Response to Donor Cell-pulsed Dendritic Cell	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000004491	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34件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 三輪 祐子、岩崎 研太、岡田 学、渡井 至彦、岩瀬 勇人、長坂 隆治、奥村 真衣、安次 嶺聡、石山 宏平、小林 孝彰
2. 発表標題 ABO血液型不適合腎移植に起因する急性抗体関連型拒絶反応 (ABMR) の 移植前リスク評価におけるIgGサブクラスおよびC1qの潜在的価値
3. 学会等名 第29回日本組織適合性学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 慎太郎、岩崎 研太、友杉 俊英、M. Niemann、E. Spierings、三輪 祐子、堀見 孔星、武田 朝美、後藤 憲彦、鳴海 俊治、渡井 至彦、小林 孝彰
2. 発表標題 腎移植後患者における新規ドナー特異的抗体産生リスク予測のためのT細胞およびB細胞 エピトープ解析
3. 学会等名 第29回日本組織適合性学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友杉 俊英、岩崎 研太、坂本 慎太郎、小笠 大起、木下 航平、大原 希代美、寺下 真帆、二村 健太、岡田 学、平光 高久、後藤 憲彦、鳴海 俊治、渡井 至彦、小林 孝彰
2. 発表標題 PIRCHE-IIによる移植前既存記憶CD4陽性T細胞診断の臨床応用
3. 学会等名 第29回日本組織適合性学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安次嶺 聡、友杉 俊英、坂本 慎太郎、奥村 真衣、岡田 学、三輪 祐子、岩崎 研太、鳴海 俊治、渡井 至彦、石山 宏平、小林 孝彰
2. 発表標題 ABO不適合生体腎移植ではHLAエピトープミスマッチ数の安全域の広さがde novo DSA産生抑制にはたらく
3. 学会等名 第29回日本組織適合性学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 孝彰
2. 発表標題 臨床から見たHLA～移植医の経験から
3. 学会等名 第29回日本組織適合性学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 一樹、岩崎 研太、奥村 真衣、三輪 祐子、安次嶺 聡、石山 宏平、細道 一善、藤田 直也、小林 孝彰
2. 発表標題 経時的末梢血リンパ球モニタリングによる腎移植後DSA産生のバイオマーカー探索
3. 学会等名 第29回日本組織適合性学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三輪 裕子、安次嶺 聡、岩崎 研太、奥村 真衣、石山 宏平、小林 孝彰
2. 発表標題 腎移植におけるBKV再活性化リスク因子の探索
3. 学会等名 第57回日本移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎 研太、友杉 俊英、田中 一樹、浜名 洋、三輪 裕子、河野 あゆみ、奥村 真衣、安次嶺 聡、石山 宏平、岸 裕幸、小林 孝彰
2. 発表標題 Indirect allorecognition評価法の確立とモニタリングへの応用～次世代技術による免疫リスク評価の統合的アプローチへ向けた試み～
3. 学会等名 第57回日本移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友杉 俊英、岩崎 研太、坂本 慎太郎、河野 あゆみ、小笠 大起、木下 航平、大原 希代美、寺下 真帆、二村 健太、岡田 学、平光 高久、後藤 憲彦、鳴海 俊治、渡井 至彦、小林 孝彰
2. 発表標題 既存抗ドナー免疫の詳細な解明に向けて. ~in silico および in vitro 解析の新たな活用法
3. 学会等名 第57回日本移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安次嶺 聡、友杉 俊英、坂本 慎太郎、奥村 真衣、三輪 祐子、岩崎 研太、石山 宏平、小林 孝彰
2. 発表標題 愛知医科大学における腎移植後抗体関連型拒絶反応の診断と治療
3. 学会等名 第57回日本移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎研太、三輪祐子、奥村真衣、安次嶺聡、石山宏平、村口篤、岸裕幸、浜名洋、小林孝彰
2. 発表標題 免疫順応・寛容を構築するグラフト内皮細胞におけるアロ免疫応答
3. 学会等名 第47回日本臓器保存生物医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenta Iwasaki, Takashi Sekiya, Hiroshi Hamana, Hiroyuki Kishi
2. 発表標題 Establishment of an evaluation method for donor HLA antigen sensitization using CD14 monocytes from organ transplant recipient
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Kobayashi, K. Iwasaki, T. Tomosugi, Y. Miwa, M. Niemann, E. Spierings, K. Horimi, Y. Matsuoka, A. Takeda, N. Goto, S. Narumi, Y. Watarai
2. 発表標題 Clinical Significance of T Cell and B Cell Epitope Prediction as a Risk Factor of De Novo DSA Production after Kidney Transplantation
3. 学会等名 American Transplant Congress (ATC) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Tomosugi, K. Iwasaki, S. Sakamoto, A. Kanda, K. Futamura, M. Okada, T. Hiramitsu, N. Goto, S. Narumi, Y. Watarai, T. Kobayashi, M. Niemann, E. Spierings
2. 発表標題 Evaluating Preformed Donor HLA Reactive T Cells Using PIRCHE-II Algorithm
3. 学会等名 American Transplant Congress (ATC) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎研太, 三輪祐子, 平光高久, 岡田 学, 鳴海俊治, 渡井至彦, 武田朝美, 堀見孔星, 松岡 裕, 友杉俊英, 奥村真衣, 石山宏平, 木下航平, 打田和治, 小林孝彰
2. 発表標題 内皮細胞HLA-class II応答性de novo foxp3陽性CD4 T細胞のTreg機能解析
3. 学会等名 第56回日本移植学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三輪祐子, 岩崎研太, 岡田 学, 友杉俊英, 渡井至彦, 堀見孔星, 奥村真衣, 木下航平, 石山宏平, 小林孝彰
2. 発表標題 ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応(ABMR)の移植前リスク評価
3. 学会等名 第56回日本移植学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石山宏平, 堀見孔星, 木下航平, 三輪祐子, 岩崎研太, 小林孝彰
2. 発表標題 愛知医科大学における免疫抑制プロトコール
3. 学会等名 第54回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Kobayashi, T. Tomosugi, S. Sakamoto, S. Ashimine, K. Iwasaki, M. Niemann, E. Spierings, Y. Miwa{1}, M. Okumura, K. Ishiyama, A. Takeda, N. Goto, S. Narumi, Y. Watarai
2. 発表標題 Which is More Important for Predicting De Novo DSA Production, B Cell Epitope (EPLET) or T Cell Epitope (PIRCHE) Analysis ?
3. 学会等名 American Transplant Congress (ATC) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 K. Iwasaki, T. Tomosugi, T. Sekiya, H. Hamana, Y. Miwa, K. Futamura, M. Okada, T. Hiramitsu, N. Goto, S. Narumi, Y. Watarai, H. Kishi, M. Okumura, S. Ashimine, K. Ishiyama, T. Kobayashi
2. 発表標題 Establishment of an In Vitro Assay to Evaluate Indirect T-cell Allo- Response Using Donor PBMC-Pulsed Dendritic Cells.
3. 学会等名 American Transplant Congress (ATC) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Tomosugi1, K. Iwasaki, S. Sakamoto, K. Ftamura, M. Okada, T. Hiramitsu, N. Goto, S. Narumi, Y. Watarai, T. Kobayashi
2. 発表標題 Validation of Shared T Cell Epitope Analysis as a Tool to Detect Preformed Donor-Reactive CD4+ Memory T-helper Cells.
3. 学会等名 American Transplant Congress (ATC) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takaaki Kobayashi
2. 発表標題 Third Wave of Xenotransplantation: Enthusiasm and Commitment for Clinical Application
3. 学会等名 Transplantation Science Symposium: Asian Regional Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 一樹、岩崎 研太、三輪 祐子、細道 一善、小林 孝彰
2. 発表標題 Bioinformatics を用いた遺伝子解析によるバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第55回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日比野聡、小林孝彰、武田朝美、松林宏樹、藤浦直子、野末圭祐、服部俊彦、笠置俊希、寺野千香子、山口玲子、田中一樹、藤田直也
2. 発表標題 小児腎移植の DSA と AMR
3. 学会等名 第55回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎研太、友杉俊英、関谷高史、三輪裕子、石山宏平、安次嶺聡、Mohamed B. Ezzelarab、小林孝彰
2. 発表標題 樹状細胞を用いた間接アロ応答検出系による腎移植患者感作の把握
3. 学会等名 第30回日本組織適合性学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三輪裕子、安次嶺聡、岩崎研太、岡田学、鳴海俊治、渡井至彦、雫真人、石山宏平、小林孝彰
2. 発表標題 腎移植におけるBKウイルス制御のための分子免疫学モニタリング
3. 学会等名 第30回日本組織適合性学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安次嶺聡、友杉俊英、坂本慎太郎、雫真人、岡田学、三輪裕子、岩崎研太、鳴海俊治、渡井至彦、石山宏平、小林孝彰
2. 発表標題 ドナー感作歴をもつ腎移植レシピエントのde novo DSA産生予測にB細胞エピトープ解析とT細胞エピトープは有用か?
3. 学会等名 第30回日本組織適合性学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎研太、友杉俊英、関谷高史、三輪祐子、石山宏平、安次嶺聡、Mohamed B. Ezzelarab、Xiuyuan Lu、山崎晶、小林孝彰
2. 発表標題 In silico DSA産生予測と、樹状細胞を用いたindirect alloresponse検出系による感作把握
3. 学会等名 第58回日本移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三輪祐子、岩崎研太、安次嶺聡、零真人、石山宏平、小林孝彰
2. 発表標題 腎移植における水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)に対する細胞性免疫
3. 学会等名 第58回日本移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 零真人、安次嶺聡、石山宏平、三輪祐子、岩崎研太、小林孝彰
2. 発表標題 de novo DSA早期診断のためのT細胞受容体レパトア解析
3. 学会等名 第58回日本移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安次嶺聡、零真人、三輪祐子、岩崎研太、石山宏平、小林孝彰
2. 発表標題 腎移植後の急性拒絶反応とBKウイルス血症はde novo DSA産生の契機となる
3. 学会等名 第58回日本移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松岡直也、岩崎研太、勝野敬之、姫野竜仁、速水智英、三輪裕子、零真人、安次嶺聡、石山宏平、小林孝彰
2. 発表標題 高用量アルブミン誘発酸化ストレス脆弱性に対する SGLT2 阻害薬 および mTOR 阻害薬のオートファジー経路活性化の改善効果
3. 学会等名 第48回日本臓器保存生物医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雫真人、雫真人、岩崎研太、岡田学、三輪裕子、安次嶺聡、石山宏平、小林孝彰
2. 発表標題 免疫グロブリン療法は間接アロ免疫応答を増強する?
3. 学会等名 第48回日本臓器保存生物医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎研太、友杉俊英、関谷高史、三輪裕子、石山宏平、安次嶺聡、Mohamed B.Ezzelarab、Xiuyuan Lu、山崎晶、小林孝彰
2. 発表標題 In silico と in vitro 解析における de novo DSA リスク評価
3. 学会等名 第48回日本臓器保存生物医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安次嶺聡、坂本慎太郎、雫真人、三輪祐子、岩崎研太、鳴海俊治、渡井至彦、石山宏平、小林孝彰
2. 発表標題 T 細胞エピトープは妊娠感作後の de novo DQ/DR DSA 予測に有用
3. 学会等名 第56回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2023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
研究 分担者	岩崎 研太  (Iwasaki Kenta)  (10508881)	愛知医科大学・医学部・准教授   (33920)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	三輪 祐子  (Miwa Yuko)  (90572941)	愛知医科大学・医学部・助教    (33920)	
研究分担者	野田 貴幸  (Noda Takayuki)  (50817088)	愛知医科大学・その他部局等・薬剤師    (33920)	
研究分担者	石山 宏平  (Ishiyama Kohei)  (50437589)	愛知医科大学・医学部・准教授    (33920)	
研究分担者	勝野 敬之  (Katsuno Takayuki)  (60642337)	愛知医科大学・医学部・准教授    (33920)	

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			
オランダ	UMC Utrecht			
ドイツ	PIRCHE AG			