

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：33920

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K20608

研究課題名(和文) 抗ドナーHLA抗体産生を決定する濾胞ヘルパーT細胞クロナタイプの同定とその制御

研究課題名(英文) Identification and control of follicular helper T cell clonotype related to donor specific HLA antibody production

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) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗ドナーHLA抗体(DSA)による慢性抗体関連型拒絶反応を制御するため、より選択的な免疫制御方法の開発が望まれている。本研究では、免疫応答の第一歩となる濾胞ヘルパーT細胞(Tfh)の受容体(TCR)の多様性に着目し、DSA産生に関与するT細胞のみを制御する画期的な慢性拒絶反応の抑制、治療法を開発を目標とする。私どもが開発したアッセイを用い、TCRレパトア解析、シングルセルPCR、シングルセルRNA-seqを比較した結果、Indirect pathwayを通して反応するTCRの候補が見出された。エピトープ特異的・DSA抗体産生制御の画期的治療法へのアプローチが明確になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器移植領域では、免疫抑制療法の適正化や免疫抑制療法を不要とする免疫寛容誘導が研究課題として多く取り上げられてきた。本研究では、免疫応答の第一歩であるT細胞受容体(TCR)に着目し、ドナー特異的HLA抗体(DSA)産生に関わるTCRを制御する、より選択的かつ個別化免疫制御法の開発に着手した。TCRを特定するアプローチが可能となり、移植前にドナー特異的な免疫応答を予防する可能性を示した。使用する免疫抑制療法を最小化することができ、移植後長期成績は飛躍的に向上することが期待される。また、自己免疫疾患、がん免疫、感染症の領域にも大きなインパクトを与える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Chronic antibody-mediated rejection caused by donor specific HLA antibodies (DSA) remains a factor hindering long-term outcomes. Development of more selective immune control methods is desired. This study focused on the diversity of receptors (TCR) on follicular helper T cells (Tfh) which should be involved in the first step of immune response, with the goal of developing innovative methods to suppress and treat chronic rejection that control only T cells related to the production of DSA.

Using our developed assay, we compared TCR repertoire analysis, single-cell PCR, and single-cell RNA-seq, and found candidate TCRs that respond through the indirect pathway in recipient PBMCs. Confirmation of adequate clonal proliferation, identification of TCR chronotypes involved in de novo DSA production, and switching the immune response on and off will be the next steps. The approach to the ultimate goal has been clarified.

研究分野：移植外科、移植免疫

キーワード：移植・再生医療 腎移植 HLA抗体 慢性抗体関連型拒絶反応 濾胞ヘルパーT細胞 T細胞受容体クロナタイプ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 臓器移植領域では、長期成績のさらなる向上が課題となっている。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)産生による慢性抗体関連型拒絶反応(cABMR)が移植臓器の長期生着を妨げる重要な因子であることが明らかになった。DSA 産生後に cABMR の所見を認めれば、治療反応性は低く、移植腎機能は数年後に廃絶する。抗体産生に直接関わる B 細胞のみならず、それを活性化する counterpart の濾胞性ヘルパーT 細胞を考慮した治療がクローズアップされている。

(2) 移植後の同種免疫反応により抗体産生に向かう免疫応答の第一歩は、抗原提示細胞からの CD4T 細胞へのドナー由来ペプチドの提示であり、二次リンパ組織での胚中心でのドナー特異的 HLA 抗体(DSA)産生 B 細胞を活性化する濾胞性ヘルパーT 細胞 (Tfh) の免疫応答である。末梢血において circulatory Tfh (cTfh) として検出され、自己免疫疾患、臓器移植におけるモニタリングの可能性が示唆されているが、実際に抗体産生に関わる責任 Tfh であるかどうかは、個々の症例毎に T 細胞 clonality 解析を行い検証する必要がある。

(3) TCR(T 細胞受容体)は、抗原提示細胞の HLA に結合した非自己のタンパク断片を認識し、BCR(B 細胞受容体)は、膜に結合した抗体分子でありドナー抗原(決定基)を認識する。相補性決定領域(CDR)とくに CDR3 は、複数の遺伝子断片から再構成(V(D)J 再編成)され、遺伝子の挿入欠失も行われ、最終的には無数(10(12)以上)の抗原に対応できるようになっている。最近の high throughput sequencing(HTS) 技術の開発により、免疫レパトア解析が可能となった。

(4) 今までの研究から BCR(IgG, IgM)レパトア解析では個体内変動が大きく、さらに胚中心 B 細胞(活性化 B 細胞)は T 細胞と異なり、早期には末梢血中に循環しない可能性がある。non-invasive モニタリングとして臨床応用には不向きと考えられ、TCR に焦点を当てた研究の有用性が明らかになった。抗体産生責任 T 細胞のクローン(TCR)を移植前に同定することができれば、移植後のモニタリングに利用できる。さらに、TCR レパトア解析を濾胞ヘルパー/制御性 T 細胞の分画で行うことにより、DSA 産生を制御する有用な戦略を立案できる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 臓器移植後長期成績を妨げる因子の一つである抗ドナーHLA 抗体(DSA)産生による慢性拒絶反応の制御を目的とした研究である。DSA 産生に向かう免疫応答の第一歩である CD4+T 細胞(濾胞ヘルパー)の T cell receptor (TCR)に着目し、最新の High Throughput Sequencing (HTS)を用い 10(12) 以上の多様性の中から DSA 産生責任 TCR の特定を試みる。まず、臨床例で de novo DSA 産生における T cell epitope, B cell epitope mismatch の意義を明確にし、CD4+T 細胞に着目する理論的根拠を構築する。

(2) Indirect recognition pathway に着目し、TCR のエピトープとなる HLA class II に提示された long peptide を特定し、制御性 T 細胞/樹状細胞を誘導することにより、超選択的個別化免疫制御法を樹立することを最終目標とする。濾胞ヘルパー/制御性 T 細胞の Indirect Recognition Pathway のアッセイ系の開発と TCR レパトア解析、シングルセル PCR 解析、シングルセル RNA-seq を駆使して、エピトープ特異的・DSA 抗体産生制御の画期的治療法を探索する。

3. 研究の方法

(1) レパトア解析:末梢血 PBMC または MLR (Direct recognition pathway), donor cell-pulsed DC (Indirect recognition pathway) による T 細胞を回収し、mRNA から TCR を中心に Adaptor-ligation PCR 法を用いて解析した。Next generation sequencer (MiSeq)により、レパトア解析専用ソフトを利用して、TCR V 領域、J 領域、CDR3 を決定した。

(2) B 細胞エピトープと T 細胞エピトープの解析:それぞれ HLA Matchmaker <<http://www.epitopes.net>> と、Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes (PIRCHE) アルゴリズム <<https://www.pirche.com>> を用いて行なった(一部は海外との共同研究)。

(3) シングルセルレベルでの TCR 解析:回収した活性化 T 細胞(増殖 T 細胞)を FACSria II cell sorter (BD Biosciences, San Jose, USA)を用いて、シングルセルレベルで 96 well PCR プレートに分注し、RT PCR を行った。First RT-PCR 用のプライマーは、IMGT に従い TCR のリーダー配列および TCR の定常領域配列から設計した。TCR alpha, TCR beta については、second RT-PCR 用プライマーで区別できるように設計した。Second RT-PCR 産物は、TCR alpha 用として Ca_RV3 primer、TCR beta 用として Cb_RV3 primer を用いて direct sequence を行い、TCR レパト

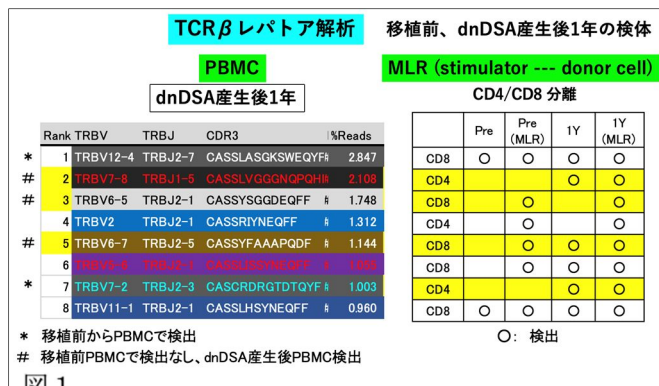
アは、IMGT/V-Quest tool を用いて解析した。

(4) シングルセル RNA-seq 解析: 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行い、Raw reads を Cell Ranger (10x Genomics) で処理した。

(5) ヒト化マウスモデル作成: 健康人ペアで上記活性化樹状細胞を用いた MLR 後の PBMC を NSG マウスに移入した。2 回の donor 細胞による感作 (boost up) 後に HLA 抗体は検出されるものの DSA は産生されなかった。この時に、移入前の事前培養 (pulsed DC および recipient T cells) の有効性は確認できず、PBMC とドナー細胞の同時投与、その後 2 回以上の免疫が有効であることを確認したため、DSA 産生を確認したレシピエント細胞を用いることとした。レシピエント PBMC (4x10⁶ cells) と donor PBMC (1x10⁶ cells) を移入し、1 週間後、2 週間後に donor PBMC (1x10⁶) で感作 (免疫) した。4-9 週目で採血し、HLA 抗体を Luminex SAB を用いて HLA 特異性まで解析した。

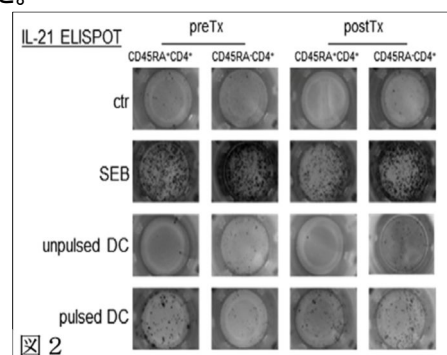
4. 研究成果

(1) ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) 産生に関わる CD4T 細胞 T cell receptor (TCR) の同定と検証を行った。腎移植直後に de novo DSA 産生を認めた検体を用いて、末梢血単核球 (PBMC) の mRNA を用いて TCR レパトア解析を行い、複数の TCR 候補を同定した。DSA 産生に関わる CD4T 細胞 TCR の移植前予測の可能性を探るため、上述した de novo DSA 産生患者の移植前、後の PBMC を用い、ドナー細胞との Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) 後に CD4, CD8 に分離して TCR レパトア解析した結果、PBMC および MLR 後の CD4, CD8 において共通の TCR を検出することができた (図 1)。CDR3 は、CD4 “CASSLVGGGNQPQHF” CD8 “CASSYSGGDEQFF” CD8 “CASSYFAAAPQDF” CD4 “CASCRDRGTDQYF” が候補として挙げられた。



(2) De novo DSA 産生には、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 de novo DSA 産生に影響することを見出した。ドナー HLA に感作歴のある症例では、B cell epitope よりも T cell epitope 解析が有用であり、ドナー以外の HLA に対する過去の感作においても T cell epitope と腎移植ドナーに免疫原性となる 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明らかにした。海外の共同研究施設における献腎移植症例でも同様の結果となり、さらに急性 T 細胞性拒絶反応、予後にも関連があった。Primary Response だけでなく、Memory response でも T cell epitope が大きな役割を占めていることが示唆された。以上より、T cell indirect recognition pathway が細胞性、液性免疫応答の中心であることが判明した。

(3) Donor 由来 peptide/recipient MHC class II complex に反応する CD4T 細胞の検出を試みた。ドナー PBMC を貪食したレシピエント dendritic cell (DC) に対する CD4T 細胞の反応を解析する ELISPOT アッセイ (IFN γ or IL-21) を開発した。レシピエント末梢血由来 CD14 陽性細胞を分離し、放射線照射したドナー由来 PBMC を IL-4/GM-CSF で 4 日間、IL-1 /TNF でさらに 2 日間培養し、貪食させることに成功した。この pulsed DC をレシピエント CD4 T 細胞 (CD45RA を用いナイーブ細胞、メモリー細胞に分離) を培養し、IFN γ または IL-21 産生を検出する ELISPOT アッセイを示す (図 2)。また、移植前 DSA (preformed DSA) 陽性患者において



は、メモリーT細胞の反応性が高いこと、移植後の de novo DSA 産生患者においては、移植前には存在しない反応性の高いメモリーT細胞が存在した(図3)

(4) MLRは主として、T cellの Direct recognitionを検出する。このアッセイ系では、de novo DSA 産生患者の末梢血と共通のTCRを検出したが、私どもが開発した活性化樹状細胞がドナー細胞を貪食し、T細胞に抗原提示する上述の indirect recognition pathwayのアッセイを用いて、レパトア解析を行った。方法は、ドナー細胞を貪食した pulsed DCと反応させたCD4 T細胞のCXCR5(+)/PD-1(+)/CD40L(+)/ICOS(+)/画分を回収し、シングルセルにおけるTCRをNGSを用いて解析した(図4)

Indirect Pathwayで見出したCDR3は
 “CASSLRGGQETQYF”
 “CASSLGNKLAGRSYNEQFF”
 “CASSLVLDYGYTF”が上位に存在し、末梢血、MLR後に見られたTCRとは共通のTCR clonotypeを見出せなかった。

de novo DSA産生時のPBMC、MLR刺激後(direct recognition pathway)に検出可能なTCRは、de novo DSA産生に直接関与しない可能性が示唆された。

また、Indirect Pathwayのアッセイを用い、Pulsed DCを用い反応したCD4細胞のうちCXCR5(+)/PD-1(+)、ナイーブ全体、メモリー全体でレパトア解析を行い検出したクローンは、シングルセル解析のTCRと共通していなかった。Bulk解析ではなく、より詳細な解析が必要であると考え、シングルセルRNA-seq解析を行なった。十分なクローン増殖は確認できないものの、“CASSAQGNSYNEQFF”が唯一共通するCDR3であった。次に、Direct recognition pathway

(MLR)とIndirect recognition pathway (Pulsed DC)の差異を明確にするために、シングルセルRNA-seqを行なった(図5)。Pulsed DCではCD4、MLRではCD8優位のクローンが認められた。一部共通するクローンもあったが、MLR、pulsed DCで増殖するCD4 T細胞は異なったTCRであった。しかし、クローン性増殖(クローンの収束)が不十分であることから、ドナー細胞貪食ではなく、シングルHLA分子、HLA高発現細胞(現在HLA class I, II遺伝子導入細胞を開発中)を用いて、高感度アッセイを行う必要があると考えられた。

(6) ヒト化マウスによるDSA産生責任CD4T細胞TCRの同定と検証を行い、in vivoモデルの作成を試みた。免疫不全マウス(NSG)にDSA産生ヒト細胞(PBMC)移入後、3回ドナーPBMCで刺激し、HLA抗体産生を確認することができた。

1例は、末梢血中で産生が確認されたものと同じHLA class 1 (HLA-A*11:01, HLA-B*15:01)抗体であったが、1例は抗体産生がみられないミスマッチDRB1*14:06に対する抗体がNSGマウスで検出された。de novo DSAを産生するPBMCの移入で成功したため、次に、感作前の状態での

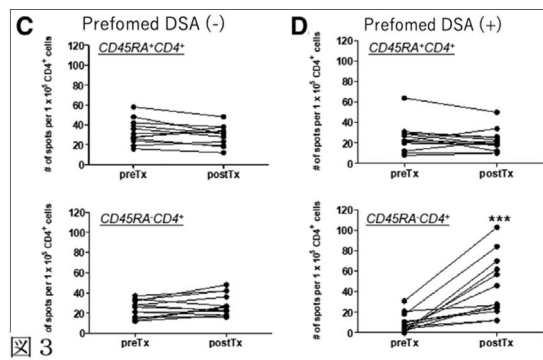


図3

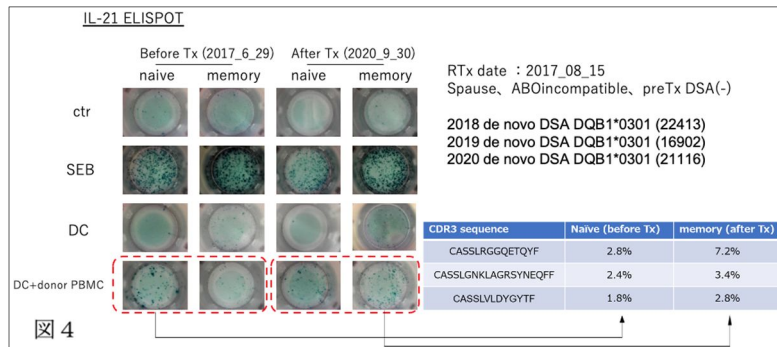


図4

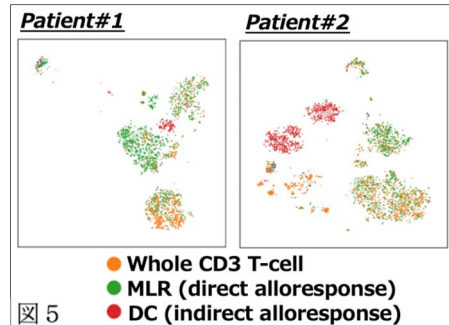


図5

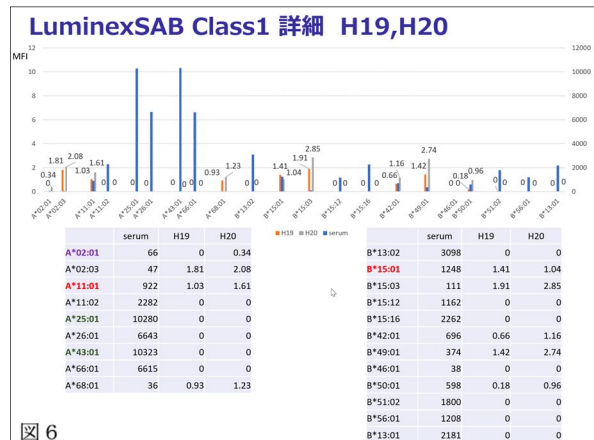


図6

検出を試み、健常人 PBMC に対する感作 PBMC 貪食 CD14 細胞との事前培養により形成された memory T, B 細胞の移入による DSA 検出を行う戦略が明確になった。これらのマウスモデルにて、TCR 解析を行い、in vivo での結果（臨床例）との比較検討を行うことが可能になる。

(7) 濾胞ヘルパーT細胞(Tfh)および濾胞制御性T細胞(Tfr)のTCR解析については、樹状細胞への抗原の取り込み方から活性と抑制(onとoff)が切り替わり、脂質ナノ粒子が鍵を握る。De novo DSA 産生に関わる TCR クロノタイプを同定し、産生予防（治療）という目標を達成するために次のステップに進む課題が明確になった。

引用文献

Estimation of Sensitization Status in Renal Transplant Recipients by Assessing Indirect Pathway CD4 + T Cell Response to Donor Cell-pulsed Dendritic Cell.

Iwasaki K, Kobayashi T, et al. Transplantation. 2023 May 1;107(5):1079-1088.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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., Matern Benedict M., Tomosugi Toshihide, Niemann Matthias, Kobayashi Takaaki, Spierings Eric, 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 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, 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 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 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 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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4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-III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 岩崎研太、友杉俊英、関谷高史、三輪祐子、石山宏平、安次嶺聡、奥村真衣、小林孝彰
2. 発表標題 ヒトDCを用いたIndirectアロ応答の検出
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57回日本移植学会（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. 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、石山宏平、小林孝彰
2 . 発表標題 同種・異種移植におけるIndirect応答の検討
3 . 学会等名 第23回日本異種移植研究会
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 (ELET) 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 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 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（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雫真人、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、雫真人、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 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 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
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)	
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	安次嶺 聡 (Ashimine Satoshi) (00547375)	愛知医科大学・医学部・講師 (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	西村 泰治 (Nishimura Yasuharu) (10156119)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・名誉教授 (17401)	
研究分担者	岸 裕幸 (Kishi Hiroyuki) (60186210)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	一戸 辰夫 (Ichinohe Tatsuo) (80314219)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授 (15401)	

	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
研究協力者	野田 貴之 (Noda Takayuki) (50817088)	愛知医科大学・薬剤部・薬剤師 (33920)	
研究協力者	山崎 晶 (Yamasaki Sho) (40312946)	大阪大学・微生物研究所・教授 (14401)	

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			
ドイツ	PIRCHE AG			
オランダ	UMC Utrecht			
米国	University of Pittsburgh			