

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09127

研究課題名（和文）HLA構造解析を用いた腎移植後慢性拒絶反応発症リスク評価アルゴリズムの確立

研究課題名（英文）Development of an algorithm for risk of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplant assessed by human leukocyte antigen structure-based histocompatibility

研究代表者

岩見 大基（Iwami, Daiki）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：80581115

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究においてはMM eplet数の多寡のみでは移植腎予後に明らかな影響を認められず、その理由としては十分な症例数が集まらなかったこと、観察期間が十分でなかったこと、両施設ともに免疫抑制プロトコルが年代によって変遷しており同じ条件での比較ができていないことにあると思われた。また、日本人という比較的HLA多様性の少ない国民ではMM eplet数の多様性も少なく、これのみで差が出づら可能性も考えられた。今後は、諸家の報告によるMM eplet数のリスク評価を元にしてCAMRのリスク階層化を行い、それに従った免疫抑制プロトコルの使い分けを行い、前向き研究を立ち上げるべく研究の準備を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

さらなる研究により、HLA構造解析に依拠した慢性拒絶反応リスク階層化により、患者個人個人の適正な免疫抑制プロトコルを適用し、副作用なく長期の生着を目指すことが可能になると思われる。

研究成果の概要（英文）：In this study, the number of mismatch eplets alone did not have a clear impact on the prognosis of transplanted kidneys. The reasons for this may be that the number of patients was not sufficient, the observation period was not long enough, and the immunosuppressive protocols have changed over the years, so the comparison under the same conditions was not possible. In addition, in the Japanese population, which has relatively low HLA diversity, there is little diversity in MM eplet numbers, and it may be difficult to show differences based on the mismatch eplets alone. In the future, we will conduct risk stratification of CAMR based on the risk assessment of MM eplet numbers reported by various authors, use different immunosuppressive protocols accordingly, and prepare a study to launch a prospective study.

研究分野：腎移植

キーワード：腎移植 慢性拒絶反応 ヒト白血球抗原

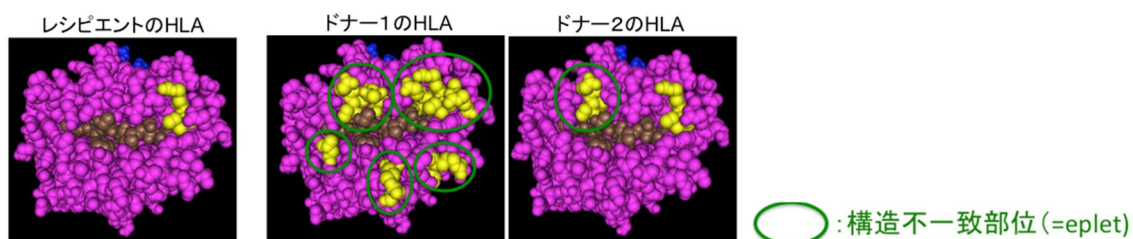
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年の免疫抑制療法の発達により、腎移植後の急性拒絶反応はほぼ制圧可能となり長期生着が期待できる時代となった。しかし慢性抗体関連型拒絶反応 (**Chronic Antibody-Mediated Rejection, CAMR**) はいまだ有効な治療法がなく移植腎喪失の主な原因のひとつであり、必要かつ十分な維持免疫抑制を行うことで発症を予防することが最も重要である。かといって免疫抑制剤はさまざまな有害事象 (感染症・悪性腫瘍・薬剤毒性) の原因となるため、不必要に過剰な免疫抑制をかけることは問題がある。

**CAMR** の発症リスクとして急性拒絶反応の既往、服薬不全などの他に、ドナーとレシピエントのヒト白血球抗原 (**Human Leukocyte Antigen, HLA**) のミスマッチが挙げられる。ミスマッチ (**MM**) **HLA** とはドナーは保有しているがレシピエントは保有していない **HLA** を指し、**CAMR** においては **MM HLA** を標的としてレシピエントにより産生されるドナー特異的抗体 (**Donor-Specific Antibody, DSA**) が移植臓器を傷害するのが病態である。**HLA** の構造はそのアミノ酸配列と 3 次構造に規定され、ドナーとレシピエントの **HLA** 構造の乖離の程度が **DSA** 産生を決めるので、**HLA** の適合性の評価は臓器移植において今もなお重要な要素である。

**HLA** の立体構造解析の進歩に伴い、その構造的相違から組織適合性を推測する試みが行われている。ドナー **HLA** とレシピエント **HLA** の構造不一致部位である “**eplet**” が **DSA** の結合部位の構成単位になるという概念 (**Structure-Based Matching Concept**: 図 1) から **MM eplet** の総数を解析し拒絶反応のリスクを推測しようというものである。



**HLA 構造解析アルゴリズムとして Duquesnoy らが開発した HLAMatchmaker を用いた解析では MM eplet が多いほど DSA 産生率や CAMR 発症率が高いという報告がされている。しかしながら現在までに報告されているのは海外のデータのみであり、本邦ではいまだその臨床的意義についての十分な検討はされていない。HLA の種類および多様性は人種差に大きく依存していることから遺伝学的に多様性の少ない日本人独自のデータが必要であると考えられた。**

## 2. 研究の目的

**本研究の目的は、腎移植ドナーおよびレシピエントの MM eplet 特性と CAMR 発症との関連を明らかにし、免疫抑制の程度を決定するための拠り所となるような CAMR 発症リスク評価アルゴリズムを確立することである。**

## 3. 研究の方法

生体腎移植後のレシピエントおよびそのドナーから書面による同意のうえ採取した血液を用いて **sequence-specific oligonucleotide probes 法 (SSO 法)** による **HLA-A, B, C, DR, DQ, DP** の高解像度タイピングを行う。**HLA** の情報をもとに **HLAMatchmaker** を用いて **MM eplet 数およびその種類を解析する**。そして、腎移植後の観察期間ごとに **CAMR** を発症した **CAMR** 群と **CAMR** 非発症の対照例とに群別し、**CAMR** 発症リスク評価アルゴリズムを作成する。アルゴリズム作成は、**MM eplet 特性と CAMR 発症との関係について、各観察時点 (移植後経過期間)**

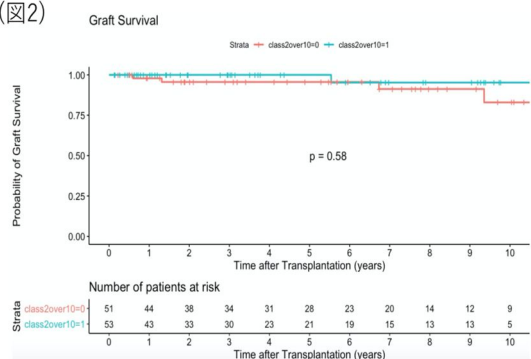
における **CAMR** 発症率と **MM eplet** 特性、臨床データも考慮に入れて **Cox** 比例ハザードモデルを用いて解析し、予め **CAMR** 発症リスクを予測するための免疫学的リスク評価アルゴリズムを作成する。

また、作成された **CAMR** リスク評価アルゴリズムの有用性を確認するために生体腎移植予定患者に対して前向き臨床研究を行う。すなわち本アルゴリズムに基づいたリスク（**CAMR** 発症リスク）を基にして免疫抑制療法の強度を階層化して行うことで腎移植成績（移植腎 **CAMR** 発症率および有害事象）が改善するかを評価するための前向き臨床研究を開始する。具体的な介入として、**CAMR** リスクが高い症例については腎移植後の維持期においても免疫抑制を継続して強化し、逆に低リスク症例については免疫抑制剤を積極的に減量・中止して慢性投与による副作用軽減・感染症予防を目指すこととする。それらの症例について、**CAMR** 発症の有無、移植腎機能の推移および有害事象の有無を前方視的に評価してゆく。

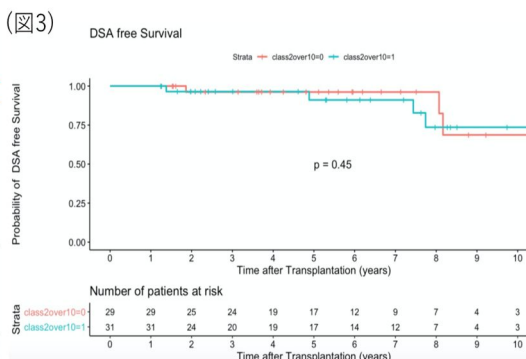
#### 4 . 研究成果

北海道大学病院泌尿器科において行われた生体腎移植 384 例のうち、移植前に **DSA** の認められなかった 251 例を対象とした。そのうち **MM eplet** 数が計算できたのは 104 例であり、これらの症例のクラス II **MM eplet** 数は中央値 10 (0~30) であった。**MM eplet** 数 10 以上の 53 例と 10 未満の 51 例とで比較したところ、移植腎生着率に差は認められず (p=0.58、図 2)、新規 **DSA** ( **de novo DSA** ) の出現率についても有意差は認められなかった (p=0.45、図 3)。

(図2)



(図3)



つづいて、研究代表者の新任地である自治医科大学病院腎臓外科においても同様の研究を行った。同科で 2006 年以降に生体腎移植を行った 337 例のうち術前 **DSA** を認めず脱感作療法も行われていないのは 222 例で、そのうち **MM eplet** 数が計算できたのは 167 例であった。これらの症例のクラス II **MM eplet** 数は中央値 11 (0~36) であった。**MM eplet** 数 11 以上の 84 例と 11 未満の 83 例とでの比較では移植腎生着率に有意差は認められなかった。なお、移植腎生着率については両施設のデータを統合しても (解析対象症例数 261 例) **MM eplet** 数と生着率に有意な関係は認められなかった。

以上より、研究に組み込まれた 2 施設においては **MM eplet** 数の多寡のみでは移植腎予後に明らかな影響を認められず、その理由としては十分な症例数が集まらなかったこと、観察期間が十分でなかったこと、両施設ともに免疫抑制プロトコルが年代によって変遷しており同じ条件での比較ができていないことにあると思われた。また、日本人という比較的 **HLA** 多様性の少ない国民では **MM eplet** 数の多様性も少なく、これのみで差が出づら可能性も考えられた。

今後は、諸家の報告による **MM eplet** 数のリスク評価を元にして **CAMR** のリスク階層化を行い、それに従った免疫抑制プロトコルの使い分けを行い、前向き研究を立ち上げるべく研究の準備を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Higuchi Haruka, Kamimura Daisuke, Jiang Jing-Jing, Atsumi Toru, Iwami Daiki, Hotta Kiyohiko, Harada Hiroshi, Takada Yusuke, Kanno-Okada Hiromi, Hatanaka Kanako C, Tanaka Yuki, Shinohara Nobuo, Murakami Masaaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Orosomucoid 1 is involved in the development of chronic allograft rejection after kidney transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa003	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 Hotta Kiyohiko, Hirose Takayuki, Iwami Daiki, Shinohara Nobuo	4. 巻 33
2. 論文標題 Response to Letter to the Editor RE: Hirose et al., Safety and Efficacy of Retroperitoneoscopic Living Donor Nephrectomy: Comparison of Early Complication, Donor and Recipient Outcome with Hand-Assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy by Hirose et al. (From: Goyal K, Singh AK, Kumar U, et al. J Endourol 2019;33:503; DOI: 10.1089/end.2019.0099)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Endourology	6. 最初と最後の頁 504 ~ 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/end.2019.29057.kho	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 Sasaki H, Iwami D, Hotta K, Morita K, Naka T, Shinohara N	4. 巻 25
2. 論文標題 Spontaneous reduction of native kidney size involving angiomyolipoma lesions in a kidney transplant recipient with tuberous sclerosis complex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Urol.	6. 最初と最後の頁 513-514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13534	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 Iwami D, Aramaki O, Shinohara N, Niimi M, Shirasugi N	4. 巻 50
2. 論文標題 Administration of donor splenocytes via the respiratory tract generates CD8 + regulatory dendritic cells and induces hyporesponsiveness to fully allogeneic cardiac grafts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transpl Immunol.	6. 最初と最後の頁 60-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trim.2018.07.001	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 Hirose T, Hotta K, Iwami D, Harada H, Morita K, Tanabe T, Sasaki H, Fukuzawa N, Seki T, Shinohara N	4. 巻 32
2. 論文標題 Safety and Efficacy of Retroperitoneoscopic Living Donor Nephrectomy: Comparison of Early Complication, Donor and Recipient Outcome with Hand-Assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Endourol.	6. 最初と最後の頁 1120-1124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/end.2018.0669.	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 Iwami D, Miura, M, Chiba Y, Ota M, Hotta K, Matsumoto T, Sasaki H, Hirose T, Harada H, Shinohara N	4. 巻 50
2. 論文標題 Optimal Settings for Double Filtration Plasmapheresis With Targeted Removal Rate of Preexisting Antibody in Antibody-Incompatible Kidney Transplant.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplant Proc.	6. 最初と最後の頁 3478-3482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.05.023	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 Iwami D	4. 巻 26
2. 論文標題 Editorial Comment from Dr Iwami to Clinical impact of glomerular basement membrane thickness on post-donation renal function in living donors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13859	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 Iwami D*, Hotta K, Sasaki H, Iwahara N, Shinohara N	4. 巻 -
2. 論文標題 "2mm" is Reasonable and Feasible Cutoff Value of Indication for Vascular Reconstruction in a Kidney Allograft with Multiple Arteries.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Proc.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hirose T, Iwami D*, Hotta K, Sasaki H, Higuchi H, Shinohara N	4. 巻 -
2. 論文標題 percentage of CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes after rituximab-based desensitization as a predictor of acute antibody-mediated rejection in ABO-incompatible kidney transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Proc.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩見大基
2. 発表標題 長期生着を目指した、当科におけるタクロリムス投与量管理法
3. 学会等名 第35回腎移植・血管外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩見大基、松本剛直、堀田記世彦、太田稔、千葉裕基、篠原信雄
2. 発表標題 腎移植前の抗体除去選択性向上を目指したmodified DFPPの開発
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩見大基、堀田記世彦、篠原信雄
2. 発表標題 当科における免疫抑制剤投与量管理法
3. 学会等名 第28回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩見大基
2. 発表標題 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の長期成績に与える影響
3. 学会等名 第55回日本移植学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩見大基
2. 発表標題 抗体関連型拒絶反応診断における抗HLA 抗体検査の有用性の検討
3. 学会等名 第53回 日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩見大基、松本剛直、堀田記世彦、太田稔、千葉裕基、樋口はるか、篠原信雄
2. 発表標題 modified DFPPによるIgG除去能とフィブリノゲン保持効果の検討
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩見大基、堀田記世彦、樋口はるか、篠原信雄
2. 発表標題 後腹膜アプローチドナー腎採取術の提供側別の成績検討
3. 学会等名 第34回腎移植・血管外科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩見大基、堀田記世彦、岩原直也、篠原信雄
2. 発表標題 後腹膜アプローチ腹腔鏡下移植用腎採取術における提供側別の成績の比較
3. 学会等名 第94回北海道透析療法学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩見大基、堀田記世彦、岩原直也、篠原信雄
2. 発表標題 後腹膜アプローチ腹腔鏡下移植用腎採取術における提供側別の成績の比較
3. 学会等名 第32回日本泌尿器内視鏡学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩見大基、堀田記世彦、岩原直也、篠原信雄
2. 発表標題 後腹膜鏡下ドナー腎採取術の提供側による成績比較
3. 学会等名 第406回日本泌尿器科学会北海道地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩見大基、堀田記世彦、岩原直也、西尾妙織、篠原信雄
2. 発表標題 腎臓内科医が腎移植に興味を持つ方策～当院の腎移植医・腎内科医連携～
3. 学会等名 第52回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 岩見大基
2. 発表標題 ドナー抗原気管内投与による移植免疫寛容の可能性
3. 学会等名 第52回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2019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	大野 浩太 (Ono Kota) (10776016)	北海道大学・大学病院・特定専門職員  (10101)	
研究分担者	篠原 信雄 (Shinohara Nobuo) (90250422)	北海道大学・医学研究院・教授  (10101)	
研究分担者	堀田 記世彦 (Hotta Kiyohiko) (90443936)	北海道大学・大学病院・講師  (10101)	
研究分担者	清水 俊洋 (Shimizu Toshihiro) (40746575)	自治医科大学・医学部・助教  (32202)	
研究分担者	新里 高広 (Shinzato Takahiro) (00781303)	自治医科大学・医学部・助教  (32202)	

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	久保 太郎  (Kubo Taro)  (50508744)	自治医科大学・医学部・助教    (32202)	
研究分担者	木下 善隆  (Kinoshita Yoshitaka)  (30856282)	自治医科大学・医学部・助教    (32202)	

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