

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670607

研究課題名(和文)抗体陽性・血液型不適合肺移植を目指すための、抗体関連拒絶に対する研究

研究課題名(英文) Research on antibody-mediated rejection aiming for lung transplantation with positive crossmatched and ABO-incompatible donors

研究代表者

陳 豊史 (Chen, Fengshi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00452334

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)：脳死ドナー不足のため、本邦では生体肺移植の占める役割が大きいが、血液型不適合やドナー特異的抗体(DSA)陽性により実現できないことも多い。従って、腎臓や肝臓移植にならい、血液型不適合やDSA陽性症例での生体肺移植の実現を目指した研究が急務である。近年、肺移植後のDSAや抗体関連拒絶が世界的に注目され始めたが、治療法を含め確立した概念がない。こうした状況の中、本研究では、肺移植後のDSA産生や抗体関連拒絶の頻度、治療につき、多角的に検討した。本研究の解析結果から、de novo DSAの頻度、出現時期、検出期間、そのタイプについて、生体肺移植と脳死肺移植に違いがあることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Because of the severe shortage of brain-dead donors, living-donor lung transplantation has been significantly performed in Japan; however, it has been hampered due to the blood type incompatibility and the existence of donor specific antibodies (DSA). Therefore, it is important to conduct an investigation aiming for lung transplantation with ABO-incompatible and DSA positive donors. Recently, attentions have been paid to postoperative de novo DSA and antibody-mediated rejection worldwide, but few consensus statements have been documented in the field of lung transplantation. In this situation, this study investigated the incidence of de novo DSA production and antibody-mediated rejection, and their treatments from the multiple aspects. This study found that there were significant differences between living-donor and cadaveric lung transplantations in terms of the incidence of de novo DSA production, its timing, its duration, and its type of HLA classes.

研究分野：呼吸器外科 肺移植

キーワード：抗体関連拒絶 肺移植 生体肺移植 ドナー特異的抗体 HLA抗体

## 1. 研究開始当初の背景

脳死ドナー不足のため、本邦における肺移植において、生体肺移植が占める役割は未だ大きい。しかしながら、血液型不適合やドナー特異的抗体 (DSA: donor specific antibody) により、生体肺移植が実現しないことも多く、呼吸不全患者にとって肺移植は狭き門である。

腎臓や肝臓移植において、DSA や抗体関連拒絶 (AMR: antibody-mediated rejection) については様々な検討がなされてきた。一方、肺移植では、術前に DSA が存在する状況下では一般的に移植は考慮されず、術後 DSA 産生や AMR についても、治療法を含め、確立した概念はない (Chen, Surg Today 2012)。実際、北米の先鋭的な施設で、他臓器移植に遅れ、DSA、AMR の重要性が認識し始められてきたというのが実情である (Hachem, J Heart Lung Transplant 2010)。

申請者は、平成 18 年に、学振院特別研究員として欧米の肺移植医療について実地調査し、平成 20 年からトロント大学にて肺移植臨床フェローとして働いた。トロント大学では、世界に先駆けて、DSA 陽性肺移植が行われていたが、確立されたプロトコールはなかった。申請者の所属施設 (京都大学) では、これまでに肝臓移植における DSA の意義につき検討を行ってきた (Kaido, Liver Transpl 2009)。以上より、申請者は、京都大学の肺移植症例において、DSA を含めた HLA 抗体産生や AMR の頻度、治療法について、多角的に検討することを考案した。

## 2. 研究の目的

肺移植において、術後 DSA 産生、AMR 発症の頻度について検討を行う。DSA 陽性症例については、採血や生検などの結果と臨床症状から総合的に判断して治療を行う。なお、京都大学では、脳死肺移植とほぼ同数の生体肺移植があるため、双方のデータを同時に集

積し検討する。生体肺移植では、ドナー患者とのダイレクトクロスマッチが常に可能であるため、診断的価値の判定が未だ難しいといわれる、肺における C4d 染色についても、その妥当性を評価できる。

## 3. 研究の方法

京都大学で平成 27 年 3 月までに肺移植を行った肺移植 112 例 (生体 58 例、脳死 54 例) について検討を行った。

(1) 基本的に、術前および術後 3 カ月ごとに、LABScreen Mixed Class I and II を用いて HLA 抗体のスクリーニングを行う。移植肺機能不全が疑われる場合にも特別に HLA 抗体のスクリーニングを行う。なお、術後 2 年以上経過した移植患者に関しては、無症状であれば、一年ごとの当院来院時にスクリーニングを行うこととする。種々のバイオマーカーの測定も行った。

(2) HLA 抗体陽性であったものに対し、class I は LABScreen Single Antigen Class I Combikit、class II は LABScreen Single Antigen Class II を用いて、DSA の確認を行う。DSA が陽性でないものは、そのまま 3 カ月ごとの経過観察となる。

(2-1) DSA が陽性であった場合、生体肺移植では、ダイレクトクロスマッチと C4d 染色を含む肺生検を行う。

(2-2) DSA が陽性であった場合、脳死肺移植では、C4d 染色を含む肺生検のみ行う。

(3) ダイレクトクロスマッチ、C4d 染色を含む肺生検組織の検討から、AMR を強く疑う際には、ガンマグロブリン大量療法 (±リツキシマブ) による治療を行う。

(3-1) レシピエントが感染症を疑うような症状を呈する場合や、その原疾患が感染性疾患の場合には、ガンマグロブリン (1g/kg) を投与する。その後、毎月ガンマグロブリン投与 (0.5g/kg) を行う。DSA を 3 カ月ごとに

検索し、陽性のままなら、ガンマグロブリン投与を続行する。

(3 - 2) 潜在的な感染症を含めて、レシピエントに問題がないと判断する場合、ガンマグロブリン(1g/kg)を投与後に、リツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を一度投与する。その後、毎月ガンマグロブリン投与(0.5g/kg)を行う。

#### 4. 研究成果

実際には、京都大学で2015年3月末までに行われた、肺移植112例(生体58例、脳死54例)について、術前後にHLA抗体を定期的に、また必要時に測定し、臨床経過と比較検討を行った。術前後のHLA抗体のデータが揃っている症例は、78例(生体43例、脳死35例)であった。術後に、新しくDSAが出現した(de novo DSA)症例を9例(11%)に認め、生体3例(7%)、脳死6例(17%)であり、脳死肺移植に多い傾向であった。特筆すべきは、生体肺移植では、全例で、術後10か月以降に、初めてde novo DSAが検出されているのに対し、脳死肺移植では、全て術後3か月以内に検出されていた。また、生体肺移植では、全例でclass II抗体が検出されていたが、脳死肺移植では、全例でclass Iが検出されていた。また、脳死肺移植の6例中4例で、de novo DSAは一過性であった。

このように、これまでの解析結果から、de novo DSAの頻度、出現時期、検出期間、そのタイプについて、生体肺移植と脳死肺移植に違いがあることが判明した。今後のさらなる検討で、肺移植における抗体の意義を確認するとともに、血液型不適合やDSA陽性肺移植の臨床実施への足がかりとしたい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8件)

1. Takahashi A, Hamakawa H, Sakai H, Zhao X, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Wada H, Date H. Noninvasive assessment for acute allograft rejection in a rat lung transplantation model. *Physiol Rep*. 2014 Dec 18;2(12). pii: e12244. doi: 10.14814/phy2.12244. Print 2014 Dec 1.
2. Miyamoto E, Chen F, Aoyama A, Sato M, Yamada T, Date H. Unilateral chronic lung allograft dysfunction is a characteristic of bilateral living-donor lobar lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 Dec 2. pii: ezu463. [Epub ahead of print].
3. Takeuchi Y, Miyagawa-Hayashino A, Chen F, Kubo T, Handa T, Date H, Haga H. Pleuroparenchymal fibroelastosis and non-specific interstitial pneumonia: frequent pulmonary sequelae of hematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*. 2015 Mar;66(4):536-44. doi: 10.1111/his.12553. Epub 2014 Dec 23.
4. Date H, Sato M, Aoyama A, Yamada T, Mizota T, Kinoshita H, Handa T, Tanizawa K, Chin K, Minakata K, Chen F. Living-donor lobar lung transplantation provides similar survival to cadaveric lung transplantation even for sicker patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 Sep 16. pii: ezu350. [Epub ahead of print]
5. Ohsumi A, Chen F, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H.

- Effect of hypogammaglobulinemia after lung transplant: a single-institution study. Eur J Cardiothorac Surg 2014 Mar;45(3):e61-7. doi: 10.1093/ejcts/ezt583. Epub 2014 Jan 8.
6. Chen F, Miyagawa-Hayashino A, Yurugi K, Chibana N, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Takakura S, Bando T, Date H. Redo Living-Donor Lobar Lung Transplantation for Bronchiolitis Obliterans Associated with Antibody-Mediated Rejection Transpl Int. 2014 Feb;27(2):e8-e12. doi: 10.1111/tri.12224. Epub 2013 Nov 20.
  7. Ohsumi A, Chen F, Yurugi K, Maekawa T, Shoji T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H. Hemolytic Anemia After Minor ABO-mismatched Living-donor Lobar Lung Transplantation. Surg Today. 2013 Nov;43(11):1250-3.
  8. 陳 豊史、伊達洋至。肺移植における抗体関連型拒絶反応。今日の移植。東京。日本医学館, Vol 28, No.1, 113-121, 2015.

〔学会発表〕(計 10件)

1. Kondo T, Chen F, Ohsumi A, Takahashi M, Ohata K, Hijiya K, Motoyama H, Tanaka S, Miyamoto E, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Date H. Characteristics of *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies (DSAs) in living-donor lobar lung transplantation might be different

- from those in cadaveric lung transplantation. Abstract#704, 35th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, Nice, April 15 - 18, 2015.
2. 陳 豊史、高橋 守、田中里奈、豊洋次郎、宮本英、大畑恵資、近藤 健、本山秀樹、土屋恭子、山田 徹、佐藤雅昭、青山晃博、大角明宏、伊達洋至。肺移植におけるドナー特異的抗体 (DSA) と抗体関連拒絶 (AMR)。シンポジウム第23回日本組織適合性学会大会 2014.9.13-15 長崎。
  3. 本山秀樹、佐藤雅昭、土屋恭子、近藤健、大畑恵資、高橋守、山田徹、青山晃博、陳 豊史、伊達洋至。移植後肺内新生リンパ節によるドナー特異的抗体の産生。P-038 第50回日本移植学会総会 2013.9.11 東京
  4. 陳 豊史、山田徹、佐藤雅昭、青山晃博、毛受暁史、佐藤寿彦、園部誠、大政貢、伊達洋至。肺移植における抗体関連拒絶反応。S16-7 第50回日本移植学会総会 2013.9.12 東京
  5. 陳 豊史、高橋守、大畑恵資、近藤健、土屋恭子、本山秀樹、山田徹、佐藤雅昭、青山晃博、板東徹、毛受暁史、佐藤寿彦、園部誠、大政貢、伊達洋至。伊達洋至。肺移植におけるドナー特異的抗体と抗体関連拒絶。SY2-5 第31回日本呼吸器外科学会総会、東京、2014.5.29-30.
  6. 陳 豊史。肺移植で経験する「ドナー特異的抗体」と「抗体関連拒絶」 LS-35-2 日本外科学会第114回定期学術集会 京都 2014.4.3-5.
  7. 陳 豊史、大角明宏、本山秀樹、土屋恭子、近藤健、山田徹、佐藤雅昭、青山晃博、板東徹、松本いづみ、伊達洋至。肺移植における液性拒絶。DS09-5 第49

- 回日本移植学会総会 2013.9.7 京都
8. 陳 豊史、大角明宏、本山秀樹、土屋恭子、近藤健、大畑恵資、高橋 守、山田徹、佐藤雅昭、青山晃博、大政貢、板東徹、松本いずみ、伊達洋至。肺移植におけるHLA抗体。WS24-1 第49回日本移植学会総会 2013.9.7 京都
  9. 大角明宏、陳 豊史、万木紀美子、前川平、山田徹、佐藤雅昭、青山晃博、佐藤寿彦、園部誠、大政貢、板東徹、松本泉、伊達洋至。肺移植後のde novo抗HLA抗体、特に、ドナー特異抗体陽性症例の検討。O6-05 第30回日本呼吸器外科学会総会、名古屋、2013.5.8-9
  10. 大角明宏、陳 豊史、合地史明、池田政樹、横山雄平、山田徹、佐藤雅昭、青山晃博、板東徹、松本泉、伊達洋至。当科の肺移植術後患者における、免疫能モニタリング (Cylex ImmuKnow assay) の検討P56-12 第30回日本呼吸器外科学会総会、名古屋、2013.5.8-9

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

なし

取得状況(計0件)

なし

〔その他〕  
ホームページ等

京都大学医学部呼吸器外科ホームページで研究の状況について適宜 update し手報告する予定。

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

陳豊史(京都大学・医学研究科・講師)

研究者番号: 00452334

##### (2)研究分担者

伊達洋至(京都大学・医学研究科・教授)

研究者番号: 60252962

(3)連携研究者  
なし( )

研究者番号: