

第2回 東海北陸 HLA 研究会記録

日 時：2018年4月14日（土）

会 場：名古屋大学医学部附属病院 中央診療棟 A
3階 講堂

世話人：小倉 靖弘

名古屋大学医学部附属病院 移植外科

中部さい帯血バンクにおけるさい帯血調製保存の現状と 提供臍帯血の患者との HLA 適合度

吉村美千子, 松本加代子, 畑佐 鎮代, 鈴木 艶枝, 鏡山由紀子, 加藤百合子, 川本 京子, 加藤 千恵,
富永 千絵, 加藤 将大, 矢崎 信, 加藤 栄史, 加藤 剛二, 小寺 良尚, 森島 泰雄

一般社団法人 中部さい帯血バンク

【はじめに】移植成績の向上を目的として, 中部さい帯血バンクでは移植用臍帯血の品質向上に努めている。ユニット中の細胞数の増加は最重要事項であり, そのため, 2013年に 10.5×10^8 個以上であった有核細胞数基準を徐々に引き上げて 12×10^8 個以上とし, 2016年からは $CD34^+$ 細胞数基準も追加した。それにより, 移植移設からの提供依頼数が増加したが, 基準引き上げにより提供臍帯血と患者との HLA 適合度について変化が認められたので報告する。

【方法】有核細胞数 (以下 NC, $\times 10^8$ 個) および $CD34^+$ 細胞数 (以下 $CD34^+$, $\times 10^6$ 個) の調製開始基準とその実施期間は, ① NC10.5; 2013.Apr ~ 2014.Mar, ② NC11; 2014.Apr ~ 2016.Jun, ③ NC12; 2016.Jul ~ 2016.Sep, ④ NC12 & $CD34^+2$; 2016.Oct ~ 2017.Jul。1. ①~

④の各期間に調製した保存臍帯血に占める $NC \geq 10$ & $CD34^+ \geq 2.5$ の割合, 2. 移植用臍帯血の申込数, 提供数, 移植数の変化, 3. ①および④の期間に調製した申込臍帯血と患者との HLA 適合度, について検討した。

【結果と考察】1. 平均体重 (50 kg) の患者に移植適応となる $NC \geq 10$ & $CD34^+ \geq 2.5$ の保存臍帯血の割合は, ① 37.1%, ② 45.9%, ③ 64.5%, ④ 77.0% と, 基準引き上げに伴い増加した。2. 移植用臍帯血の年間申込数・提供数・移植数は① 80・62・58本から④ 260・192・189本へと増加した。3. 申込臍帯血と患者との HLA 適合度については, ①期 12% を占めた 6/6 一致が④期では 3% に減少し, 2座不一致は 60% から 76% に上昇するなど, HLA 適合度より細胞数を重視する選択がされていた。

臍帯血移植において HLA 適合度が生着に与える影響

森島 泰雄¹⁾³⁾, 東 史啓²⁾³⁾, 加藤 剛二¹⁾³⁾, 松本加代子¹⁾³⁾, 森島 聡子³⁾, 屋部登志雄²⁾³⁾

¹⁾ 中部さい帯血バンク

²⁾ 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

³⁾ 臍帯血移植組織適合性共同研究グループ

臍帯血移植において HLA-A, -B, -DRB1 の 3 座中 2 抗原ミスマッチまでの臍帯血が選択可能であるが, 移植臍帯血と患者の HLA 適合度が移植の生着に与える影響を HLA アリルレベルで検証した報告は少ない。そこで, HLA 6 座アリルタイピングが実施された造血器悪性腫瘍で初回単一臍帯血移植 1374 症例につき, HLA 適合度 (HVG 方向) と不適合 HLA 抗原数が生着に与える影響を, 移植後末梢血好中球 $500/\mu l$ 到達日数を指標として multivariable competing risk regression 法を用いて解析

した。その結果 (表), HLA-A, -B, -C の不適合抗原数が増すほど移植後好中球の生着率は有意に低くなった。HLA 適合度は臍帯血生着とその選択に際し考慮すべき因子である。

Risk of neutrophil engraftment by the number of HLA locus mismatch in allele level.

	N	Hazard Ratio	[95% C.I.]		P>z
HLA-A, B, C, DRB1 mismatch*					
0	53	1.00			
1	152	0.90	0.64	1.26	0.524
2	293	0.71	0.52	0.98	0.040
3	593	0.73	0.53	0.99	0.042
4	336	0.62	0.45	0.86	0.004
HLA-A, B, C mismatch*					
0	123	1.00			
1	253	0.76	0.61	0.96	0.020
2	571	0.76	0.62	0.94	0.011
3	480	0.65	0.52	0.81	0.000
HLA-A, B, C mismatch*					
0	123	1.00			
1 or 2	824	0.76	0.62	0.93	0.009
3	480	0.65	0.52	0.81	<0.001

* HVG direction

HLA 不適合非血縁者間移植における少量 ATG 投与の有効性の検討

稲垣裕一郎, 谷山史穂美, 横田 裕史, 竹内 裕貴, 澤 ひとみ, 今井 奏衣, 加藤 智則, 澤 正史

安城更生病院

【目的】 HLA 不適合非血縁者間移植患者において、少量 ATG 使用の有無での治療成績を検討した。

【方法】 2009 年 8 月から 2017 年 6 月に当施設で施行した非血縁者間移植例で、GVH 方向不適合のある 33 例を対象として後方視的検討をおこなった。

【結果】 少量 ATG 投与群 18 例、非投与群 15 例で、幹細胞源は ATG 投与群では UR-BM 13 例、UR-PB 5 例、非投与群では UR-BM 15 例だった。ATG 非投与群では生着不全 16%、非感染性肺合併症 20% を認め、ATG 投与群ではいずれも認めなかった。サイトメガロウイルス (CMV) 再活性化は非投与群で 20%、投与群で 22% であり有意差を認めなかった。1 年 OS, PFS は 63% vs 31% (P=0.151), 48% vs 31% (P=0.197) で ATG 投与群で良好な傾向だった。1 年再発率は 35% vs 21% (P=0.57) で ATG 投与群で再発増加は認めなかった。Day100 時点

で Grade II 以上の aGVHD の累積発症率は 29% vs 30% (P=0.861), cGVHD の 1 年累積発症率 33% vs 74% (P=0.04) であった。中等症以上の cGVHD では 0% vs 30% であった。

【結論】 HLA 不適合非血縁者間移植において少量 ATG 使用により cGVHD の発症の低下を認めた。再発率の増加を認めず、少量 ATG 投与で有意な再発率・CMV 再活性化を認めなかった。

日本人非血縁者間骨髄移植における HLA-DPB1 ミスマッチ：アップデート

森島 聡子¹⁾, 柏瀬 貢一²⁾, 東 史啓²⁾, 屋部登志雄²⁾, 小寺 良尚³⁾, 笹月 健彦⁴⁾, 森島 泰雄³⁾

¹⁾ 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)

²⁾ 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

³⁾ 愛知医科大学 造血細胞移植振興寄附講座

⁴⁾ 九州大学高等研究院

【背景】日本骨髄バンク (JMDP) の非血縁者間造血幹細胞移植 (UR-HSCT) において患者とドナーの HLA-DPB1 アレルの不適合は適合に比べて急性 GVHD のリスクを高め、白血病再発のリスクを低下させるが生存には影響せず、ドナー選択時に HLA-DPB1 は考慮されていない。最近、HLA-DPB1 T-cell epitope (TCE) 不適合モデルをアップデートした functional distance (FD) モデルを用い、 $dFD > 2.665$ は $dFD \leq 2.665$ より有意に生存が悪いことが報告された (Blood. 2016; 128: 120)。日本人 UR-HSCT における FD モデルの意義を検討した。

【方法】1993–2010 年に JMDP を介して UR-HSCT が施行された白血病と骨髄異形成症候群の症例から、患者とドナーの HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 アレルが適合し、HLA-DPB1 アレルが不適合の 1968 例を解析対象とした。患者とドナーの HLA-DPB1 の dFD を既報告に基づいて

計算し、急性 GVHD、全死亡、白血病再発のリスクへの影響を多変量解析で検討した。

【結果】1968 例の中で、 $dFD \leq 2.665$ は 1569 例、 $dFD > 2.665$ は 399 例であった。急性 GVHD 2–4 度のリスクは、 $dFD > 2.665$ で有意に高かった (Hazard ratio [HR] 1.25, $P=0.008$)。一方、急性 GVHD 3–4 度 (HR 1.20, $P=0.196$)、再発 (HR 0.81, $P=0.095$) 及び全生存 (HR 1.01, $P=0.926$) には有意差は認めなかった。

【結語】欧米の UR-HSCT では、 $dFD > 2.665$ となるドナーは non-permissive (non-PM) mismatch として回避することが推奨されている。今回の解析では、 dFD は急性 GVHD 2–4 度のリスクの指標となるが、重症 GVHD、生存及び再発には影響せず、日本人の UR-HSCT で $dFD > 2.665$ となるドナーと患者の組み合わせが non-PM とは示せなかった。

同種造血幹細胞移植における間葉系幹細胞の利用：HLA バリアを超えて

村田 誠, 後藤 辰徳, 寺倉精太郎, 西田 徹也, 清井 仁

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

間葉系幹細胞 (MSC) はサイトカインや液性因子を産生し、免疫担当細胞に対して抑制的に (制御性 T 細胞に対しては促進的に) 作用する。MSC は HLA 分子を発現しているがその発現レベルは低く、CD80, CD86, CD40 といった共刺激分子は発現していない。そのため非自己 T 細胞応答を惹起せず、かつ自身は非自己 T 細胞から傷害されにくい。そこであらかじめ培養、保存しておいた第三者由来の MSC を、HLA の一致・不一致に関わらず、抗炎症目的で患者に投与することが可能とな

る。

同種造血幹細胞移植後のステロイド治療抵抗性急性 GVHD に対する標準治療は確立されておらず、その予後は極めて不良である。近年、急性 GVHD に対する MSC の有効性が報告され、本邦においては 2 つの臨床試験を経て 2016 年 2 月にヒト MSC 製剤が発売開始された。当科ではこれまでに、ステロイド治療抵抗性急性 GVHD 患者 10 例 (治験登録 4 例、市販後投与 6 例) に対して MSC 治療を実施したので、その結果を報告する。

ところで、MSCは骨髄内において造血支持作用を有する。すなわち造血幹細胞移植を行う際、同時にMSCを投与することで、GVHD予防と生着促進の2つの効果が得られる可能性がある。そこで当科ではMSCの新

たな臨床応用開発を目指して、移植ドナー以外の骨髄から院内でMSCを作成し、臍帯血移植の直前に骨髄内に輸注する臨床第1相試験を進めており、その試験の概要も合わせて紹介する。

HLA拘束性のバリアを超えた第3者由来EBV特異的CTL療法の試み

西尾 信博¹⁾²⁾、三輪田俊介²⁾、成田幸太郎²⁾、北澤 宏展²⁾、濱田 太立²⁾、片岡 伸介²⁾、市川 大輔²⁾、谷口理恵子²⁾、村上 典寛²⁾、鈴木 喬悟²⁾、西川 英里²⁾、成田 敦²⁾、川島 希²⁾、奥野 友介¹⁾²⁾、村松 秀城²⁾、濱 麻人²⁾、小島 勢二²⁾、高橋 義行²⁾

¹⁾名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

造血幹細胞移植後のEBV関連リンパ増殖症(EBV-LPD)はリツキシマブの投与により制御し得るが、CD20陰性LPDを含むリツキシマブ抵抗例では、重症化すると致死的となりうる。当院では、移植後のEBV-LPDに対する移植ドナー由来ウイルス特異的細胞傷害性T細胞(CTL)療法の第I相試験を行ったが、移植ドナー由来のCTL療法では、血縁者ドナーにおいてはウイルス特異的CTLを事前に培養することが可能であるもののドナーによって樹立できない場合があること、非血縁者ドナーでは実質的に培養ができないことなどの問題がある。

このような理由から、移植ドナー以外の第三者健常人からウイルス特異的CTLを樹立して保存しておき、off the shelfとして使用する試みが欧米を中心に行われてき

た。第三者由来ウイルスCTL療法の場合には、患者・ドナー間のHLAは部分一致であるために投与後のGVHD発症や再燃が懸念されたが、実際のGVHD発症頻度は低く、安全性と有効性が複数の試験により示されている。

我々は造血細胞移植後のEBV-LPDに対して移植ドナー以外の第三者由来ウイルス特異的CTL療法の安全性に関する第I相試験を「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に準じて計画、開始した。現在まで2例に計4回のCTL投与を行い、いずれにおいても重篤な合併症をきたすことなく、安全に投与できた。2例ともCTL投与後にEBVDNAコピー数が低下し、1例では持続的な効果を認めている。

TLR4 +3725G>C 遺伝子多型の機能的役割

高見 昭良¹⁾、内野かおり¹⁾、太田 明伸²⁾、花村 一朗¹⁾、水野 昌平¹⁾、堀尾 知弘¹⁾、中村 文乃¹⁾、高杉 壮一¹⁾、金杉 丈¹⁾

¹⁾愛知医科大学 血液内科

²⁾愛知医科大学 生化学

自然免疫誘導に重要な役割を担う toll-like receptor (TLR) familyには遺伝子多型があり、感染症重症化や悪性腫瘍発症との関連が示唆されている。我々は、TLR

遺伝子多型がHLA一致非血縁者間骨髄移植後転帰に影響すると明らかにした(Uchino K. Oncotarget 2017; Uchino K. Transplant Immunol 2016)。特に、TLR4 (rs11536889,

+3725G>C) G/G ドナーから移植を受けた患者は、致死感染が少なく、無進行生存率も良好であった。TLR4 +3725G>C 遺伝子多型の機能的役割を検証するため、健常人 21 名の末梢血単核球を分離し、遺伝子多型と単球上の TLR4 発現量を調べた。その結果、G アリル陽性者 (C/G, G/G) は、G アリル陰性者 (C/C) に比べ、TLR4 発現量が有意に低かった。すなわち、TLR4

+3725G>C は、機能的遺伝子多型と考えられた。したがって、TLR4 +3725G/G ドナーから造血幹細胞移植を受けた場合、移植後感染症罹患時の TLR4 低応答により、感染症重症化が抑制される可能性が示唆された。TLR4 +3725G>C 遺伝子多型機能に影響する分子機序を明らかにすれば、造血幹細胞移植後の致死感染を防ぐ特異的治療法の開発につながると期待される。

内皮細胞内誘導性 HLA class II は免疫抑制剤により制御される

前仲 亮宏¹⁾²⁾, 岩崎 研太³⁾, 三輪 祐子³⁾, 堀見 孔星¹⁾, 松岡 裕¹⁾, 友杉 俊英¹⁾, 奥村 真衣¹⁾,
打田 和治³⁾, 斎藤 寛子²⁾, 小林 孝彰¹⁾

¹⁾ 愛知医科大学 医学研究科 外科学講座 (腎移植外科)

²⁾ 愛知医科大学病院 薬剤部

³⁾ 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

【緒言】臓器移植においてドナー・レシピエント間の HLA ミスマッチは、抗ドナー HLA 抗体 (Donor HLA Specific Antibody : DSA) を出現させ、抗体関連型拒絶反応を引き起こす。特に de novo DSA の中でも HLA class II に対する抗体産生は予後不良である。現在抗体関連型拒絶反応を抑える目的で、抗体の除去や B 細胞を標的とした治療が行われるが、その効果は限定的である。そこで今回我々は、グラフト内皮細胞上のドナー HLA の抗原発現に着目し、抗原性を減弱し得る薬剤の探索を行った。

【方法】細胞は EA.hy926 と HUVEC を用いた。細胞を様々な薬剤存在下、IFN γ で 48 時間処理し、HLA-DR を発現誘導させた。蛋白質発現はフローサイトメトリー、ウェスタンブロットティング、In cell analyzer で、mRNA は qRT-PCR で測定した。

【結果】エベロリムス (EVR), フルバスタチン (FLU), プレドニゾロン (PRD) は HLA-DR を抑制した。FLU は HLA の, PRD は CHITA の転写を抑制した。EVR は mRNA を抑制しなかった。HLA-DR は主に細胞内に蓄積していたが、EVR は細胞内外の発現を制御していた。EVR, FLU は HLA の翻訳後制御に関わる CD63, CD82 を抑制した。

【考察】DSA の除去は臓器移植における治療の本流であ

るが、de novo DSA の出現は難治である。メカニズムの解明、生体における効果については更なる検討が必要ではあるが、本研究で明らかとなった HLA-DR を制御する薬剤が DSA に起因する抗体関連型拒絶反応を克服する一助となるはずである。さらに HLA の発現を効率的に制御できる新規薬剤探索は、抗体関連型拒絶反応の治療へとつながることが期待される。

術前より抗ドナー HLA 抗体を認め、術後抗体関連型拒絶反応の治療に 難渋した脳死肝移植の1例

種村 彰洋, 早崎 碧泉, 藤井 武宏, 飯澤 祐介, 加藤 宏之, 村田 泰洋, 栗山 直久, 安積 良紀,
岸和田昌之, 水野 修吾, 臼井 正信, 櫻井 洋至, 伊佐地秀司

三重大学 肝胆膵・移植外科

【はじめに】肝移植において、近年抗ドナー HLA 抗体 (DSA) 陽性が抗体関連型拒絶反応 (AMR) の危険因子として認識されている。今回、脳死肝移植での DSA 陽性症例における AMR を経験したので報告する。

【症例】37歳の女性。多発性嚢胞腎に対するトルバプタン投与の後に薬剤性肝障害、急性肝不全となり脳死肝移植が施行された。術後に DSA 陽性であることが判明した。術後9日目に肝胆道系酵素の上昇があり、肝生検の結果急性拒絶反応 (RAI = 6点) と判明しステロイドパルス治療を開始し、同時にミコフェノール酸モフェチルを導入した。しかし改善に乏しく、術後14日目の肝生検でも急性拒絶反応は変わらず (RAI = 5点)、サイモグロブリン投与を9日間行った。肝胆道系酵素の上昇は

一旦改善するも再度上昇を認め、術後21日目の肝生検ではC4d免疫染色が陽性であった。この時点でAMRと診断し、血漿交換を2日間、引き続き大量免疫グロブリン療法 (50 g/日) を2日間行った。その後肝胆道系酵素値は減少し、肝生検でも拒絶反応は改善し退院となった。後に DSA の蛍光強度 (Mean fluorescence intensity: MFI) を測定したところ移植前で Class I 抗体が 14500 と著明に高値であった。AMR 治療後は MFI:2000 まで減少していた。

【結語】脳死肝移植では DSA 陽性は移植適応に考慮されず、術前に脱感作療法を行うことも困難であるが、AMR 発症に注意が必要であると考えられた。

Rituximab 脱感作療法による既存抗ドナー抗体陽性肝移植

小倉 靖弘, 倉田 信彦, 小木曾 聡, 亀井 秀弥, 大西 康晴

名古屋大学医学部附属病院 移植外科

【背景】肝移植における既存抗ドナー抗体 (DSA) の重要性が、近年、認識され、DSA による抗体関連拒絶反応をいかに抑制するかが注目されている。

【方法】2012年11月より、術前 HLA 抗体検査を実施し、陽性の場合には同定検査を追加した。2014年10月より、DSA 陽性症例には rituximab 500 mg/body の投与による脱感作療法を実施するプロトコルを開始。術前血漿交換、免疫抑制剤投与は行わずに、肝移植を実施。術後の免疫抑制剤は、FK506、ステロイド、MMF の3剤を用いた。

【結果】10例 (12.5%) で DSA が確認され、術前に検査

結果が確認された9例に対して、rituximab 脱感作療法を術前1~21日に行った。肝移植後に AMR の発症はなく、全例生存。経時的 DSA 変化を見ると、術後 class-I DSA は急速に消失するのに対して、class-II DSA は緩徐に減少。Non-DSA に関しては、DSA ほど顕著でないものの、やや低下傾向を示した。また、class-II DSA に対する3例の術後肝生検 C4d 染色では術後早期では陽性、その後、陰性化の傾向が見られた。移植手術後に DSA 結果が確認された一例は脳死肝移植で、class-I に対する中等度の MFI を示していたが、rituximab の投与なしで、術後1ヶ月目から DSA は消失した。

【結論】Rituximab 脱感作療法は、既存 DSA の肝移植に有効であったが、脳死肝移植の1例で脱感作療法なしで

問題なく経過した症例もあり、さらなる検討が必要である。

De novo DSA 産生抑制に関与し得る HLA アリルの検討

友杉 俊英¹⁾, 小林 孝彰¹⁾, 奥村 真衣¹⁾, 松岡 裕¹⁾, 堀見 孔星¹⁾, 三輪 祐子²⁾, 岩崎 研太²⁾,
打田 和治¹⁾, 渡井 至彦³⁾

¹⁾ 愛知医科大学 腎移植外科

²⁾ 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

³⁾ 名古屋第二赤十字病院 移植外科

【背景】ある特定の HLA 抗原型が自己免疫性疾患の発症と関連性があることについては知られている。中でも HLA class II については、ある特定の抗原型が自己抗原を提示した場合、自己抗体の産生を促進し、ある抗原型では抑制し、更にその両者の抗原型が同時に存在した場合は抑制的に作用することが報告されており、優性抑制という概念が提唱されている。

【目的】あるレシピエント HLA class II が、あるドナー由来 HLA を抗原提示した場合、その HLA のペアが de novo DSA 産生に対して抑制性の効果を示すという現象が腎移植症例でも認めるか検証した。

【方法】名古屋第二赤十字病院および愛知医科大学にて施行した生体腎移植症例のうち、既存 HLA 抗体を有する症例を除いたレシピエント 923 例と、そのドナーを対象とし後方視的に検討した。

【結果】de novo DSA は 147 例で陽性、776 例で陰性であった。{DRB1 04:05, DRB1 09:01} (レシピエント HLA class II, ドナー HLA) は、有意に陰性群で多く陽性群で少ない傾向にあり ($p < 0.05$)、他にも同様の傾向にあるペアを同定した。今後は症例数を重ねると共に、in vitro においてもこれらのペアを有する症例で、DSA 産生に対し抑制性の効果を示し得るか検証していく。

事前に行っていた LABScreen® Single Antigen を用いた Virtual crossmatch によりリスク評価が可能であった献腎移植の一例

西川 晃平, 舛井 覚, 北野 剛士, 西川 武友, 景山 拓海, 杉野 友亮, 佐々木 豪, 加藤 学,
吉尾 裕子, 神田 英輝, 有馬 公伸, 杉村 芳樹

三重大学大学院 医学系研究科 腎泌尿器外科学分野

【緒言】本邦の献腎移植時の組織適合検査は CDCXM (T cell, B cell), FCXM (T cell) のみであり、免疫学的リスクの判断に十分とは言えない。更に、献腎移植前の十分な脱感作は時間的に困難であることも多いため、献腎待機中に HLA に対する感作状態を把握しておくことは重要と考えられる。そのため、我々は待機期間が長く、且つ免疫学的に high risk である患者に対し事前に LAB-

Screen® Single Antigen (SA) を行い感作状態を把握している。今回この SA の結果をもとに virtual crossmatch (VXM) を行うことより移植前にリスク評価が可能であった献腎移植の一例を経験したので報告する。

【症例】59 歳女性。献腎待機 15 年、移植歴、妊娠歴なし。輸血歴複数回あり。事前の SA にて B44, B45, B76 の陽性が判明していた。ネットワークからの報告では、

CDCXM, FCXM は共に陰性であった。一方, VXM の結果では, B76 がドナー HLA の cross-reactive group (CREG) と判明した。しかし B76 の MFI は 1367 と低値であったことより移植は可能と判断した。移植前に血漿交換 1 回施行, rituximab 200 mg を投与し腎移植を施行。移植後は急性抗体関連型拒絶反応を疑う所見を認め、

ステロイドパルス, 血漿交換等を行ったが, 移植後 6 日目に血液透析を離脱。移植 2 年目の Cre 1.57 mg/dl と良好で, protocol 生検でも拒絶反応の所見は認めていない。**【結語】** 献腎移植において, SA の結果を用いた VXM は有用である可能性が示唆された。

抗ドナー HLA 抗体陽性腎移植に対する高用量グロブリン静注療法を用いた脱感作療法

岡田 学¹⁾, 二村 健太²⁾, 辻田 誠²⁾, 平光 高久¹⁾, 後藤 憲彦²⁾, 鳴海 俊治¹⁾, 渡井 至彦¹⁾

¹⁾名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科

²⁾名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植内科

既存抗体による抗体関連型拒絶のコントロールは, 良好な臓器生着を得るための重大な課題である。既存抗体陽性腎移植のうち, 血液型不適合腎移植 (ABO-I) については現在の脱感作療法によってほぼ克服されている。しかし, 抗ドナー HLA 抗体陽性腎移植 (HLA-I) の成績はいまだ既存抗体陰性移植や ABO-I のそれよりも劣っており, 脱感作療法についても確立されてはいない。免疫グロブリン静注療法 (IVIG) は, 海外において

は 1990 年代から HLA-I に用いられてきた。しかし, 本邦においては脱感作療法としての IVIG は公的医療保険制度が適用されていないため一般的ではなかった。

当院では, 2008 年以降 HLA-I に対してリツキシマブと二重膜濾過, 血漿交換を用いた脱感作療法を行ってきた。

今回, 従来の脱感作療法に IVIG を加えて腎移植を施行した 4 例を経験したので報告する。

FCXM と LABScreen による MFI 値に乖離を認めた生体腎移植の 1 例

石田 昇平¹⁾, 加藤 真史¹⁾, 藤田 高史¹⁾, 栃木 宏介¹⁾, 舟橋 康人¹⁾, 増田 智広²⁾, 齋藤 尚二²⁾, 加藤 規利²⁾, 安田 宜成²⁾, 丸山 彰一²⁾, 後藤 百万¹⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科学

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

症例は 64 歳女性。原疾患は不明。夫をドナーとした生体腎移植を希望され当科を受診。妊娠歴は 3 回。術前の組織適合性検査では, LCT は陰性。FCXM は T-cell(+), B-cell(-) であったが, LABScreen PRA では class I: 0%, class II: 3% と class II が陽性であった。LABScreen single beads では class I, class II とともに DSA が検出された (最高 MFI 値: 2254)。以上より, 再検を行い、

FCXM は T-cell(-), B-cell(+). LABScreen single beads では class I にて DSA が検出された (MFI 値: 4221)。non-DSA については class I, class II において 20 種類以上で陽性を示した (最大 MFI 値: 6512)。術前の脱感作療法として手術 1 ヶ月前より TAC, MMF, PSL を開始し, rituximab を 3 週間前と前日に投与。さらに術前 9 日前より DFPP および血漿交換を施行。さらに手術 5 日前より

り IVIG を 5 日間、計 100 g 投与した後、生体腎移植を施行した。術後、速やかに腎機能は発現したが、術後 3 日目に発熱および急激な血小板低下、血流の低下を認め、

抗体関連拒絶反応と診断。血漿交換、ステロイドパルス IVIG 投与にて治療。その後、血小板も回復し、腎機能も Cr ; 0.8 mg/dL 前後で安定して経過した。

「臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究」班 (AMED 江川班) の取り組み

伊藤 泰平¹⁾, 剣持 敬¹⁾, 栗原 啓¹⁾, 河合 昭浩¹⁾, 會田 直弘¹⁾, 江川 裕人²⁾

¹⁾ 藤田保健衛生大学医学部 移植・再生医学講座

²⁾ 東京女子医科大学 消化器外科

日本移植学会では、抗体関連拒絶克服をめざし、新規治療薬 (リツキシマブ) 保険収載とガイドライン作成を両輪とした事業を、江川理事長が中心となり日本医療研究開発機構の免疫アレルギー疾患等実用化研究事業より研究費を確保、10 年計画で進めている。

本研究は、1) 術前脱感作療法 (肝移植、心移植、脾移植、脾島移植、小腸移植) と抗体関連拒絶治療 (肝移植、心移植、肺移植、脾移植、脾島移植、小腸移植) におけるリツキシマブの有効性と安全性を検証する臨床研究、2) 自然免疫に関連する遺伝子多型と臓器移植後血流感染の関係に関する探索的研究、3) 抗体関連拒絶反応ガイドライン作成の三部門から構成されている。

1) 術前脱感作療法と抗体関連拒絶治療におけるリツキシマブの有効性と安全性を検証する臨床研究に関しては、すでに多施設での倫理委員会申請が開始されており、本年中の試験開始を目指している。この多施設共同研究を通して、2) 自然免疫に関連する遺伝子多型と臓器移植後血流感染の関係に関する探索的研究も行われる。

3) 抗体関連拒絶反応ガイドラインに関してはすでに臓器毎の CQ 作成が開始されており、やはり本年中の第一版発刊を目指している。

日本移植学会の抗体関連拒絶に対する取り組みについて報告する。

特別講演

臓器移植における Precision Medicine

大段 秀樹

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学

臓器移植後の特殊な病態下では、通常では疾病とは関連性の低い遺伝子多型が合併症のリスクに影響する可能性がある。本講演では、肝移植周術期の免疫抑制下に影響し得る自然免疫および獲得免疫関連の遺伝子情報や個体の免疫監視による Precision Medicine の取り組みを紹介し、今後を展望する。

自然免疫関連 : NK 細胞は IgG のレセプター (Fc γ

RIII) を発現し、抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) の主要なエフェクター細胞として機能する。獲得免疫応答が抑制される免疫抑制剤の使用下では、ADCC が重要な生体防御機構を担うと推測されるため、Fc γ RIIIa の遺伝子多型と肝移植後の感染発症および予後について解析した。IgG3 と低親和性を示すバリエーションの [158F-carrier] は高親和性バリエーション [158V/V] に比べ、菌血症の有

意な高発症率と生存率の低下を認めた。ドナー肝グラフトの排液から採取したNK細胞を移入する免疫療法により、Fc γ RIIIa [158F-carrier] 症例の菌血症発症率は有意に低下し、生存率の改善を認めた。

獲得免疫関連：制御性T細胞の機能を司る重要なマスター遺伝子であるFOXP3の遺伝子多型 (Rs3761548) のうち、CC major alleleを持つ者は転写因子との結合が良好で効率よくFOXP3タンパクが合成される。一方で、

minor allele A-carrierは転写因子との結合が悪いことが報告されている。FOXP3の遺伝子多型と拒絶反応の発症率および程度との関連を解析したところ、CC-homozygoteとA-carrier間で拒絶の発症率には差を認めなかった。しかし、A-carrierに発症した急性拒絶の治療に必要なステロイド量は、CC-homozygoteに発症した拒絶治療に比べ有意に多かった。FOXP3遺伝子A-carrierに発症する急性拒絶は難治化する可能性が示唆された。