

日本医療研究開発機構
移植医療技術開発研究事業
令和2年度

遺伝子関連情報を基軸にした
効率的免疫抑制管理による
革新的長期管理ロジック開発

課題管理番号：20ek0510033h0001
e-Rad 課題ID 20317617

江川裕人
東京女子医科大学 消化器外科学
日本移植学会 理事長

参加者リスト

江川裕人	学校法人東京女子医科大学 医学部 消化器外科学	教授	40293865研究開発代表者	統括 遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
布田伸一	学校法人東京女子医科大学大学院 医学研究科 重症心不全制御学分野	教授	20172744研究開発分担者	長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
馬場園哲也	学校法人東京女子医科大学 医学研究科 内科学専攻	教授	70208718研究参加者	長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
海上耕平	学校法人東京女子医科大学 医学研究科 腎臓内科学専攻	講師	70746461研究参加者	長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
小寺由人	学校法人東京女子医科大学 医学部 消化器外科学	講師	40277158研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究
大森亜紀子	学校法人東京女子医科大学 医学部 消化器外科学	助教	70318054研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究
加藤孝章	学校法人東京女子医科大学 医学部 消化器外科学	助教	60338994研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究
小木曾智美	学校法人東京女子医科大学 医学部 消化器内科学	講師	10318082研究参加者	長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
服部英敏	学校法人東京女子医科大学 医学研究科 循環器内科学	助教	60747327研究参加者	長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
入村泉	学校法人東京女子医科大学 医学研究科 内科学専攻	助教	40622668研究参加者	長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
佐藤滋	国立大学法人秋田大学 医学部附属病院 腎疾患先端医療センター	教授	80187195研究開発分担者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
齋藤満	国立大学法人秋田大学 医学部附属病院 血液浄化療法部	准教授	80400505研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科医育成
藤山信弘	国立大学法人秋田大学 医学部附属病院 臨床研究支援センター	助教	90603275研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン
湯沢賢治	国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部	部長	10240160研究開発分担者	抗ドナー抗体研究
大段秀樹	国立大学法人広島大学 大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学	教授	10363061研究開発分担者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン
田中友加	国立大学法人広島大学 大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学	准教授	90432666研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン
井手健太郎	国立大学法人広島大学 広島大学病院 消化器外科・移植外科	講師	50511565研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン
大平真裕	国立大学法人広島大学 広島大学病院 未来医療センター	助教	30397947研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン
田原裕之	国立大学法人広島大学 広島大学病院 消化器外科・移植外科	助教	30423354研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン
中川健	学校法人東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科	教授	50227740研究開発分担者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体研究、長期管理診療ガイドライン
小野稔	国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科外科学専攻	教授	40270871研究開発分担者	抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成
木下修	国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科外科学専攻	講師	40598512研究参加者	抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成
長谷川潔	国立大学法人東京大学 医学部附属病院 肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	教授	20292906研究参加者	抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成
赤松延久	国立大学法人東京大学 医学部附属病院 人工臓器移植外科	講師	40445127研究参加者	抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成
手良向聰	京都府公立大学法人 京都府立医科大学大学院・医学研究科 生物統計学	教授	20359798研究開発分担者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体関連研究
藤川 桂	京都府公立大学法人 京都府立医科大学大学院・医学研究科 生物統計学	助教	30841887研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体関連研究
堀口 剛	京都府公立大学法人 京都府立医科大学附属病院 臨床研究推進センターデータサイエンス部門	特任助教	80849729研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体関連研究
笠原群生	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臓器移植センター	センター長	30324651研究開発分担者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成
阪本靖介	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臓器移植センター	副センター長	00378689研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成
福田晃也	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臓器移植センター 移植外科	医長	60455417研究参加者	遺伝子多型研究、抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成
藏満薫	国立大学法人神戸大学 大学院医学研究科外科学講座肝胆膵外科学分野	助教	80596784研究開発分担者	抗ドナー抗体関連研究、長期管理診療ガイドライン、移植内科育成

応募した理由：公募が求めているもの

公募名

移植臓器の長期成績生着向上、合併症克服を目指した移植後フォローアップ体制の確立を目指す研究

- 目標

移植後の免疫抑制療法は通常術後に導入され、感染や拒絶反応といった合併症に応じ調整が行われている。

本研究にて、移植医療を行った症例について、遺伝子関連情報や患者の疾患背景、移植前後の経過、ドナー情報、合併症の発生等、治療法に関するレジストリデータ等を用いた機械学習等を行うことにより、寛容誘導を導入しやすい患者の同定等、移植臓器の長期生着成績向上、合併症克服を目指した患者の個別の背景に合わせた、最適な移植後のフォローアップ体制の確立を目指す。

- 求められる成果

研究の進捗段階に応じて、以下のうち少なくとも1以上の成果を求める。

- 臓器移植後症例の最適な移植後フォローアップ体制に関する提案、及びそれらをもととしたガイドライン作成等に資するエビデンスとなるデータ(研究班が作成した原著論文等)
- 臨床研究の総括報告書(実施計画書も含む)

応募するに至った背景と研究体制

1. 日本における移植後長期管理は特定の施設で特定の医師が担っているが、臓器移植成績の向上に伴い長期生存患者は増加しており、現在の限定された施設・医師の体制ではすでに飽和状態となっている。
2. その解決策として最新の科学技術とエビデンスに裏打ちされた管理ロジックの確立と人材育成が急務である。
3. 日本移植学会では、2017年に短期・長期成績に影響の強い抗体関連拒絶克服のためにプロジェクトを立ち上げ、その一部は2017年にAMED江川班「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」（2017-2019）に採択され、新規治療薬適応拡大のための臨床研究、ガイドライン出版、遺伝子多型レジストリー作成と成果をあげた。
4. 日本移植学会は、保険適応拡大で培った卓越した情報収集能力を持つ全臓器・117移植施設ネットワーク（日本移植学会保険診療委員会）とAMED江川班で確立した遺伝子バンクを備えた1000例のレジストリーと遺伝子多型解析システム（日本移植学会トランスレーショナル委員会）と数々のガイドライン（参考）の編集・出版システム（日本移植学会医療標準化・検査委員会）と春・秋の学術セミナー、年次総会、国際学会との連携を担う教育システム（日本移植学会学術委員会）が整っている。

参考： 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版、成人臓器移植予防接種ガイドライン2018年版、免疫抑制薬TDM 標準化ガイドライン2018 [臓器移植編] 、免疫抑制薬TDM 標準化ガイドライン2014

目的：効率的な移植後長期管理体制の確立

研究構成

① 遺伝子多型レジストリー研究

- 臨床情報収集・解析・論文化
- 対象：レジストリー1000症例
- 移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン作成

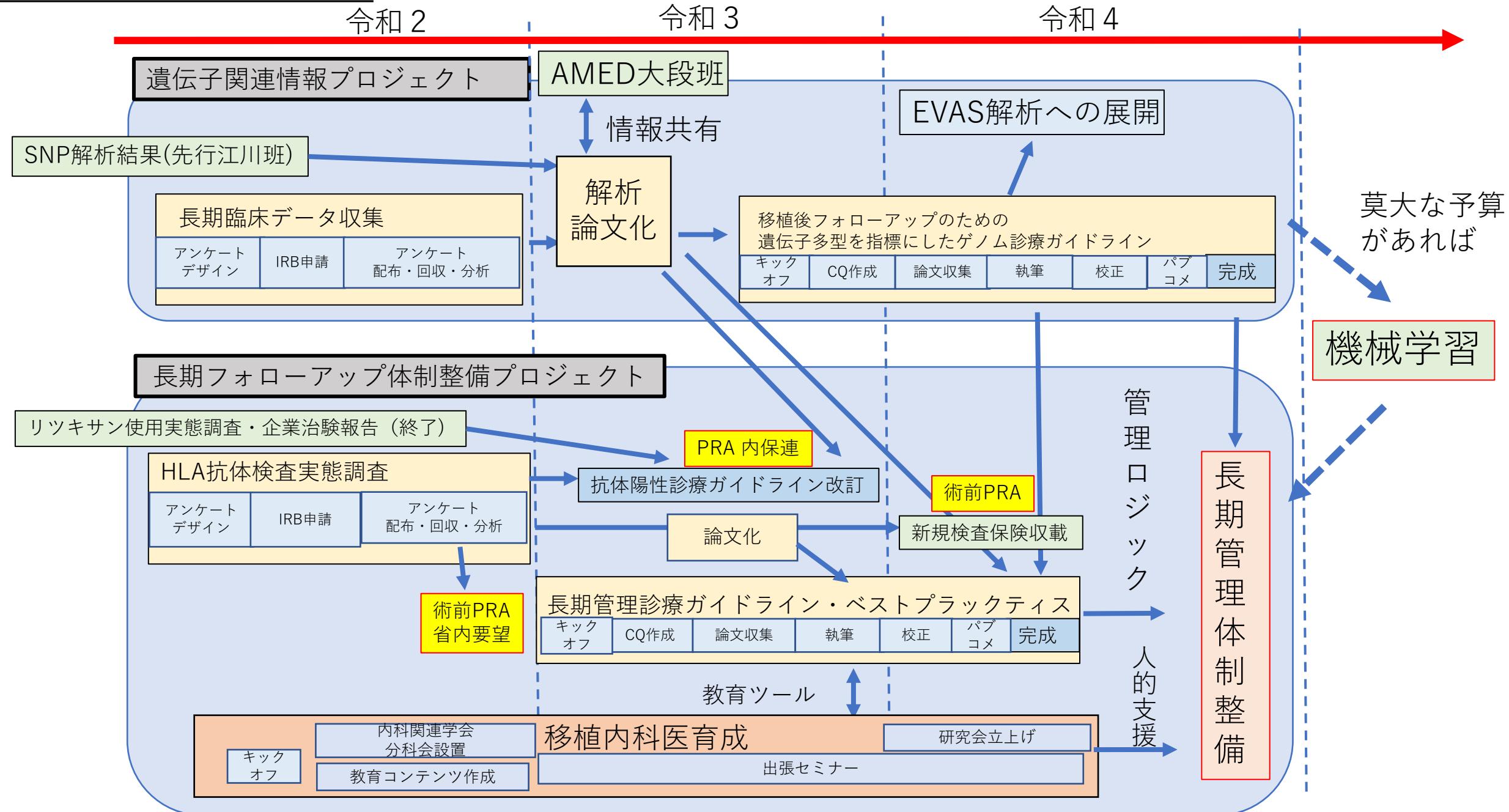
② 抗体関連検査実態調査

- 実態調査・論文化
- 対象：日本移植学会登録177施設
- 「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版」改訂
- 新規抗体検査保険収載（令和4年改定）

③ 長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス作成

④ 移植内科医育成

概要図・ロードマップ



研究チームの氏名と役割

統括江川裕人

EPクルーズ(株)

AMED

日本移植学会 トランスレーショナル委員会

遺伝子多型レジストリー研究

- 大段秀樹 (リーダー・SNP解析・検体管理)
- 中川健 (臨床情報収集)
- 手良向聰 (解析)
- 佐藤滋 (ガイドライン編集)
- 笠原群生 (小児情報)

日本移植学会 医療標準化・検査委員会

長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス

- 佐藤滋 (リーダー・編集)
- 布田伸一 (内科医代表)
- 笠原群生 (小児キャリーオーバー)
- 小野稔 (文献収集)

日本移植学会 保険診療委員会

抗体関連検査実態調査

- 中川健 (リーダー・実態調査・保険収載)
- 湯沢賢治 (組織適合性検査情報管理)
- 手良向聰 (解析)
- 佐藤滋 (ガイドライン改定)

日本移植学会 医療標準化・検査委員会

臓器担当研究協力者

- 木下修・福嶋教偉(心), 芳川豊史(肺), 阪本靖介(肝小児),
- 伊藤孝・長谷川潔(肝成人),
- 伊藤泰平(膵), 上野豪久(小腸), 篠田和伸(腎)

日本移植学会 学術委員会

移植内科医育成

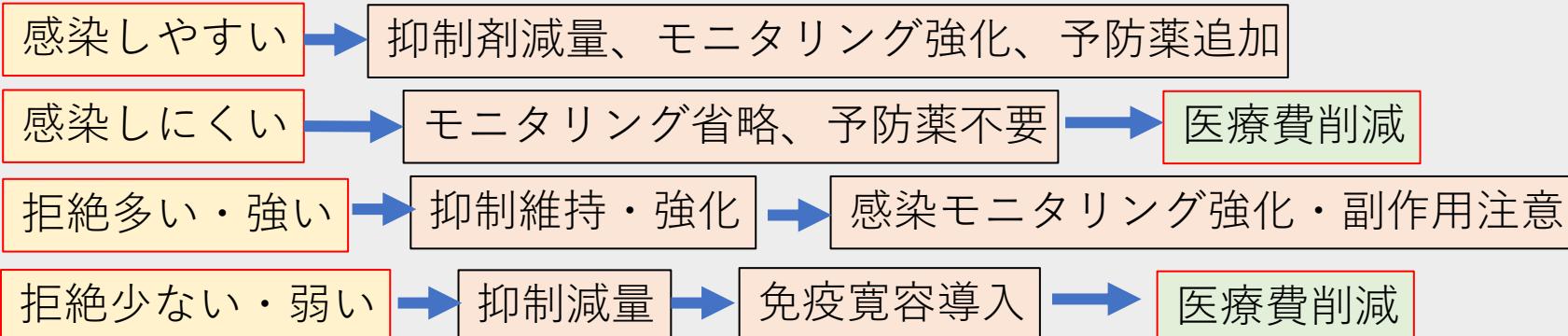
- 布田伸一 (リーダー)
- 小野稔 (教育活動)
- 佐藤滋 (テキスト編集)
- 笠原群生 (小児キャリーオーバー)
- 藏満薰 (分科会設置)

研究協力者：酒井謙(腎)、高原史郎(腎)、海上耕平(腎)、吉川美喜子(腎)、佐藤琢磨(心臓)、服部英敏(心臓)、平間崇(肺)、小木曾智美(肝)

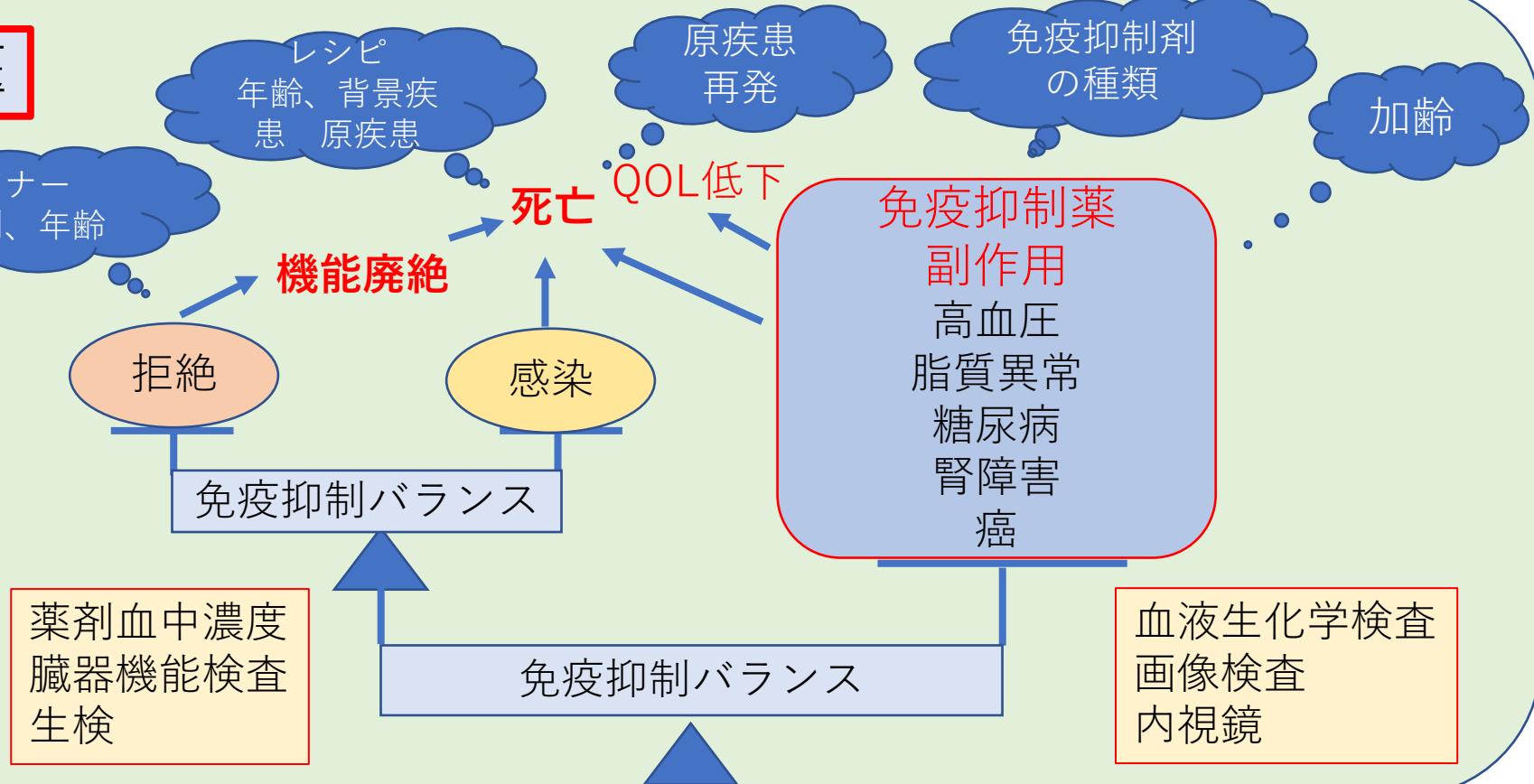
SNP情報は長期管理において経験値にもとづくロジックを進化させる

8

SNP情報



熟練移植外科医



人工知能

&

移植内科医



遺伝子多型について わかっていること と 本研究であること

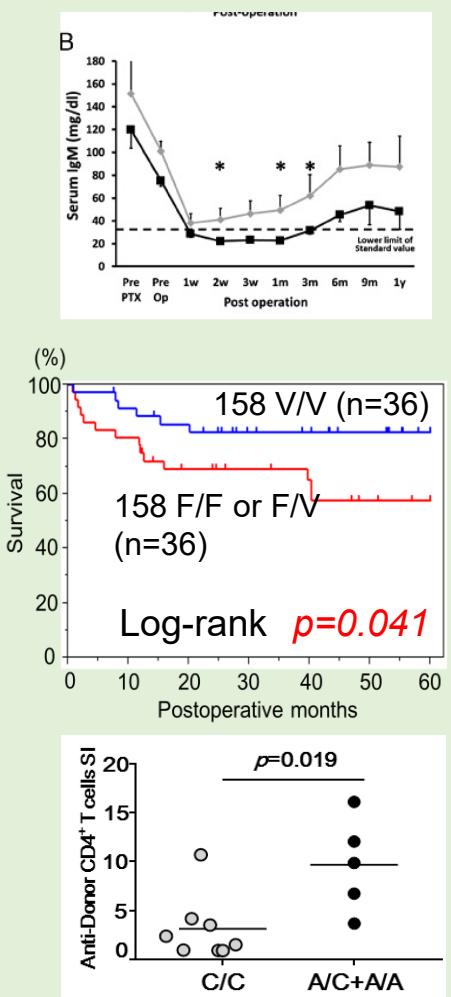
わかっていること

広島大学

Fc γ R IIa[131HH]
リツキサン後
B細胞抑制が
早く低下
長期間低下

Fc γ R IIIa F-carrier
血流感染の
危険因子

FOXP3 A carrier
細胞性拒絶と
抗体関連性拒絶の
危険因子



本研究

臨床情報収集

ドナー (年齢, 性別, 身長, 体重, 続柄, 死因など)
レシピ背景 (年齢, 性別, 身長, 体重, 適応疾患, 手術関連情報, 免疫抑制など)
レシピ術後経過 (拒絶, 感染, 心血管病変, 代謝疾患, 他臓器障害, 悪性疾患, 生死など)

AMED 抗体研究江川班
(2019年度終了)
6施設・5臓器
1000例レジストリー

統計モデル解析

ゲノム診療ガイドライン

抗体関連拒絶研究

長期管理診療ガイドライン

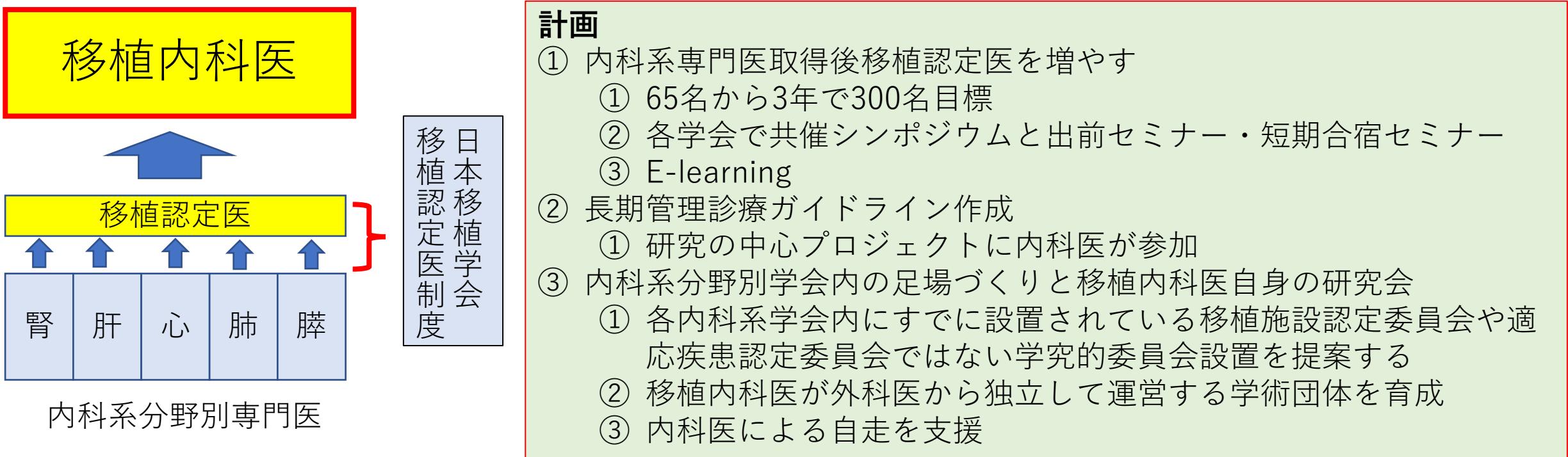
AMED 大段班 個別前向き研究
T細胞・B細胞・自然免疫関連SNP
PD-1, IL-10, TGFBR2, CTLA4,
IL12B, NFATC2, STAT4, CX3CR1,
CAV1, TLR4, MIF, BAFF, NLRP3,
TNF- α , KLRL1, IL-18, IRF-5

移植管理に
有用なSNP
候補を解析
に加える

遺伝子多型レジストリー
肝臓(京大, 東京女子医大, 国立成育), 肺(京大), 心臓(国立循環器), 膵臓(藤田医大), 腎(藤田医大, 広島大)

移植内科医育成：現状とビジョンと計画

- 代表者(肝移植歴30年)が現在約120名の肝移植後患者(自施設100名と全国から長期経過例)を管理している。外来は週一回、一日30名、その20名が合併症予防・治療で他科内科を複数受診する。代表者の一日外来診療時間は8時間、患者も在院時間5~7時間。
- 一人の移植内科医が全分野的に管理できれば、医療者も患者も時間も費用も節約できる。
- 日本移植学会医師会員2,650名中、移植認定医である内科医は65名にすぎない。米国は約4,000名。
- 日本で、通院中の移植後患者数は、腎14,000人、肝8,000人、心500人、肺300人、膵400人。心、肺は全国で10施設。2018年に全臓器で2,430の移植が実施された。
- 患者100人に内科医1名、心・肺・膵は1施設に1名として、250名認定医内科医と毎年25名の増員が必要。



まとめ

1. 本申請チームは役割分担が明確であり、これまでに学術集団として、情報収集・解析・成果物作成、提言作成、人材育成の実績がある。
2. 先行研究で構築した遺伝子多型レジストリーは、肝臓(京大、東京女子医大、国立成育)、肺(京大)、心臓(国立循環器)、膵臓(藤田医大)、腎(藤田医大、広島大)の症例から構成され、遺伝子多型の解析が終了している。今後、統一された様式での情報収集と一括解析により臓器特異性や地域性や原疾患への対応が可能になると期待される。
3. 世界の中でトップクラスの移植成績を維持している日本のチーム医療は、コンダクターとしての熟練移植外科医と合併症を担当する分野別専門内科医たちとから構成されるが、移植数が増加する一方で、外科医そのものの供給が厳しくなる近い将来にかならず破綻する。最適な移植後のフォローアップ体制を確立するためには、熟練移植外科医の長期管理ロジックを可視化しデータ化しガイドラインにおとしこみ機械学習につなぐとともにそれを駆使し包括的に移植患者を管理することができる移植内科医とその学術団体を育成することが重要である。
4. 臨床情報収集と抗体関連検査実態調査にデーターマネジメント費用を計上した。収集情報立案、解析、執筆は研究者が担当するため会議費、消耗品費、旅費が必要であり、移植内科医育成に関しても教育・啓発活動に若干の会議費、消耗品費、旅費が必要であるので計上した。

進捗状況

① 遺伝子多型レジストリー研究

① 臨床情報収集 (江川) 資料 2、3、4、

② 抗体関連検査実態調査

① 実態調査 (湯沢) 資料 5

③ 移植内科医育成

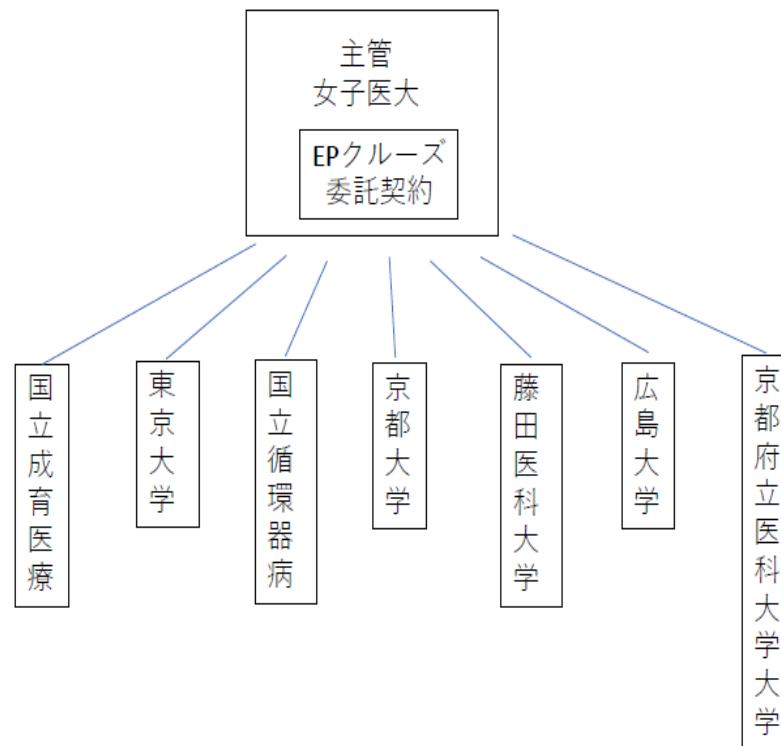
① コアチーム作りとアンケート調査 (布田) 資料 6

④ AMED大段班紹介

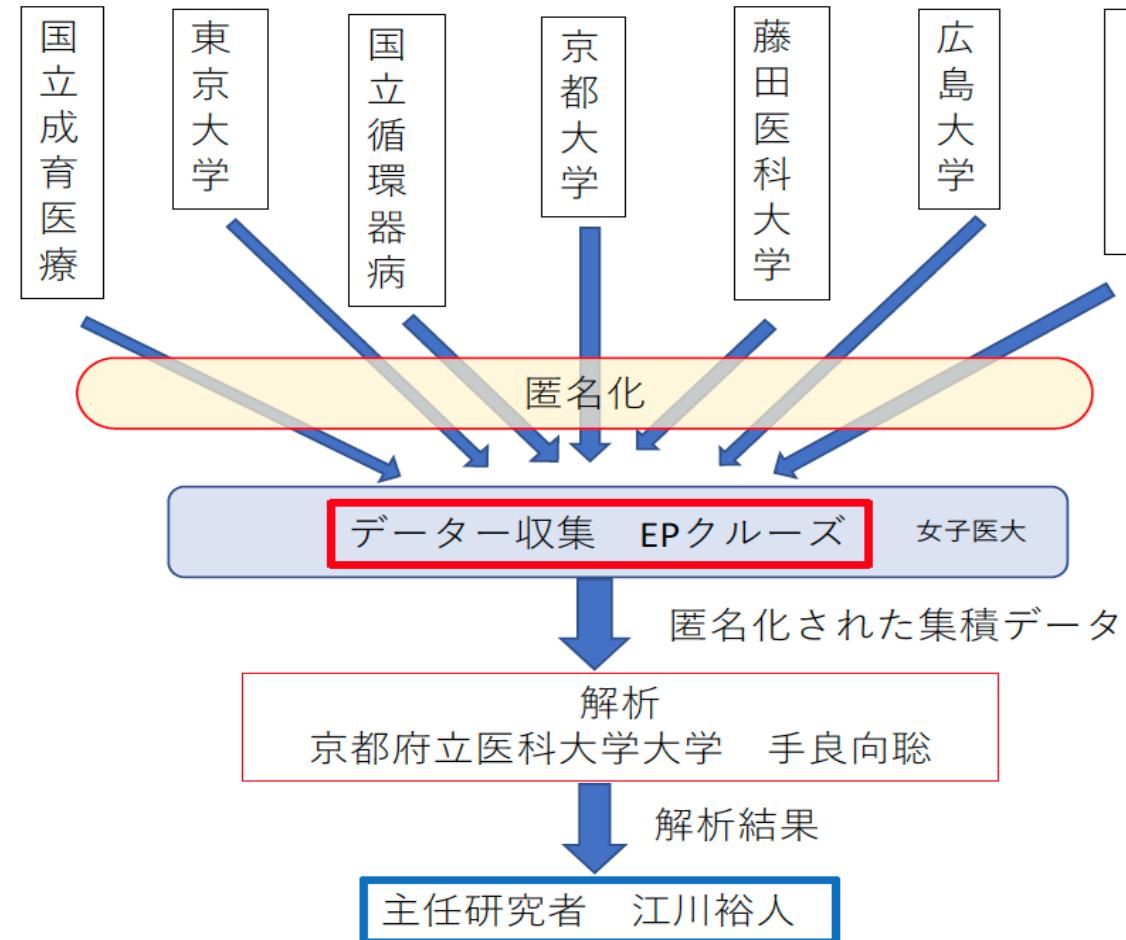
臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発

臓器移植後長期経過例における臓器横断的長期予後調査研究

研究体制



データーの流れ



研究方法

(1) 研究の種類・デザイン

多施設共同後ろ向き観察研究

(2) 研究・調査項目

以下の項目について、研究対象者の診療録から情報を入手し利用する。

- ①ドナー背景（年齢、性別、血液型、身長、体重、ウイルス感染既往、HLA、喫煙歴等）
- ②レシピエント背景（年齢、性別、血液型、身長、体重、原疾患、合併症、ウイルス感染既往等）
- ③臓器ごとの術前コンディション（肝臓：生化学検査、門脈圧亢進症、肝不全グレード、心臓：補助人工心臓装置、心エコー検査結果等）
- ④免疫抑制療法（種類、量等）
- ⑤手術関連情報（出血量、手術時間、術式、輸血量等）
- ⑥外科的合併症（出血、血栓、再開服、再開胸、primary dysfunction等）
- ⑦内科的合併症（拒絶：種類、治療、顎末、感染：種類、部位、治療、顎末等、心血管合併症、耐糖能異常、高脂血症、肝機能障害、消化管障害、中枢神経障害、末梢神経障害、内分泌障害等）
- ⑧定期チェック項目（臓器ごと）
- ⑨小児症例では成長
- ⑩最終観察（生死、生存期間、移植臓器生着、生着期間、再移植有無）

データー収集作業については、EPクルーズ株式会社へ業務が委託され、EPクルーズ株式会社は本研究実施に関する助言、調査の計画策定、調査票様式の作成、調査票回収と調査票内容の照会、再調査の実施、進捗管理、調査データの集計、調査報告書の作成を担当する。

進捗状況

① 遺伝子多型レジストリー研究

① 臨床情報収集 (江川) 資料 2、3、4、

② 抗体関連検査実態調査

① 実態調査 (湯沢) 資料 5 目的について

③ 移植内科医育成

① コアチーム作りとアンケート調査 (布田) 資料 6

④ AMED大段班紹介

臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発

抗体測定実態調査の目的

術前PRAが32年改定で収載されなかった。AMR治療法と検査法の歩調を合わせた保険収載を目指す。C1q, サブクラスとPRA

どこまで細かい調査をするか?
個々の症例調査が必要か?

保険収載後2年か経ったこともあり、本研究で抗体測定実数、施設の実施率、測定症例における測定頻度、陽性率、治療内容、治療成績などの実態調査を行い、合わせて、次世代抗体検査（補体活性、IgG サブクラス解析）や新規治療薬に関する現場の要望を収集する。これらの成果をそれぞれ論文化し、欧米の新規報告とともにエビデンスに織り込み「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018」改訂作業（同医療標準化委員会）を行う。

2021年の作業

進捗状況

① 遺伝子多型レジストリー研究

① 臨床情報収集 (江川) 資料 2、3、4、

② 抗体関連検査実態調査

① 実態調査 (湯沢) 資料 5

③ 移植内科医育成

① コアチーム作りとアンケート調査 (布田) 資料 6

④ AMED大段班紹介

臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発

進捗状況

① 遺伝子多型レジストリー研究

① 臨床情報収集 (江川) 資料 2、3、4、

② 抗体関連検査実態調査

① 実態調査 (湯沢) 資料 5

③ 移植内科医育成

① コアチーム作りとアンケート調査 (布田) 資料 6

④ AMED大段班紹介

臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発

課題

- 情報収集スケジュール
 - EPCさんも混み合ってきている
 - 抗体検査実態調査
- 心臓症例補完
- コロナ禍で TP育成活動をどうするか？
- かなり参加施設に倫理委員会で負担をかける
審査費用の出し方は？ 分担施設でない場合