

AMED江川班
令和3年度第1回班会議
2021年10月18日

日本医療研究開発機構
令和2年度 移植医療技術開発研究事業

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

課題評価番号 03a-002
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

はじめに

目的と研究構成

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

今後の10年 科学・医療技術領域 移植学会の取り組み

- 移植手術手技 ほぼ完成
- 細胞性拒絶 ほぼ克服
- 抗体関連拒絶
 - 検査法のキット化と保険収載
(待機中スクリーニングが未)
 - 治療候補薬がほぼ出揃った
(保険収載に向けて始動)
- 遺伝子多型研究の臨床導入
- 免疫寛容の導入

若手育成と手技の伝承

免疫抑制薬副作用軽減のため
遺伝子多型に基づく個別化
& 熟練医の経験則の標準化

PRA保険収載
C1q,MFI,IgGサブクラスの臨床的
意義解明・検査保険収載

AMR個別化レジメン構築
組み合わせと使用時期の最適化

Treg移入療法の医師主導型治験
薬事経由のアプローチ

人材育成委員会

将来計画委員会

AMED 大段班

AMED 江川班

トランスレーショナル
リサーチ委員会

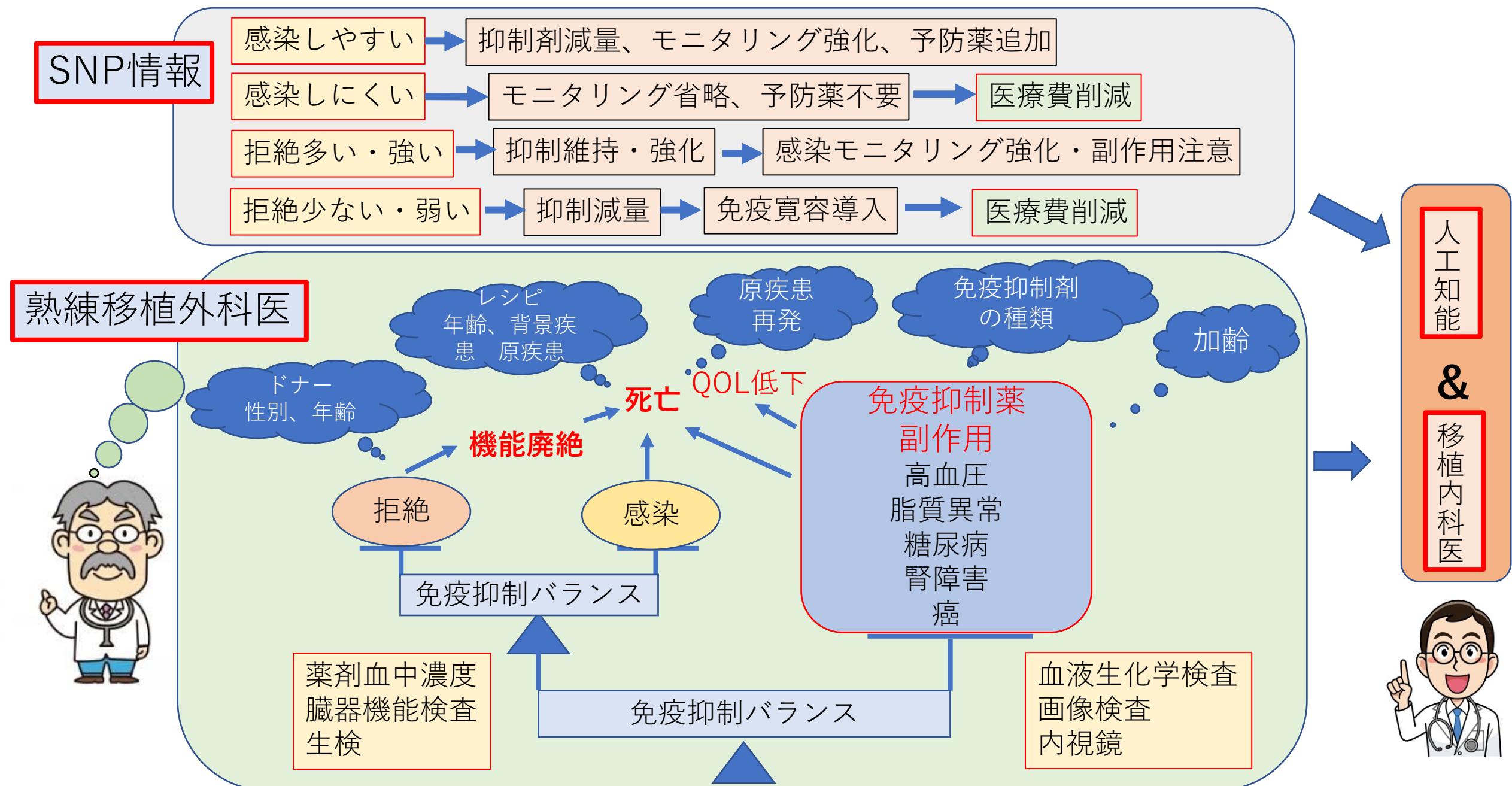
保険診療委員会

トランスレーショナル
リサーチ委員会

AMED 内田班

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

5



申請時 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

- 湯沢賢治 (リーダー)
- 中川健 (保険対応)
- 手良向聰 (解析)
- 佐藤滋 (ガイドライン改定)

臓器担当研究協力者

- 木下修・福嶋教偉(心), 芳川豊史・伊達洋至(肺), 阪本靖介(肝小児), 伊藤孝司・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

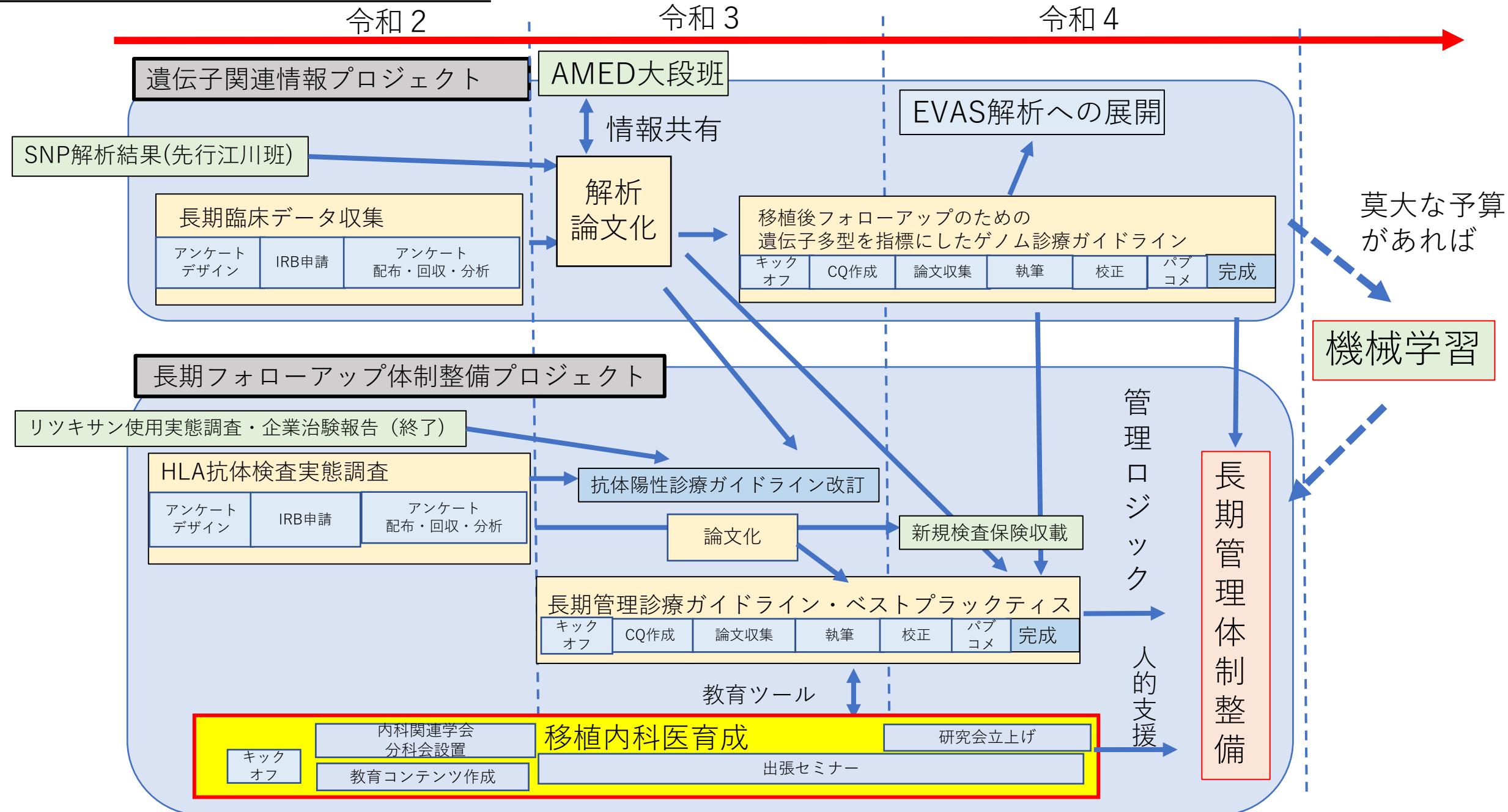
移植内科医育成

- 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)
- 蔵満薰 (分科会設置)

日本移植学会 医療標準化・検査委員会

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)

概要図・応募時ロードマップ



研究の継承

2017年度 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(移植医療技術開発研究分野)

研究開発課題名
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

研究代表者 江川裕人

概要

I. 研究目的

- ・臓器移植抗体関連拒絶克服

II. 研究計画

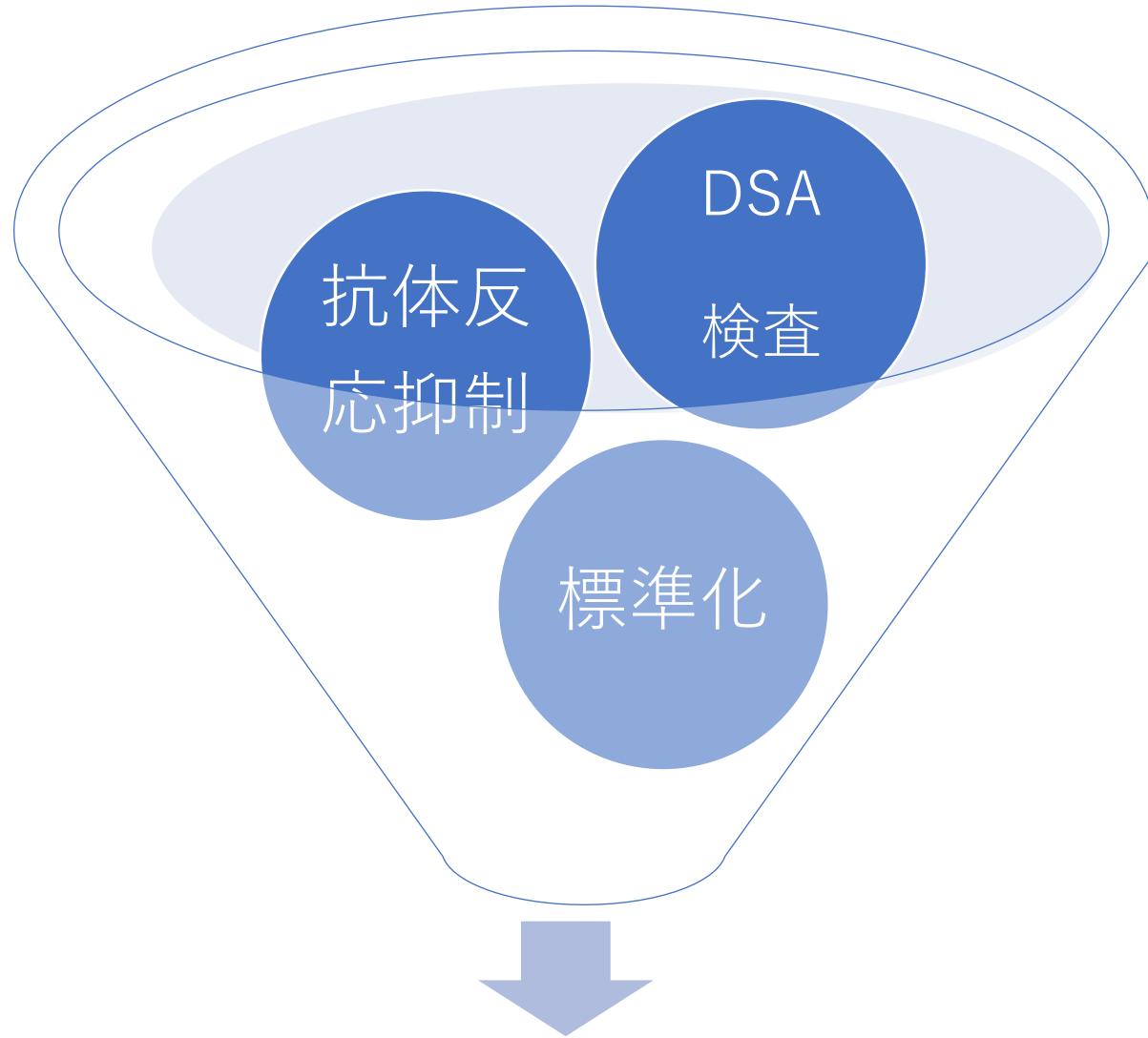
1. リツキサン臨床研究

- ・脱感作治療
- ・術後抗体関連拒絶治療

2. 遺伝子多型研究 広島大学で遺伝子多型解析

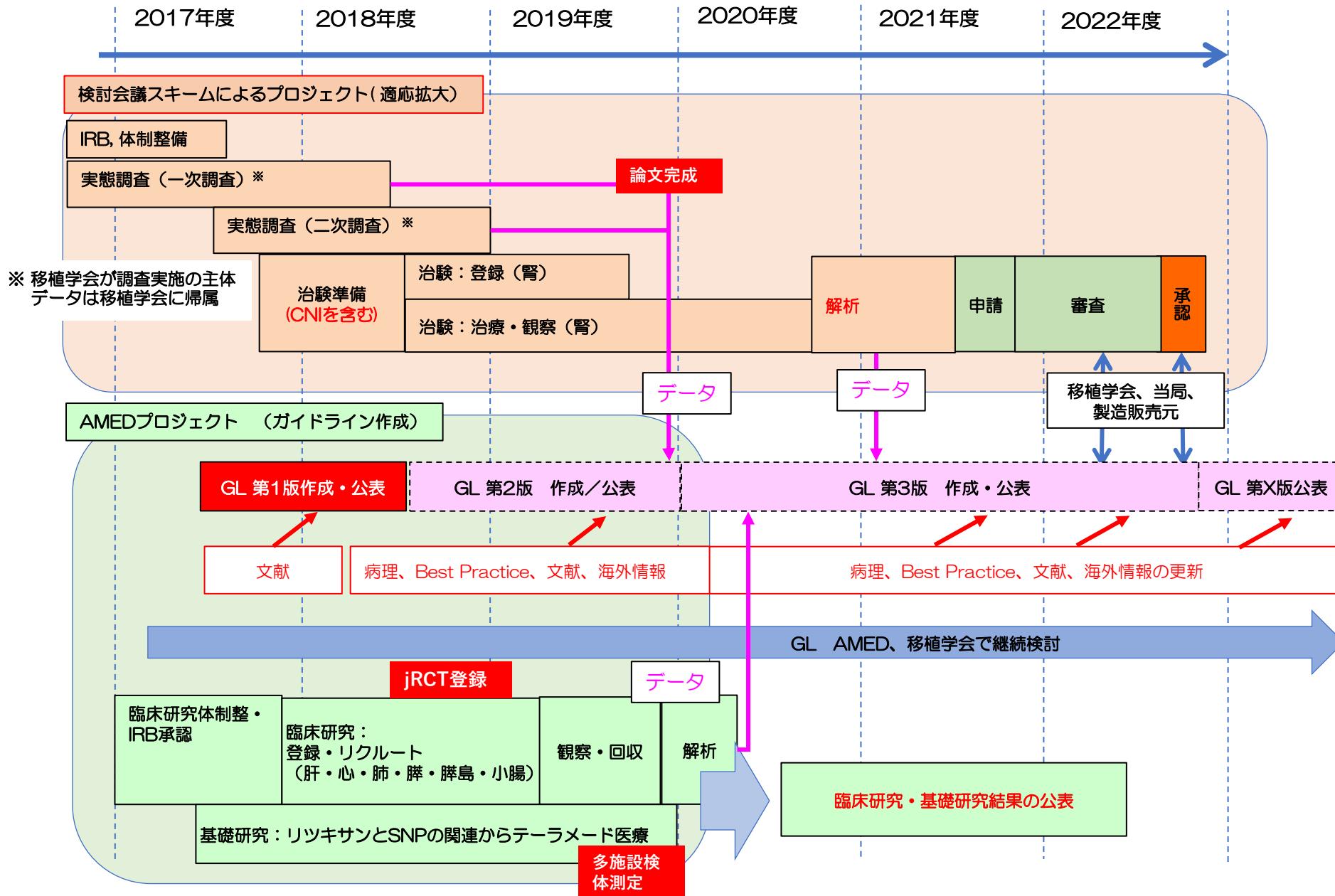
3. ガイドライン作成 (Minds診療ガイドラインマニュアル 準拠)

プロジェクト コンセプト

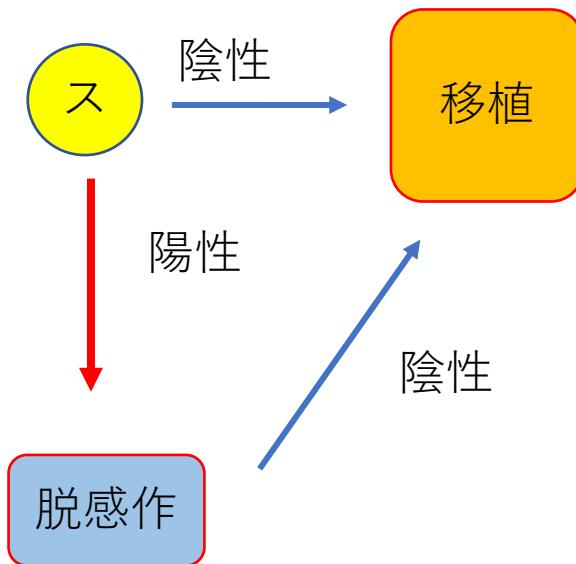


安心安全な医療かつ成績向上

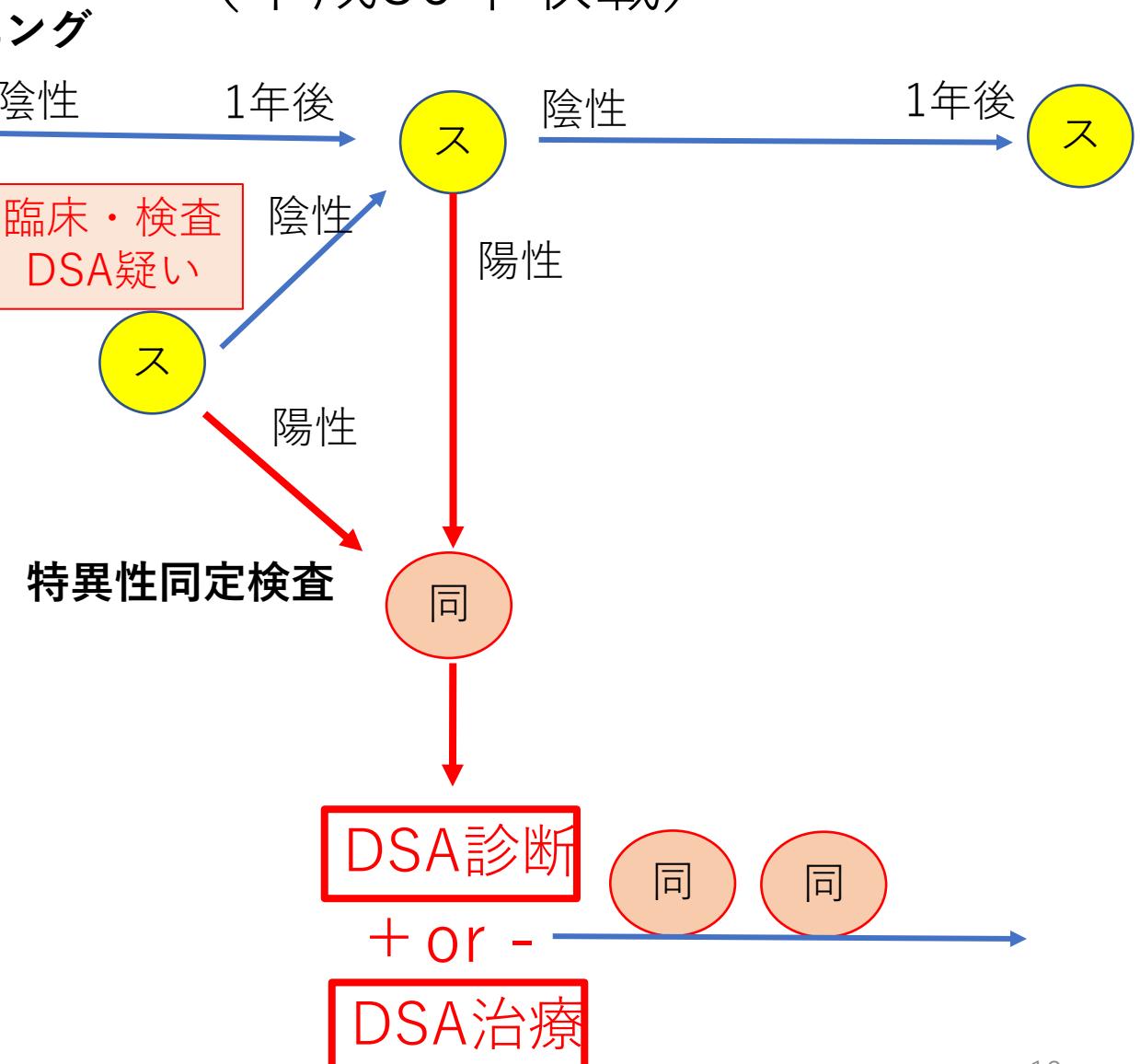
リツキサン抗体陽性症例適応拡大マイルストーン



臓器移植前DSA測定 (平成32年収載)



臓器移植後DSA測定 (平成30年収載)



次に何が必要か？

- 組織適合性検査 今後の戦略
- 術前脱感作・AMR 治療治療薬保適応拡大
リツキサンの次

実態調査：湯沢先生担当
保険対応：中川先生担当

提案番号(6桁)	申請技術名	申請学会名
206201	抗HLA抗体検査（スクリーニング・同定）	日本移植学会

【技術の概要】臓器移植待機中患者に対する抗HLA抗体(スクリーニング検査・抗体特異性同定検査)検査。

【対象疾患】 肺移植、心移植、肝移植、膵移植、膵島移植、小腸移植、腎移植を待機している臓器不全患者

【現行検査との比較・現行検査における問題点】

臓器移植レシピエントの拒絶反応リスク分類



- 拒絶反応リスク低い、安全
- 拒絶反応発症リスク高いが、術前強化免疫
抑制療法で移植可能(全体の約10%)
- 早期に移植臓器機能喪失のリスクが高い
術前脱感作療法により一部は移植可能(約5%)

臓器移植待機期間が長期化するとHLA抗体を獲得するリスクが上がる

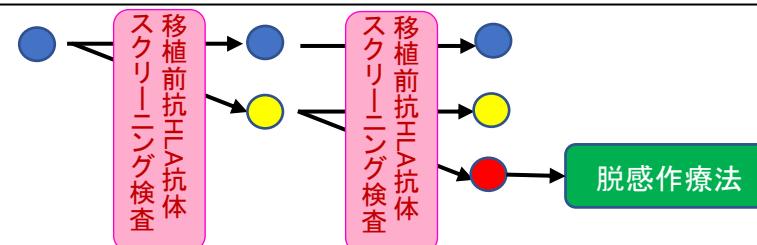
臓器移植待機中に輸血などを受けると複数のHLA抗原に感作され
HLA抗体を獲得していくとハイリスク患者になる可能性がある。
また2回目以降の臓器移植や妊娠なども感作の原因となる。
待機期間が長期になつたり、待機中の状態が悪いとリスクが高くなる。



現在の問題点について

★ ● ● 現行の運用ではHLA抗体スクリーニング検査は移植が成立すればという条件
つきのため、待機期間中のHLA抗体獲得のリスク判定ができない。

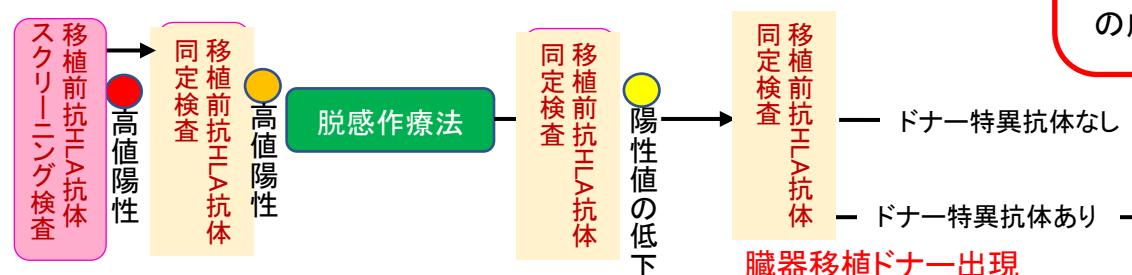
臓器移植長期待機患者には年1度程度抗HLA抗体スクリーニング検査によるモニタリングが必要である



脱感作療法

- ①高用量ガンマグロブリン療法(IVIG): ②リツキシマブ: 抗ドナー抗体陽性腎移植
2019年12月より使用可能。における治験が終了
- ③血漿交換: リツキシマブ治験で同時に評価

臓器移植ハイリスクとなった患者には脱感作療法を行って移植を行う



待機期間中にHLA抗体スクリーニングを行うと適切なリスク分類ができるようになり、ハイリスクの患者には脱感作療法を行いよりリスクを下げて臓器移植を行うことができ、臓器生着率の向上につながる。臓器不全患者の生命予後の改善や特に腎不全に対しては移植の成功は、透析療法継続に比べて医療経済的にもメリットがある。

【診療報酬上の取り扱い】

- スクリーニング検査(1,000点)
- 同定検査(5,000点)

移植後抗体関連型拒絶反応治療における血漿交換療法の適応拡大について

【技術の概要】 臓器移植後(全臓器)の抗体関連型拒絶反応の治療における血漿交換

【臓器移植における抗ドナー抗体(HLA抗体、血液型抗体など)による抗体関連型拒絶反応のイメージ】



【抗体関連型拒絶反応の治療戦略】

抗ドナー抗体产生Bリンパ球の制御

+

循環している抗ドナー抗体の除去

リツキシマブ、ステロイドパルス療法
サイモグロブリンなどによるBリンパ球制御



抗ドナー抗体は血漿交換により除去する

血漿交換は移植後抗体関連型拒絶反応の治療としては保険収載されておらず、現在は症状詳記を提出し、場合により病院負担になっているため、令和4年度の診療報酬改定での見直しを提案する。

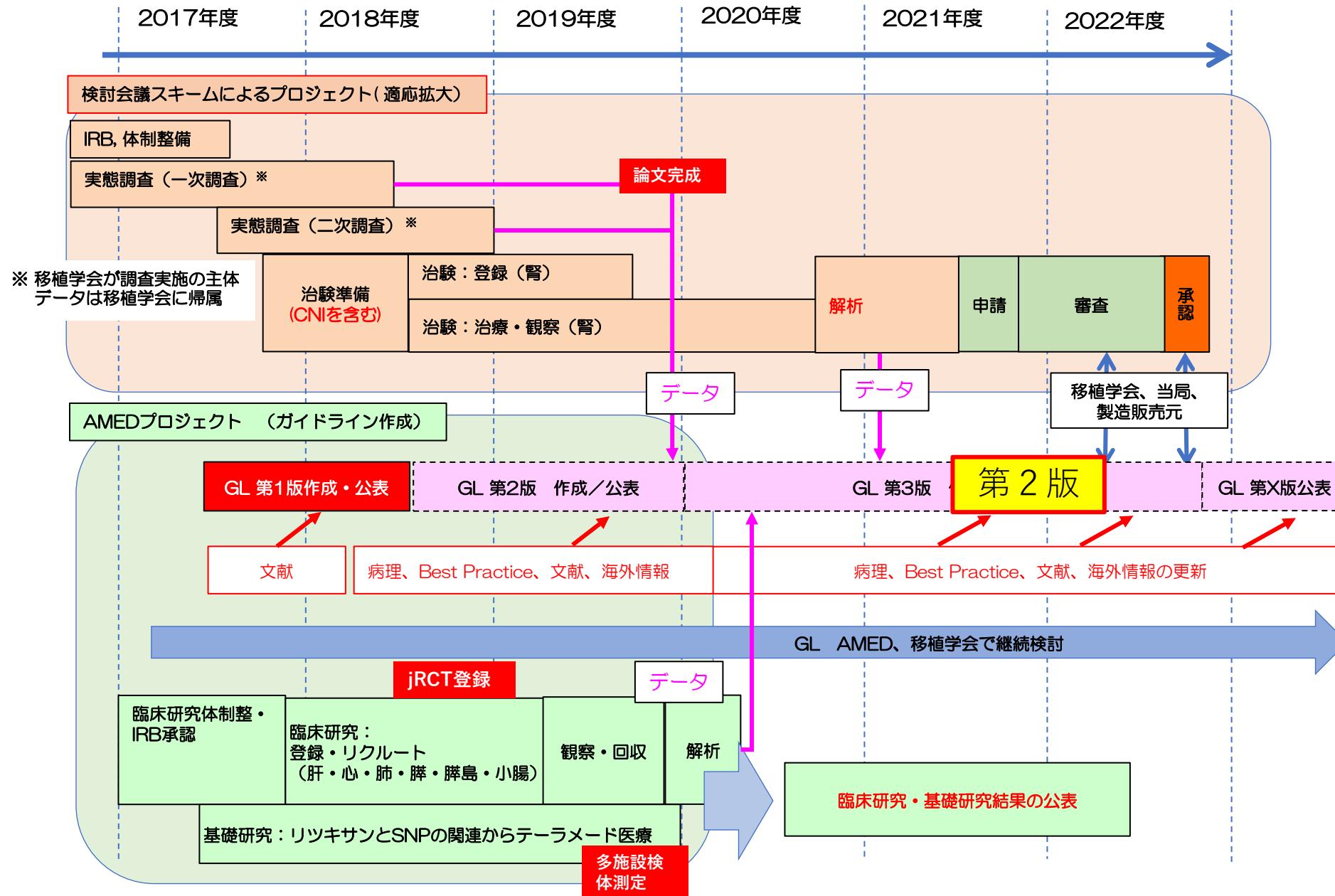
「臓器移植抗体陽性 診療ガイドライン2018年版」

2018年10月出版



第二版作成：
佐藤先生担当

リツキサン抗体陽性症例適応拡大マイルストーン



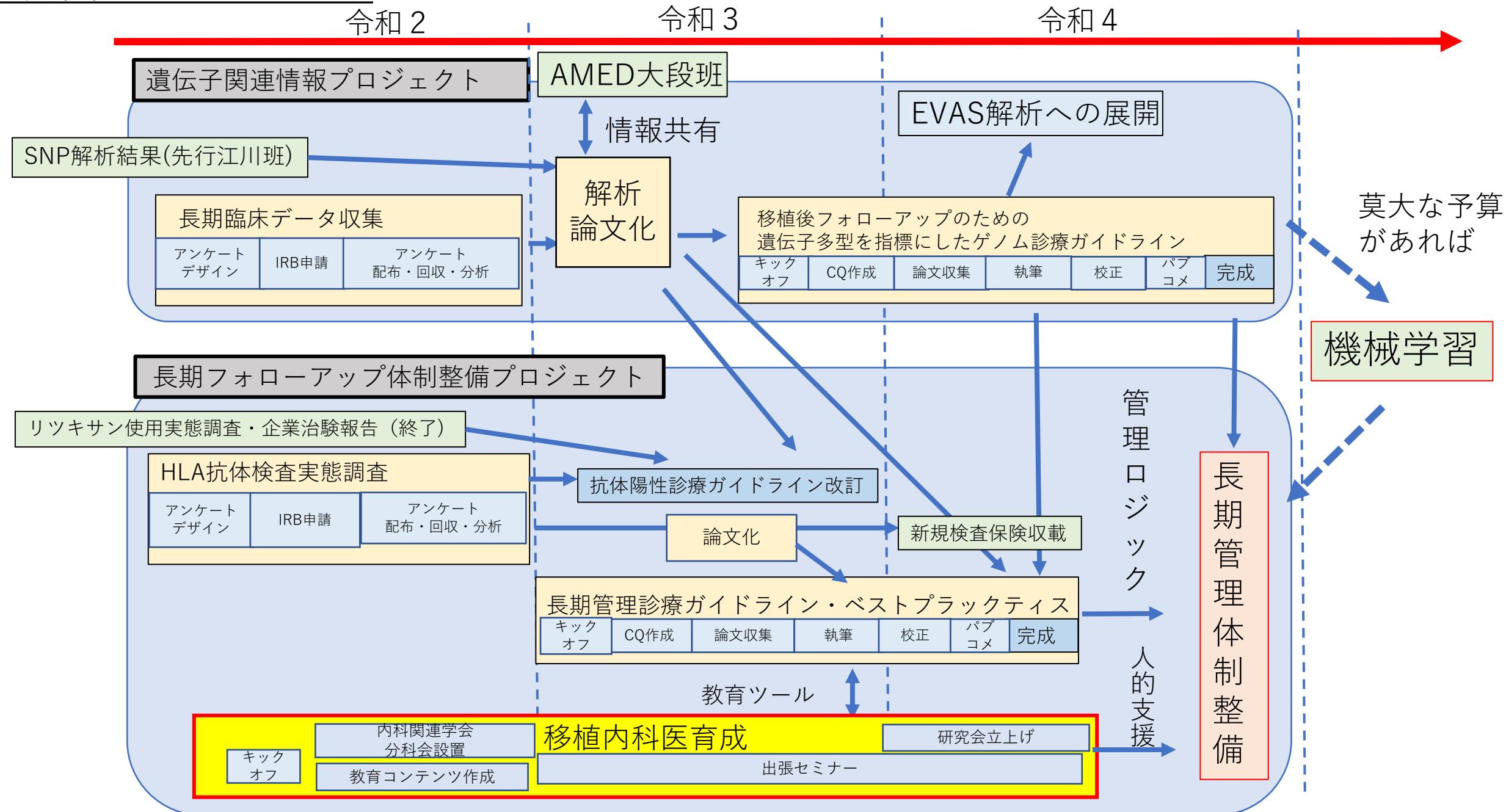
リツキサン事業のエビデンス

事業	対象臓器	著者	投稿先	書誌情報	進捗状況
企業治験	腎臓(脱感作)	中川先生	未定	未定	投稿前
	腎臓 (AMR治療)	中川先生	未定	未定	投稿前
AMED 臨床研究	腎臓以外 (脱感作)	江川先生	移植	未定	投稿前
	腎臓以外 (AMR治療)				
実態調査 (一次)	全臓器(DSA脱感作)	中川先生	学会誌「移植」	移植. 2020; 55(1): 39-50.	掲載済み
	全臓器(AMR治療)	中川先生	学会誌「移植」	移植. 2020; 55(1): 51-59.	掲載済み
実態調査 (二次)	肝臓 (DSA脱感作)	赤松先生	Transplantation Direct	Transplant Direct. 2021; 7(8): e729.	掲載済み
	肝臓 (AMR治療)	阪本先生	Hepatology Research	Hepatol Res. 2021 Apr 5. doi: 10.1111/hepr.13643. Online ahead of print.	掲載済み
	脾臓 (AMR治療)	伊藤先生	学会誌「移植」	移植. 2021; 56(1): 35-42.	掲載済み
	肺 (AMR治療)	芳川先生	学会誌「移植」	移植. 2021; 56(1): 35-42.	掲載済み
	心臓 (AMR治療)	繩田先生	学会誌「移植」	移植. 2021; 56(1): 35-42.	掲載済み
	小腸 (DSA脱感作、 AMR治療)	上野先生	学会誌「移植」	(2021年56巻2号へ掲載予定)	査読対応中

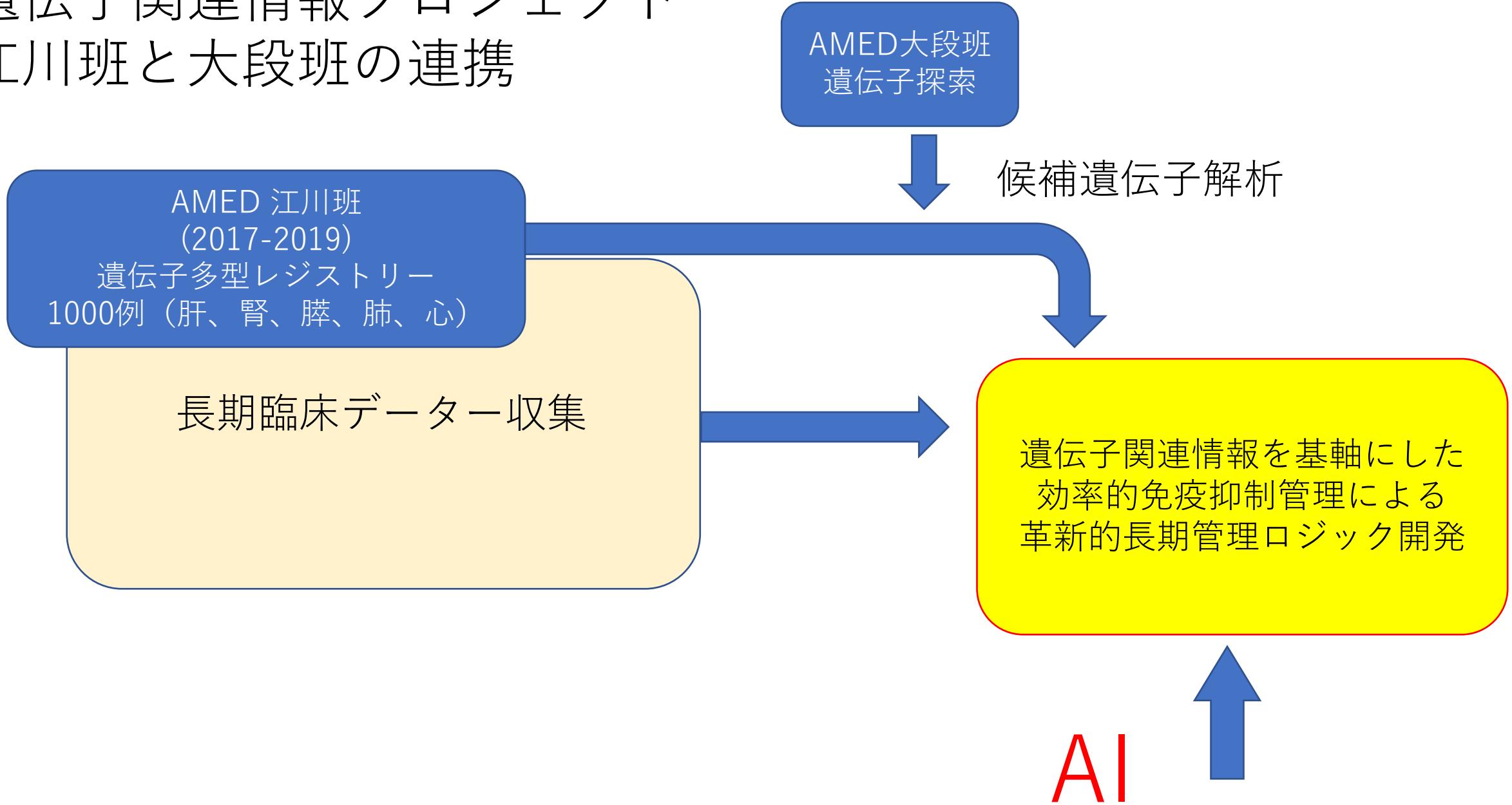
2017年AMED江川班 遺伝子多型研究

- 広島大学で遺伝子多型解析
- 多施設検体測定（急性期関連）
 - 腎臓を400例、肝臓300例、心臓100例、肺100例、膵100例
 - ①イムノグロブリンFc部が結合する受容体のFc γ R遺伝子
 - ②マクロファージの細胞内タンパク質（HMGB1）
 - ③Fox3遺伝子
- 遺伝子多型レジストリー構築（1350例予定）
- 長期合併症関連遺伝子探索

概要図・ロードマップ



遺伝子関連情報プロジェクト 江川班と大段班の連携



移植内科医育成

なぜ移植内科医がもとめられるか？

- 外科医減少
- 医学の進歩で移植で救命できる臓器不全の患者が増加
- 臓器提供数の増加
- 移植後患者増加 ⇒ 長期生存症例増加



- 外科医を手術に集中させる
- 内科医が長期管理の質を上げる
- 学術活動へ

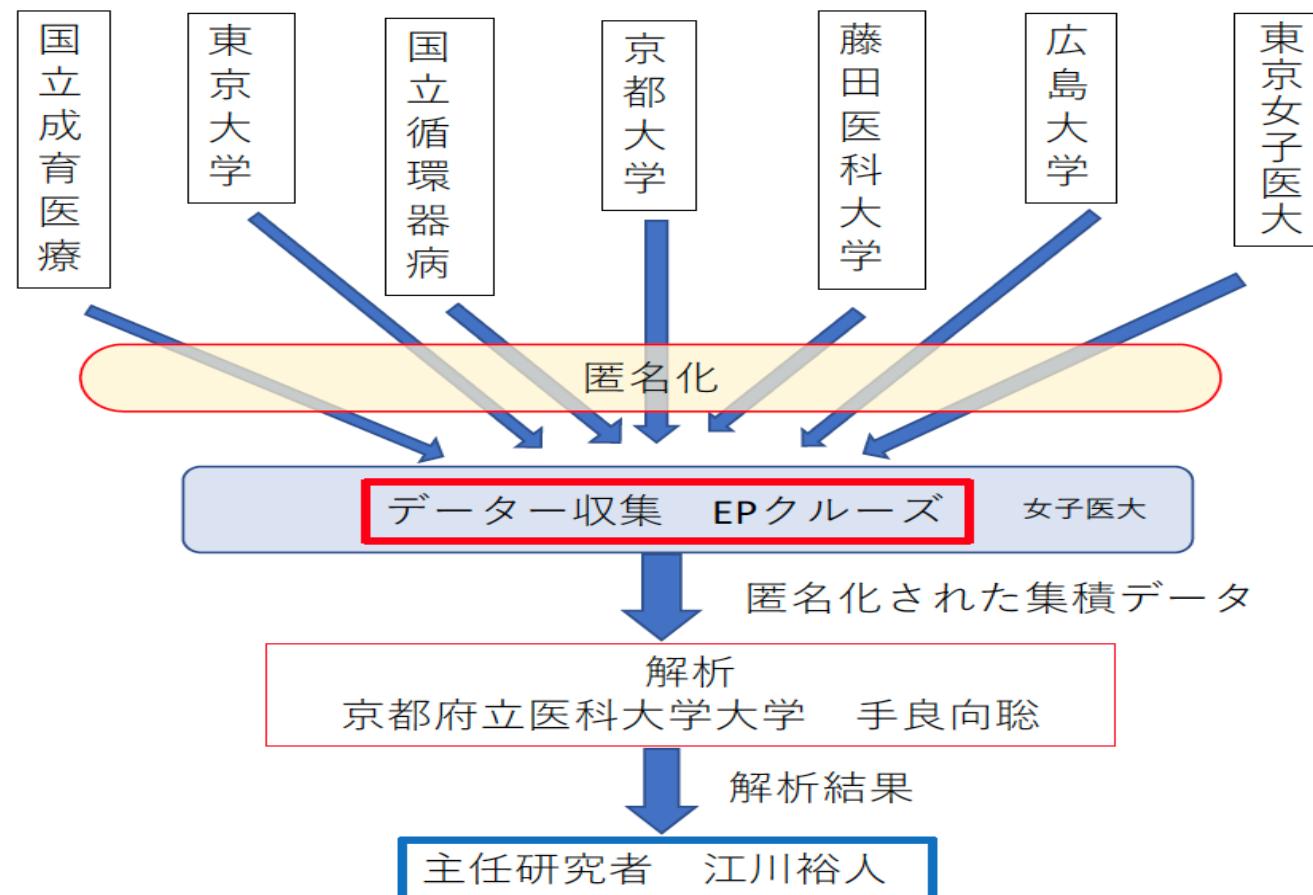
布田先生

進捗状況について

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

臨床経過情報収拾進捗状況

データーの流れ



入力フォーム回収方法

- ・送付個数：10～30程度ずつをzip等で圧縮
　　パスワード：「amedegawa」
- ・送付方法：メールに圧縮ファイルを添付。
- ・宛先 : prj-egawa-dc@eps.co.jp
(江川班研究データセンター)

参考

各参加施設様の入力予定数(検体送付数)

施設番号	施設科名	腎	肝	膵	心	肺	ご連絡数合計
001	広島大学・医学部 消化器移植外科	148	180	9			337
003	国立成育医療研究センター・臓器移植センター		331				331
004	国立循環器病研究センター 移植医療部				42		42
005	京都大学医学部附属病院 呼吸器外科					201	201
006	藤田保健衛生大学・医学部 移植・再生医学			45			45
007	東京女子医科大学病院		80		50 *		130
008	京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科		200 *				200
							合計：1286

* 2020年12月時点における、検体の追加送付予定数

分担施設・研究者追加提案と追加資金支援申請

- 京都大学
 - 肝胆膵・移植外科 波多野悦朗先生
 - 呼吸器外科 伊達洋至先生
- 藤田医科大学
 - 剣持敬先生
- 国立循環器病研究センター
 - 福島教偉先生

遺伝子多型レジストリーの臨床データ情報収集

スケジュール想定 2021年10月時点

	2021/ 10月	11月	12月	2022 年1月	2月	3月	4月	5月
倫理審査(各参加施設)	3月 済							
入力フォーム発送	4月 済							
入力フォーム回収								
データクリーニング								
データまとめ								

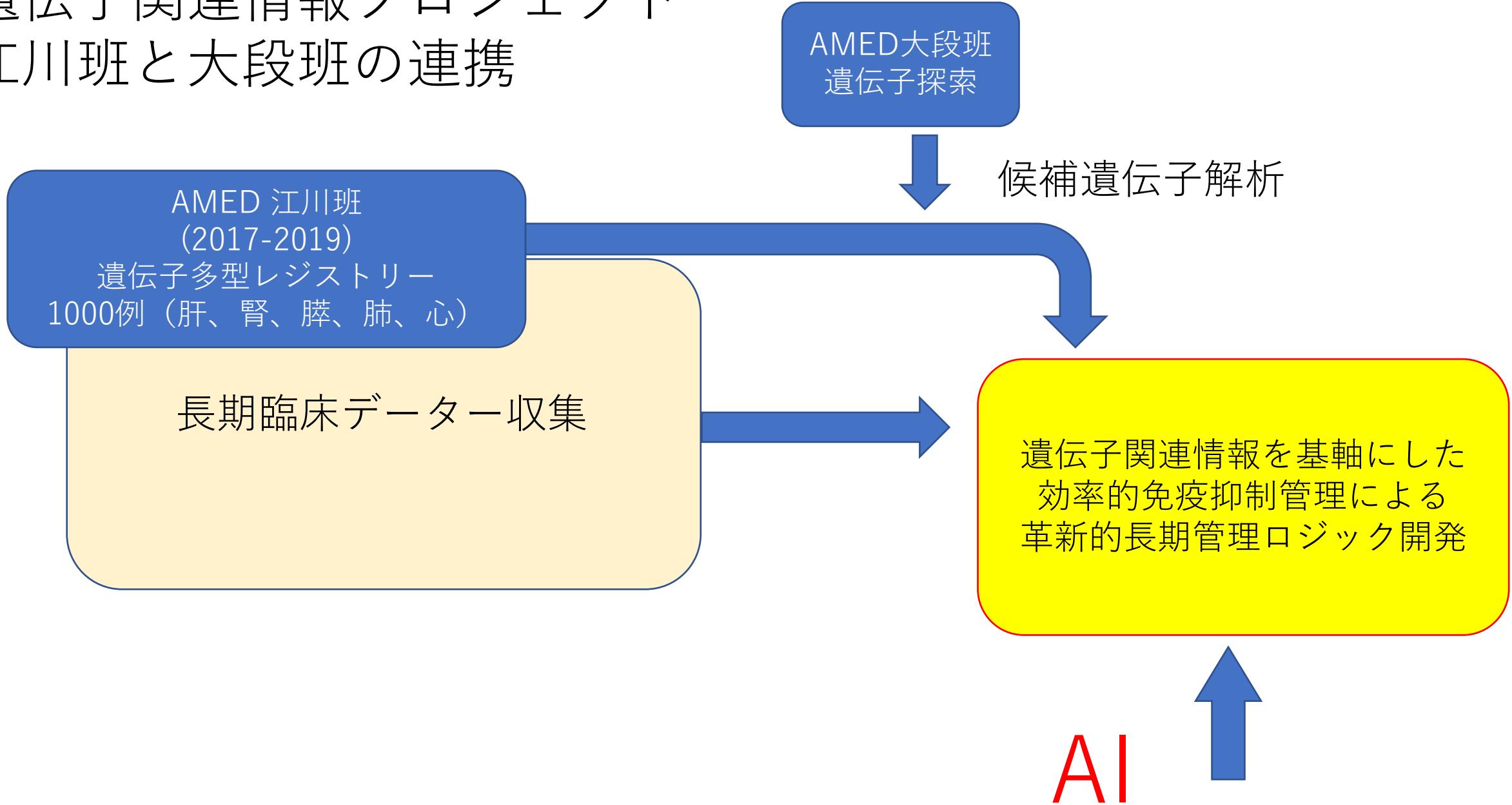
The timeline diagram illustrates the duration of each phase:

- Phase 1: November to January (blue arrow)
- Phase 2: December to February (red arrow)
- Phase 3: January to March (yellow arrow)

進捗状況について

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

遺伝子関連情報プロジェクト 江川班と大段班の連携



令和二年度日本医療研究開発機構
(移植医療技術開発研究事業)

「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」

分担報告；遺伝子多型研究について

広島大学大学院 消化器・移植外科学

大段 秀樹

長期管理に関する新しい遺伝子多型候補

- 感染
 - 拒絶
 - 免疫抑制剤関連メタボリックな有害事象
- 以上に関連した有力候補が認められる

* 班会議では、遺伝子が報告されたが、論文化されていないので非公開とします

進捗状況について

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- **抗体検査実態調査：湯沢**
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

AMED研究「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」
における「HLA抗体検査実態調査」

国立病院機構水戸医療センター
臓器移植外科

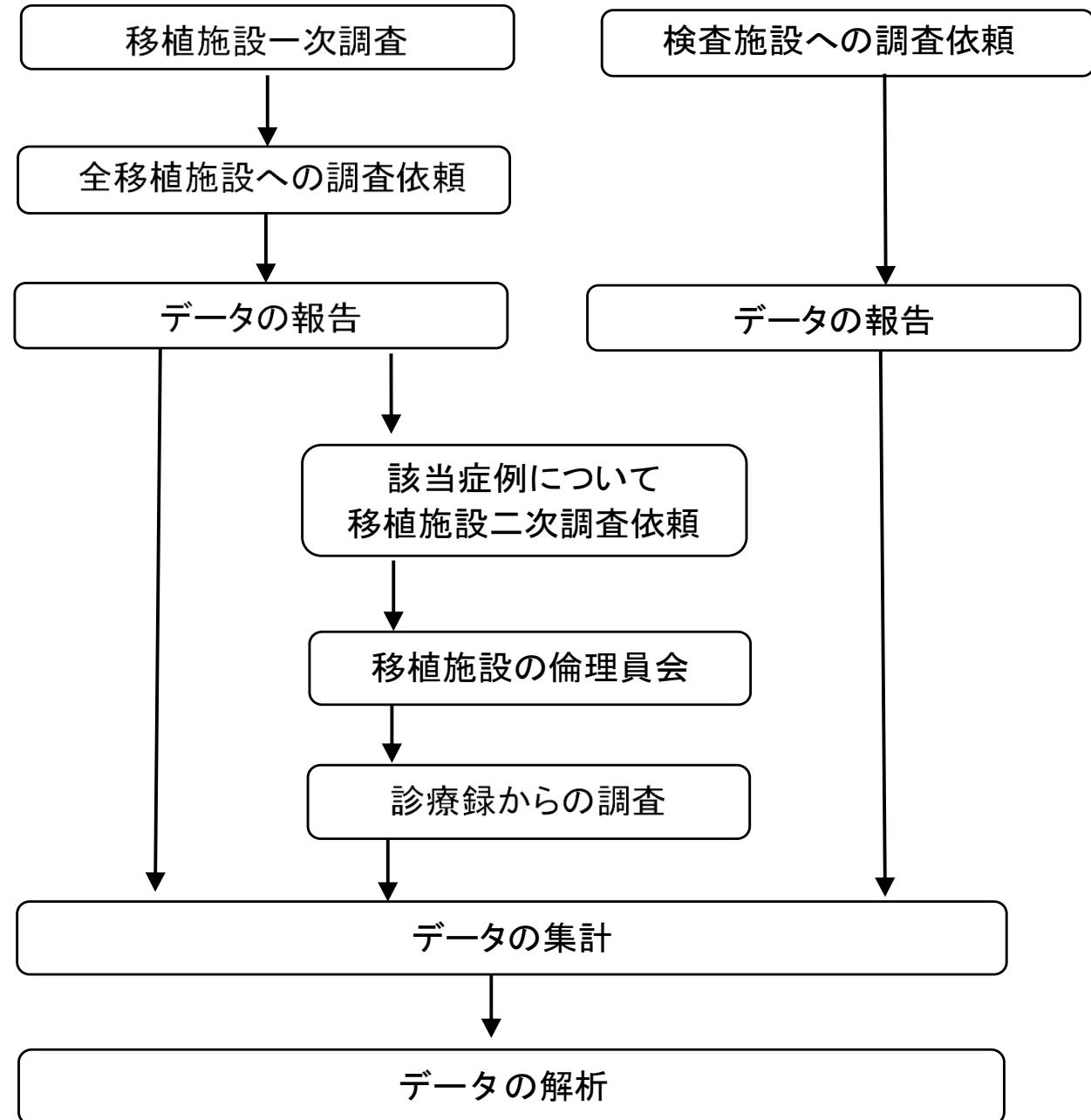
湯沢 賢治

令和3年度 AMED江川班 第1回班会議
2021年10月18日

目的

全国の臓器移植施設での**抗 HLA 抗体測定の実態調査**を行い、その臨床的重要性、有用性を確認し、他の新規検査の必要性を調査し、現在の保険診療での抗体検査の問題点を明らかにし、解決策を示し、**移植臓器の長期生着を図る長期管理ロジックを開発**する。

手順



抗HLA抗体検査実施に関するアンケート（移植施設向け）

アンケートへのご協力をいただきありがとうございます。

このアンケートでは、下記の項目についてお伺いします。あらかじめデータの準備をしただすことにより、スムーズに回答いただけますのでよろしくお願ひいたします。

【2018年4月以前の移植後の抗体HLA抗体検査の実施状況】

【2019年1月1日～12月31日の移植後の外来患者について】

- ① 外来フォロー患者数（概数）
- ② 抗HLA抗体（スクリーニング検査）の実施数と陽性率
- ③ 抗HLA抗体（抗体特異性同定検査）の実施数と陽性率
- ④ 抗体関連型拒絶反応が診断された数
- ⑤ 抗体関連型拒絶反応の治療介入数とその予後

【2020年4月以降の移植前の抗HLA抗体検査の実施状況】

- ① 抗HLA抗体（スクリーニング検査）の実施数と陽性率
- ② 抗HLA抗体（抗体特異性同定検査）の実施数と陽性率
- ③ DSAに対する治療介入数

次へ

Powered by



[アンケートの作成がいかに簡単かを見てみましょう。](#)

アンケート内容－1

1. 回答者情報を入力ください

- 代表者名
- 施設名
- 診療科
- メールアドレス

2. 貴診療科で移植している臓器を選んでください。

- 心臓
- 肺
- 肝臓
- 腎臓
- 脾臓
- 小腸

3. 該当する臓器の外来通院移植患者数をお答えください

- 1～10人
- 11～50人
- 51～100人
- 101～200人
- 201～500人
- 501～1000人
- 1001人以上

アンケート内容－2

4. 2018年4月以前に抗HLA抗体(スクリーニング検査)を実施していましたか？

- 実施していた
- 症例を選んで実施していた(ハイリスク症例)
- 移植腎機能悪化時
- 実施していない

5. 2018年4月以降、移植後の抗HLA抗体(スクリーニング検査)を実施していますか？

- 実施している
- 実施していない
- 今後、実施予定である
- 実施予定はない

6. 【移植前】検査はどこで実施していますか？

- 院内 外注(商業検査機関) 他の医療機関の検査施設 その他(具体的に)

アンケート内容－3

7. 2019年1月1日から2019年12月31日で抗HLA抗体(スクリーニング検査)がどの程度行われましたか？

- 全例実施している
- 症例により実施している(ハイリスク症例等)
- その他(具体的に)

8. 移植患者の約何%に抗HLA抗体(スクリーニング検査)が実施されていますか？

- _____ %

9. 何例実施されましたか？

- _____ 例

10. 抗HLA抗体(スクリーニング検査)結果の約何%が陽性でしたか？

- _____ %

以下略

サーバイモンキー結果(臓器別分類)ver2(2).xlsx - Excel

Yuzawa Kenji

共有

	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ
1 該当する	2018年4月	2018年4月	【移植前】検査はどこで実施しています	2019年1月1日から20移植患者の何例実施	抗HLA抗体(スクリ	抗HLA抗体	抗HLA抗体	(スクリ	抗HLA抗体	抗HLA抗体	preformed	de novo D	移植後の抗						
2 Response	Response	Response	院内	外注(商業他医療機関)	その他(医療機関)	その他(医療機関)	Open-End	Response	Response	Response	Response	Response	Response	Response	Response	Response	Response	Response	
3 201~500人	実施している	実施している	院内		全例実施している					62	約60%	症例により実施してい	あり	あり	約5%	約5%	約5%	1回でよい	
4 11~50人	移植腎機関	実施していない																	
5 101~200人	実施している	実施している	院内	外注(商業検査機関)		全例実施している				180	約30%	全例実施している	あり	あり	約10%	約15%	約5%	1回でよい	
6 51~100人	実施している	実施している		外注(商業検査機関)		全例実施している				22	約30%	全例実施している	あり	あり	約5%	約10%	約5%	2~3回は必	
7 11~50人	実施している	実施している			2019年4月	全例実施している				18例	約50%	全例実施している	あり	あり				1回でよい	
8 201~500人	症例を選ん	実施している		外注(商業検査機関)		症例により実施してい	約40%				約10%	全例実施している	なし	あり	約0%	約10%	約5%	1回でよい	
9 201~500人	実施している	実施している	院内		全例実施している					約200例	約30%	全例実施している	なし	あり	約0%	約10%	約5%	その他(医	
10 201~500人	実施している	実施している			他の医療機関の検査	全例実施している				120例	約70%	全例実施している	なし	あり	約0%	約5%	約5%	1回でよい	
11 11~50人	実施している	実施している			他の医療機関の検査	その他(医療機関)	前例実施を約50%				約0%	全例実施している	なし	なし	約0%	約0%	約0%	1回でよい	
12 51~100人	移植腎機関	実施している			他の医療機関の検査	症例により実施してい	約20%				約10%	全例実施している	あり	なし	約50%	約0%	約0%	1回でよい	
13 51~100人	移植腎機関	実施している	院内			全例実施している				74	約10%	全例実施している	なし	あり	約0%	約5%	約5%	1回でよい	
14 201~500人	移植腎機関	実施している	院内			症例により実施してい	約100%				約20%	全例実施している	あり	あり	約5%	約10%	約5%	1回でよい	
15 51~100人	実施している	実施予定はない																	
16 51~100人	実施している	実施している			他の医療機関の検査	全例実施している				46	約30%	その他(医療機関)	方針はまだなし	なし				1回でよい	
17 201~500人	症例を選ん	実施している	院内			全例実施している				199	約50%	全例実施している	あり	あり	約5%	約10%	約5%	1回でよい	
18 101~200人	移植腎機関	実施している		外注(商業検査機関)		全例実施している				102	約20%	全例実施している	なし	あり	約0%	約20%	約0%	1回でよい	
19 201~500人	症例を選ん	実施している	院内			症例により実施してい	約60%				約20%	症例により実施してい	あり	あり	約5%	約5%	その他(医		
20 11~50人	症例を選ん	実施している			HLA研究所	症例により実施してい	約60%				約0%	その他(医療機関)	全例実施すなし	なし	約0%	約0%	約0%	1回でよい	
21 101~200人	実施している	実施している	院内			全例実施している				150	約80%	全例実施している	あり	あり	約5%	約25%	約5%	2~3回は必	
22 201~500人	移植腎機関	実施している		外注(商業検査機関)		全例実施している				180	約10%	全例実施している	なし	あり	約0%	約5%	約5%	1回でよい	
23 11~50人	症例を選ん	実施している			他の医療機関の検査	症例により実施してい	約60%				約10%	全例実施している	なし	あり	約0%	約10%	約0%	1回でよい	
24 11~50人	実施している	今後、実施予定である																	
25 11~50人	移植腎機関	今後、実施予定である																	
26 101~200人	移植腎機関	実施している	院内			全例実施している				146	約20%	全例実施している	あり	あり	約0%	約0%	約0%	1回でよい	
27 101~200人	移植腎機関	実施している		外注(商業検査機関)		全例実施している				83	約30%	全例実施している	あり	あり	約5%	約10%	約5%	1回でよい	
28 101~200人	実施している	実施している			他の医療機関の検査	全例実施している				3	約70%	全例実施している	あり	あり	約35%	約35%	約35%	その他(医	
29 201~500人	実施している	実施している	院内			全例実施している				312	約50%	全例実施している	あり	あり	約5%	約15%	約5%	1回でよい	
30																			
31 201~500人	実施している	実施している	院内			その他(医療機関)	全例実施してい	約70%			約30%	全例実施している	なし	あり	約0%	約35%	約35%	その他(医	
32 101~200人	実施している	実施している	院内				その他(医療機関)	全例実施してい			291	約20%	全例実施している	あり	あり	約5%	約15%	約15%	1回でよい
33 201~500人	移植腎機関	実施している		外注(商業検査機関)		全例実施している				290	約20%	全例実施している	なし	あり	約0%	約10%	約0%	1回でよい	
34 201~500人	移植腎機関	実施している		外注(商業検査機関)		全例実施している				280	約10%	全例実施している	あり	あり	約15%	約5%	約5%	1回でよい	
35 101~200人	症例を選ん	実施している		外注(商業検査機関)		その他(医療機関)	尿蛋白陽性	約20%			約30%	全例実施している	なし	あり	約0%	約5%	約5%	その他(医	
36 101~200人	症例を選ん	実施している		外注(商業検査機関)		症例により実施してい	約60%				約40%	全例実施している	なし	あり	約0%	約10%	約10%	1回でよい	
37 201~500人	移植腎機関	実施している	院内			全例実施している				300	約10%	全例実施している	なし	あり	約0%	約5%	約5%	2~3回は必	

2019年1月1日～12月31日 抗HLA抗体(スクリーニング検査)実施率

	回答施設	全例 %		症例により %		未実施 %	
心臓	10	9	90			1	10
肺	8	8	100				
肝臓	19	4	21	9	47	6	32
腎臓	58	31	53	19	33	8	14
膵臓	17	5	29	5	29	7	41
小腸	8	3	38	3	38	2	25

移植施設二次調査

回答施設	DSA(+)			
		施設数	症例数	治療数
心臓	10	3	4	1
肺	8	4	8	5
肝臓	19	4	8	7
腎臓	58	39	148	102
膵臓	17	1	1	1
小腸	8	0	0	0
計	120	51	169	116

移植施設二次調査

患者背景； 性別、年齢(歳台)、移植臓器、移植後年数、HLA適合度、免疫抑制剤、
拒絶反応歴、合併症歴、術前及び術後抗体検査歴、感染症、
移植臓器機能、その他

抗HLA抗体(抗体特異性同定検査)施行日および結果

移植臓器生検の有無および結果

治療方法

治療後の経過

生検以外の他の併用検査(C1q、C3d、IgG サブクラス解析など)の有無および結果

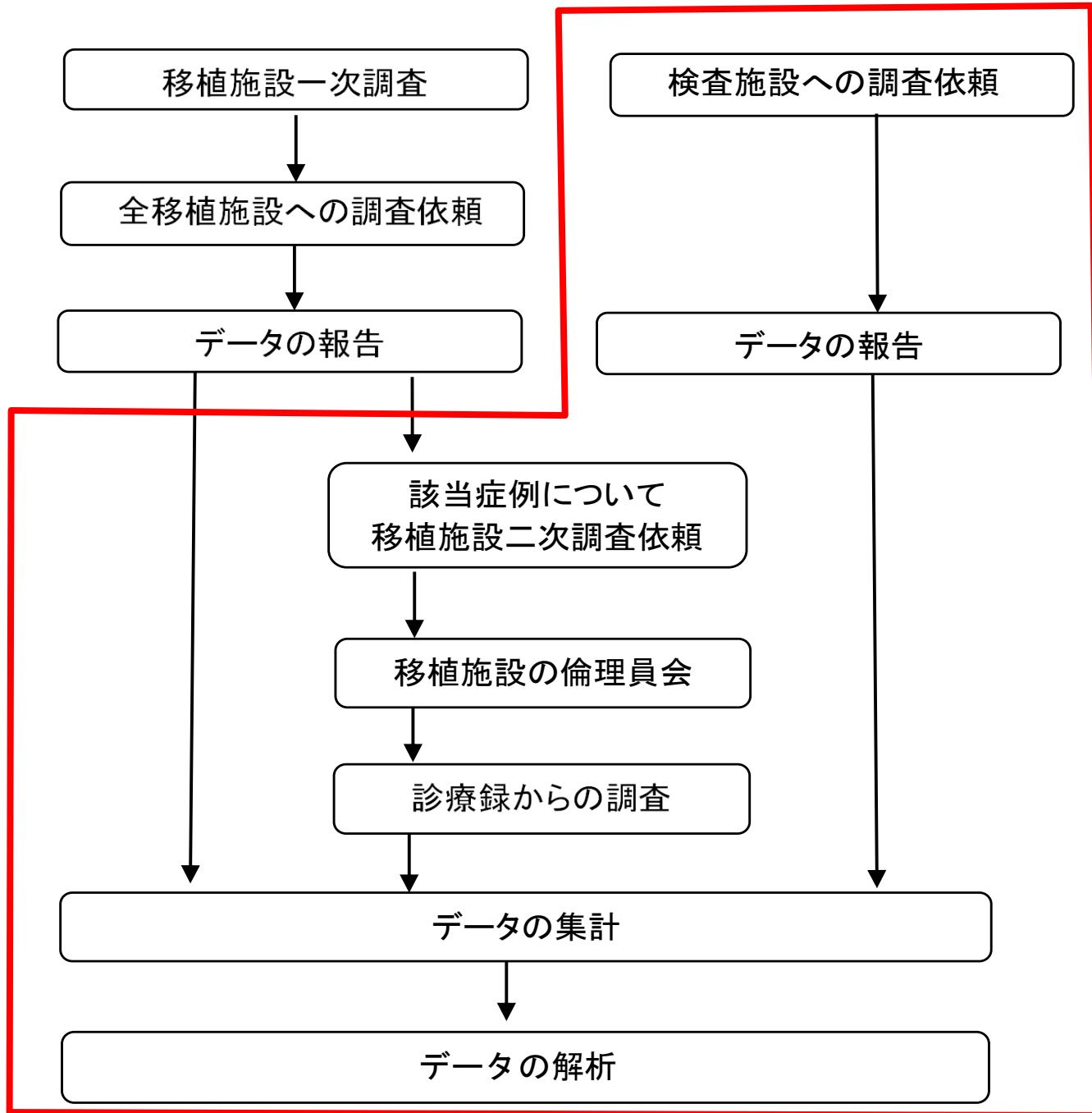
検査施設調査

抗HLA検査(スクリーニング検査)受託施設数、受託数および陽性者数

抗HLA検査(抗体特異性同定検査)受託施設数、受託数および結果の概略

手順

今年度進行中



進捗状況

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：田中
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田
- 出版：佐藤

令和3年度 第1回AMED江川班・班会議

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

布田伸一

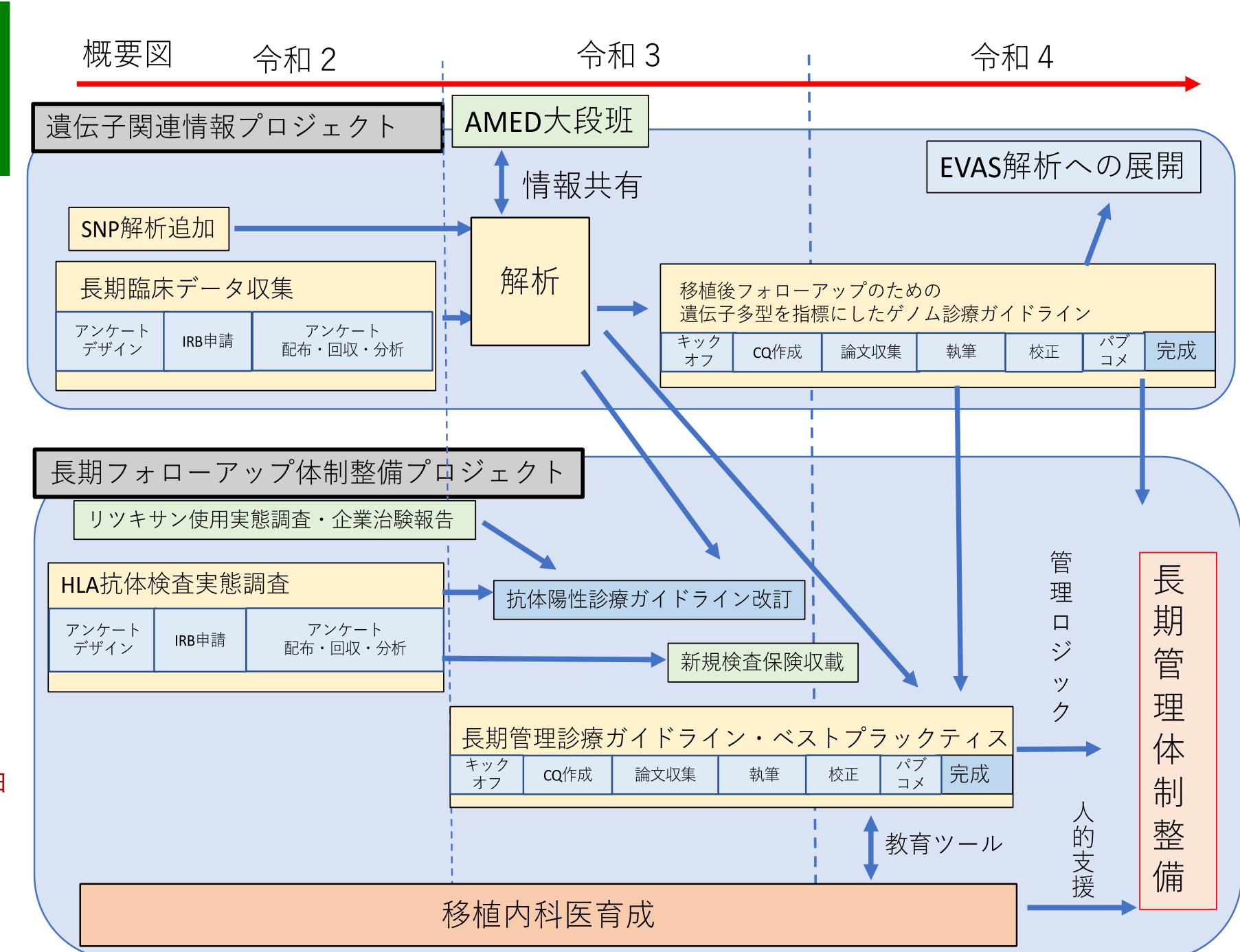
東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野

【AMED江川班】遺伝子関連情報に基づい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

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
- ②抗体関連検査実態調査
- 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

一社) 日本移植学会は
2020年1月にTransplant Physician 委員会(布田伸一委員長)を立ち上げた。



一社) 日本移植学会におけるTransplant Physician (TP) 委員会設立 (2020年)

【TP委員会メンバー】

委員長：布田伸一	(心/女子医大)
副委員長：酒井 謙	(腎/東邦大)
担当幹事：蔵満 薫	(肝/神戸大)
委員：高原史郎	(腎/関西Med病院)
海上耕平	(腎/女子医大)
小木曾智美	(肝/女子医大)
佐藤琢真	(心/北大)
服部英敏	(心/女子医大)
平間 崇	(肺/東北大)
吉川美喜子	(腎/京都府立医大)

【背景】

臓器移植およびそれに関する管理には多職種が関与。

そのなかで、内科系関与は、

適応決定：適応基準、除外条件、等は、
多くの場合、内科的アプローチにて検討。

移植直前：クロスマッチの解釈および精査、術前血漿交換、
等の実施決定。

移植直後～ICU：内科的検査（エコー、特殊検査、等）と
免疫抑制薬、抗菌薬、等の管理。

ICU退出後：外来に向けたリハビリテーションも含めた管理。

外 来：定期的外来通院の際の検査実施および薬剤調整、
精神面、等の長期間に亘る患者管理。

2020年(R2年)

2021年(R3年)

2022年(R4年)



【AMED江川班】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
移植内科医育成

2020年(R2年)

2021年(R3年)

2022年(R4年)



関連内科系学会への提案・啓発活動：

①2020年：各臓器移植でアンケート調査(前回の班会議報告)と解析、行動開始

① 臓器によって内科医の関与は全く異なる。

② 心臓→腎臓→肝臓→肺の順に内科医が関与。 臓器得意的なアプローチが必要。

(1) 心臓：術前より心不全の治療、VADの管理で内科医が関与している比率が高い。

今後の課題→どのようにマンパワーを増やすか、

OJT、内科医関与がない施設の原因分析と課題解決が必要。

心不全内科医という専門医制度の立ち上げ。

(2) 腎臓：内科医も外科医も内科への管理移行を希望している。

移植数が多いゆえに、移植施設外でも移植患者に触れる機会は多い。

今後の課題→内科医管理に移行できない施設での現状調査、学会からのサポート、

移植数を増やすための、外科医側から内科医に移行させたいという希望との調整。

OJTが可能な移植施設のリストアップ（内科学会HP上の公開、等）。

(3) 肝臓・肺：

今後の課題→移植患者のみを診察するspecialistと、

移植施設に勤務し移植をsubspecialityとする内科医と、

移植施設に勤務していないが移植患者に抵抗なくフォローできる内科医の
3つに分けた教育システムの構築。

【AMED江川班】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
移植内科医育成

2020年(R2年)

2021年(R3年)

2022年(R4年)



- ① 2021年：日本循環器学会、日本腎臓学会で報告、「肝臓」「内科」に発表。
- ② 2021年：第57回日本移植学会総会の臓器横断的シンポジウム「各臓器移植における移植内科医の育成」を特集として学会誌「移植」に掲載。

- ② 2022年：3月の第86回日本循環器学会学術集会にて、心臓移植委員会セッションとして、「心臓移植内科医は究極の心不全専門医」。
- ③ 2022年：4月の第119回日本内科学会総会にて発表。

教育コンテンツ作りおよび実践的教育：①2021年～2022年：各臓器移植領域で実施

研究会立ち上げ

進捗状況

- 臨床データー収集：江川、EPC
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤 参考資料「臓器移植抗体陽性診療GL2022(章構成)」

データー入力環境改善のために

- 京都大学 伊藤孝司先生 中島大輔先生
- 国立循環器病研究センター 渡邊琢也先生
- 藤田医科大学 伊藤泰平先生
- 国立成育研究センター 阪本靖介先生
- 広島大学 大平真裕先生
- 東京女子医科大学 服部秀俊先生 江川裕人
- EPクルーズ 松岡武史様
- 東京女子医科大学 江川裕人

戦略

- 周術期情報はAMED江川班成果の中ではほぼ収集済
- 中長期の有害事象、臓器機能、組織適合検査
- 1, 3, 5, 10年のデータを予め見ておく
- 有害事象発生日は、専門医外来紹介・内服開始でよい
 - 最近の処方を見ると有害事象が把握しやすい
- 組織適合検査は保険収載後のデータで良い
- エクセル不備で選択肢に「なし」がない場合、空欄を「なし」とする
- 細かい免疫抑制の変更、調整は今回の調査対象外

AMED内田班からの連携提案

順天堂大学 内田 浩一郎先生

「誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植における免疫寛容誘導を目指した第1/2相多施設共同医師主導治験」

安全性評価

P I (3例)

#1 長崎

#2 女子医

移植後4週間
安全性評価

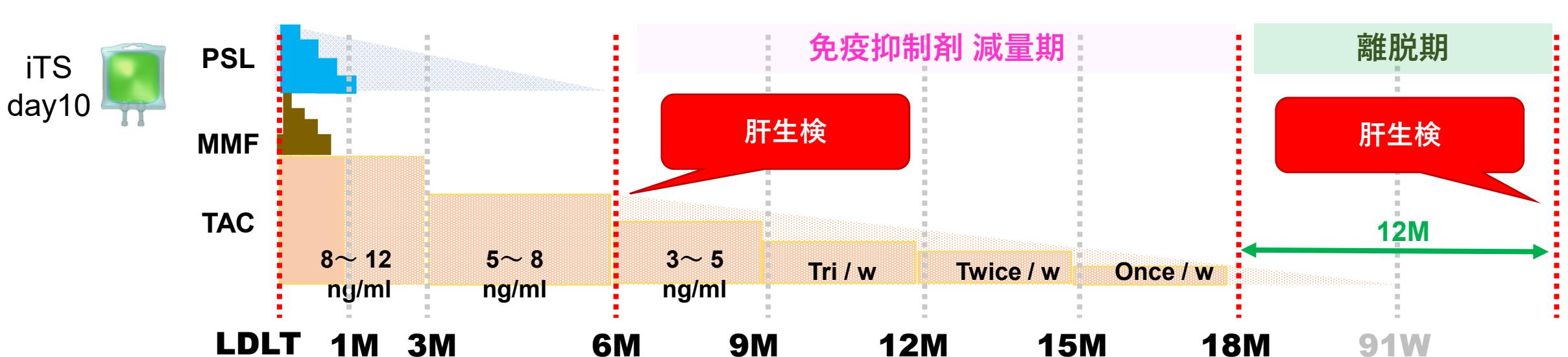
安全性評価委員会
安全性評価
(治験継続判断)

有効性評価

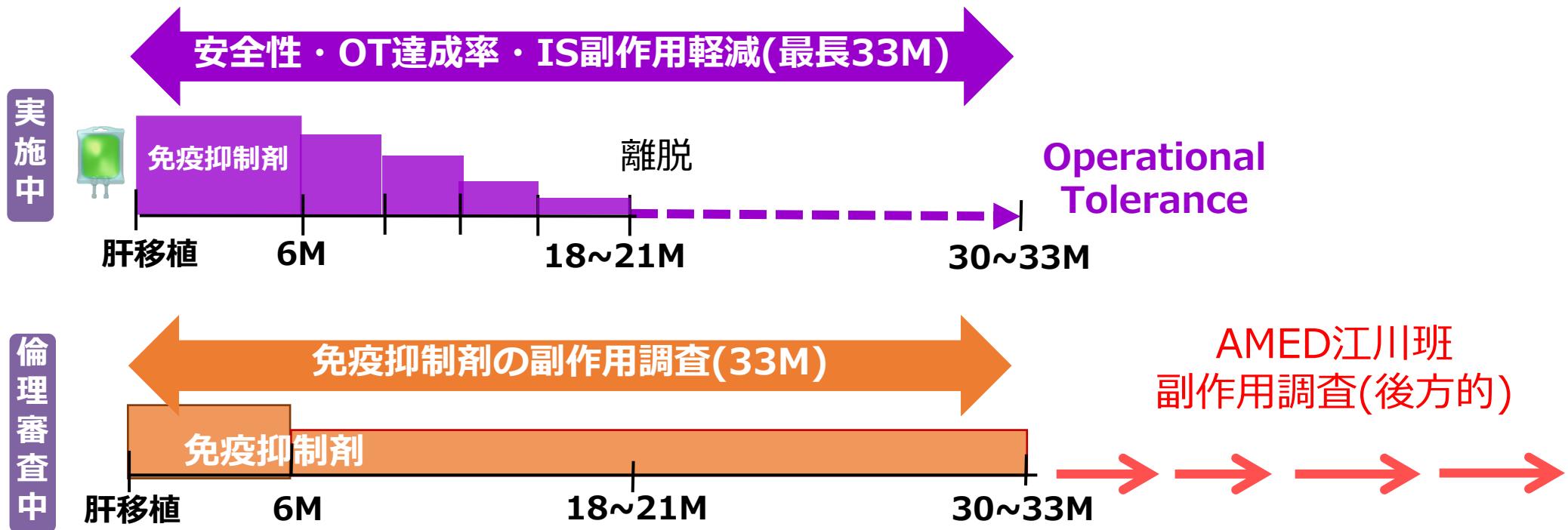
P II (7例)

治験終了

中央判定委員会
有効性評価
(免疫寛容達成の判断)



免疫抑制療法に関する国内安全性情報調査の概要



移植学会TR委員会とPMDA相談

<主要評価項目：安全性評価>

重篤な
有害事象

重篤な副作用

特に注目すべき免疫抑制剤関連副作用

- ・感染症
- ・神経症状

- ・高血圧症
- ・腎機能障害
- ・糖尿病
- ・脂質異常症
- ・2次性癌

ILTSに定める項目

AMED江川班：長期予後調査研究



～移植後の免疫抑制剤の処方実態、副作用発現情報を多施設で移植臓器横断的に集約する～

AMED江川班 I 期 (2017-2019)

遺伝子多型レジストリー1000例
心・肺・肝・腎・膵（小児含む）

AMED江川班 II 期 (2020-2022)

【遺伝子関連情報プロジェクト】
移植後の長期予後調査

**免疫抑制剤関連
の副作用**

AMED内田班 (2019-2021) 【免疫寛容プロジェクト】 肝移植後の免疫抑制剤使用 および副作用情報の調査

AMED大段班 (2019-2021)

免疫プロファイリング個別化医療
T細胞性免疫関連分子・
B細胞・自然免疫関連SNP解析

2020

2021

2022

2023

2024

2025

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
(1000例/ 後ろ向き)

解析
ガイド
ライン

移植後患者レジストリ

- 共有情報（患者背景・有害事象・免疫抑制剤の使用等）
- 研究固有情報（SNP・その他研究に特化して収集した情報）

長期免疫抑制管理の プラットフォーム構築

移植内科医：長期管理体制
・クリニカルディシジョンへの活用

研究者：研究推進体制
・医療の質評価・向上
・医学研究への利活用

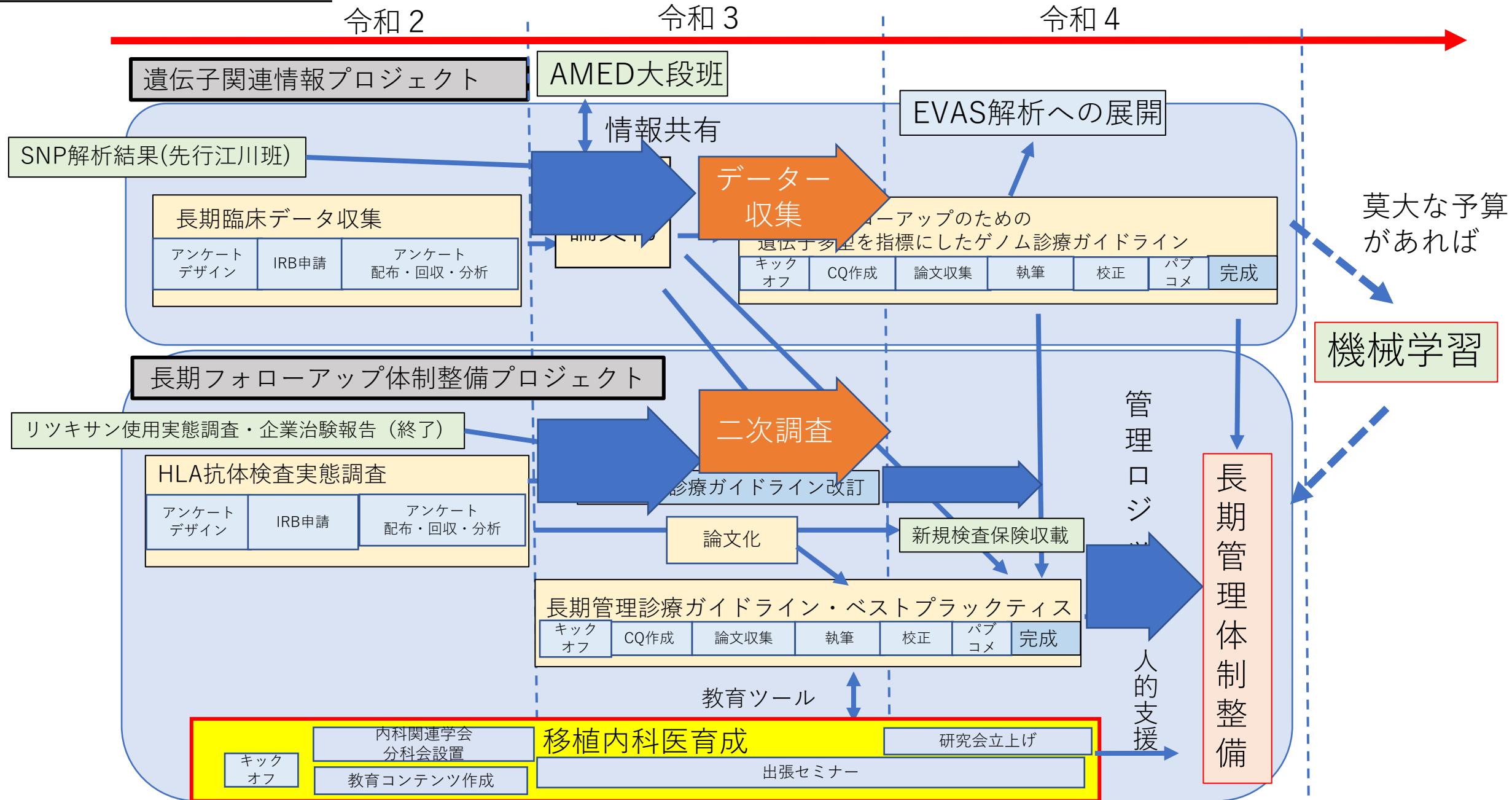
生体肝移植患者における免疫抑制療法に
関する国内安全情報調査研究
(50例/前向き3年)

解析

まとめと今後のロードマップ

- ・有力遺伝子多型探索は順調である
- ・長期臨床情報収集に尽力が必要
- ・抗ドナー抗体検査実態調査で検査未実施の施設が少なからずあることが判明し、長期成績向上のために啓発活動を開始する事となった
- ・出版計画は順調である
- ・移植内科医育成計画も順調である

ロードマップの修正



2021年10月時点予測ロードマップ

令和2

令和3

AMED内田班

63

遺伝子関連情報プロジェクト

長期臨床データ収集

アンケート デザイン

IRB申請

AMED大段班

情報共有

アンケート 配布・回収・分析

解析

移植後患者レジストリ

- 共有情報（患者背景・有害事象・免疫抑制剤の使用等）
- 研究固有情報（SNP・その他研究に特化して収集した情報）

SNP解析結果(先行江川班)

主に急性期の経過とSNP

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

キックオフ	CQ作成	論文収集	執筆	校正	パブコメ	完成
-------	------	------	----	----	------	----

長期フォローアップ体制整備プロジェクト

リツキサン使用実態調査・企業治験報告（終了）

HLA抗体検査実態調査

IRB申請

一次調査

二次調査

管理ロジック

抗体陽性診療ガイドライン改訂

新規検査
保険収載

長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス

キックオフ	CQ作成	論文収集	執筆	校正	パブコメ	完成
-------	------	------	----	----	------	----

教育ツール

移植内科医育成

キックオフ

実態調査

教育コンテンツ作成

WEBセミナー

ハンドブック

研究会立上げ

内科関連学会 分科会設置

人的支援

機械学習

長期管理体制整備