

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：2019B-13

課題名：肝移植患者におけるドナー特異的抗HLA抗体(DSA)発現の危険因子の検索

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) 臓器移植センター 医員 清水 誠一

(研究成果の要約)2005年11月から2019年3月までに当院で小児生体肝移植を施行した495症例のうち、術後3年以上経過し、かつDSAを測定した232症例を対象として検討した。DSAの発生は原疾患や周術期因子との関係は認めなかった。しかし、クラスター分析で移植後の経過年数に応じてMFIが上昇する症例とMFIが低値に保たれる症例に分かれることを見出した。この232症例のうち、肝生検を施行した27症例について検討を行ったところ、慢性抗体管拒絶反応と診断された症例においてはHLA-DRのMFIが高値であることを見出した。また、移植後の経過年数に関わらずMFIが低値に保たれる症例においても、慢性抗体関連拒絶反応を有する症例が含まれており、定期的な肝生検による確認が必要であると考えられた。

### 1. 研究目的

本研究の目的は、小児肝移植患者におけるドナー特異的抗HLA抗体(DSA)発現の危険因子を検索・同定し、長期予後の改善につなげることである。肝移植後DSA陽性例に於いてはグラフト肝生存率、患者生存率が有意に低下すると報告されており(Kaneku H, et al. Am J Transplant 2013;13:1541)、肝移植後晩期に於いてDSA陽性症例に於いてグラフト肝障害を引き起こし、グラフト肝の喪失につながるということが一般的に認識されている。しかし、DSA発現に対する治療法は確立されていない。治療法がない現状に於いてはDSA発現を予防することが晩期障害の予防、さらなる長期予後改善に寄与すると考えられる。DSA発現の予防に於いて危険性の高い患者群を把握しておくことが肝要であるが、DSA発現の危険因子は明らかではない。本研究に於いては小児肝移植後のDSA発現の危険因子を探求することでDSA発現の危険性が高い患者を把握し、肝移植後晩期障害の予防につなげ、長期予後の改善を目的とする。また、DSA発現の危険性を低下させる因子が判明した場合には、この因子に基づいて長期経過における患者管理の方法を変更することによりDSA発現率を低下させられる可能性があり、長期予後の改善につながると考えられる。

### 2. 研究組織

研究者	所属施設
清水 誠一	臓器移植センター
笠原 群生	臓器移植センター
阪本 靖介	臓器移植センター
福田 晃也	臓器移植センター
内田 孟	臓器移植センター
柳 佑典	臓器移植センター
武田 昌寛	臓器移植センター

### 3. 研究成果

本年度の研究は、小児肝移植患者におけるDSA発生の現状と抗体関連拒絶反応との関連を中心に解析した。

#### 1) 肝移植後のDSA発現について

2005年11月から2019年3月までに当院で小児生体肝移植を施行した495症例のうち、術後3年以上経過し、かつDSAを測定した232症例を対象として検討した。DSAの発生は原疾患や周術期因子との関係は認めなかった。しかし、クラスター分析で移植後の経過年数に応じてMFIが上昇する症例とMFIが低値に保たれる症例に分かれることを見出した。

#### 2) DSAと慢性抗体関連拒絶の関係について

この232症例のうち、肝生検を施行した27症例について検討を行ったところ、慢性抗体関連拒絶反応と診断された症例においてはHLA-DRのMFIが高値であることを見出した。また、移植後の経過年数に関わ

らず MFI が低値に保たれる症例においても、慢性抗体関連拒絶反応を有する症例が含まれており、定期的な肝生検による確認が必要であると考えられた。これらの知見は第 54 回日本移植学会で報告しており、さらに症例を集積して論文として報告する予定である。

### 3) HLA-DQ の測定について

臨床研究の承認と成育医療研究開発費よって、肝移植ドナーおよびレシピエントの HLA-DQ 測定を行うことが可能となり、現在までに 15 症例のドナーおよびレシピエントの HLA-DQ 測定を依頼している。HLA-DQ を測定し、肝生検時に HLA-DQ が発現しているか検討することで、HLA Class II の DQ およびそれに対する抗体が

小児肝移植においてどのような役割をするのか解明することが可能となる。

### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究実施においては検体提供者個人のプライバシーをはじめとした人権擁護を最優先し、提供者に対する危険性の排除や、説明と理解（インフォームドコンセントおよびアセント）を徹底した。DSA 検査に於いては 2018 年 4 月より保険適応となっており、血液採取に於いては通常検査の一環として施行するが、検体検査の医学的な意味については説明書を用いて十分に説明し、また、検査結果についても十分に説明を行った。