

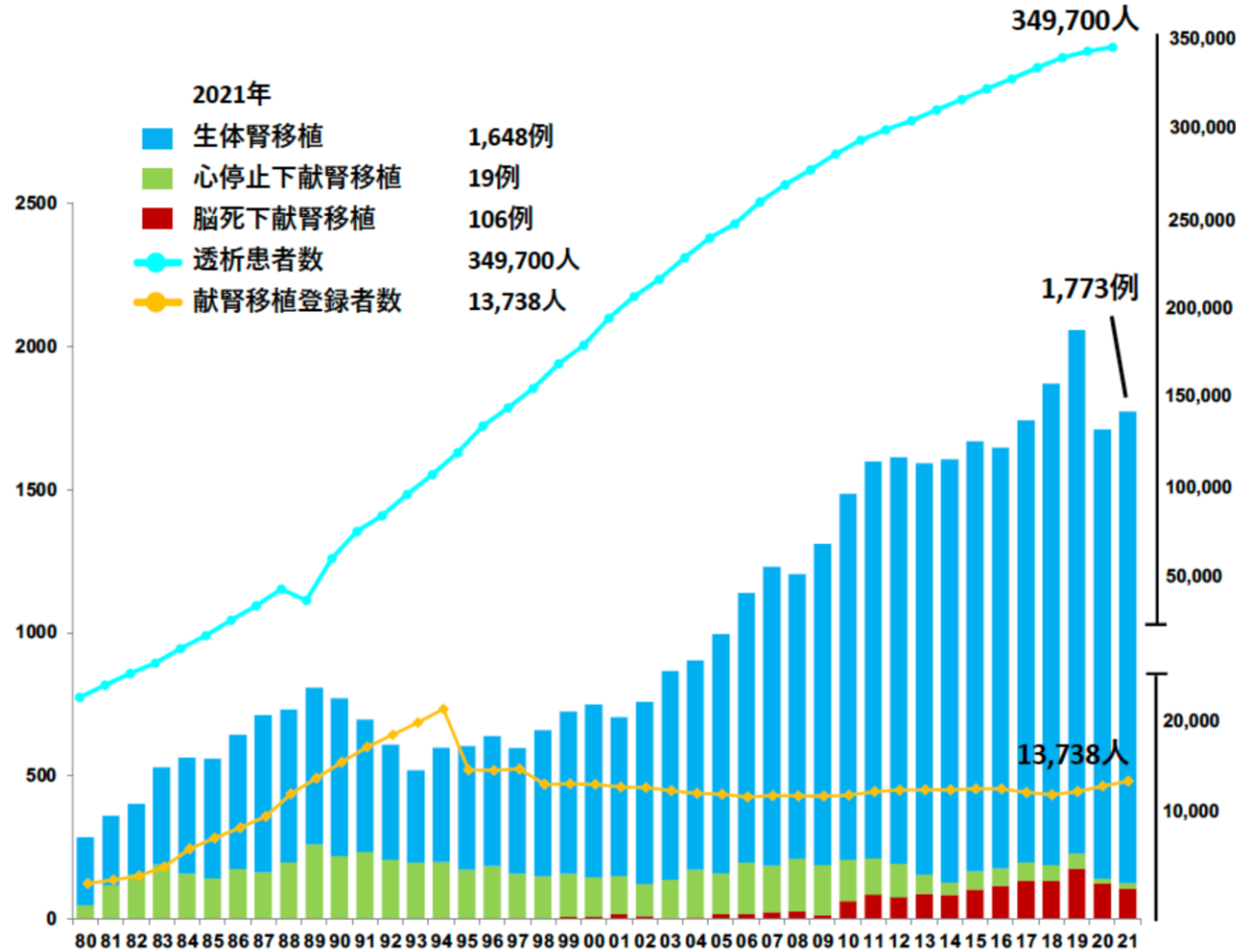
# より正確に拒絶反応を予測できる 腎移植検査法

新潟大学 医歯学総合病院 泌尿器科  
病院講師 田崎 正行

2023年12月14日（木）

- ABO血液型不適合腎移植の拒絶反応のリスクを予測し、より安全な移植を目指す。
- 従来よりも移植後の抗体関連型拒絶反応を正確に予測できる可能性の高い検査方法を見出した。
- CD31-ABOアレイを開発し、臨床研究を実施中。
- ELISAなど汎用性の高い検査方法に変換し、製品化したい。

# 日本の透析患者数と腎移植数の年次推移



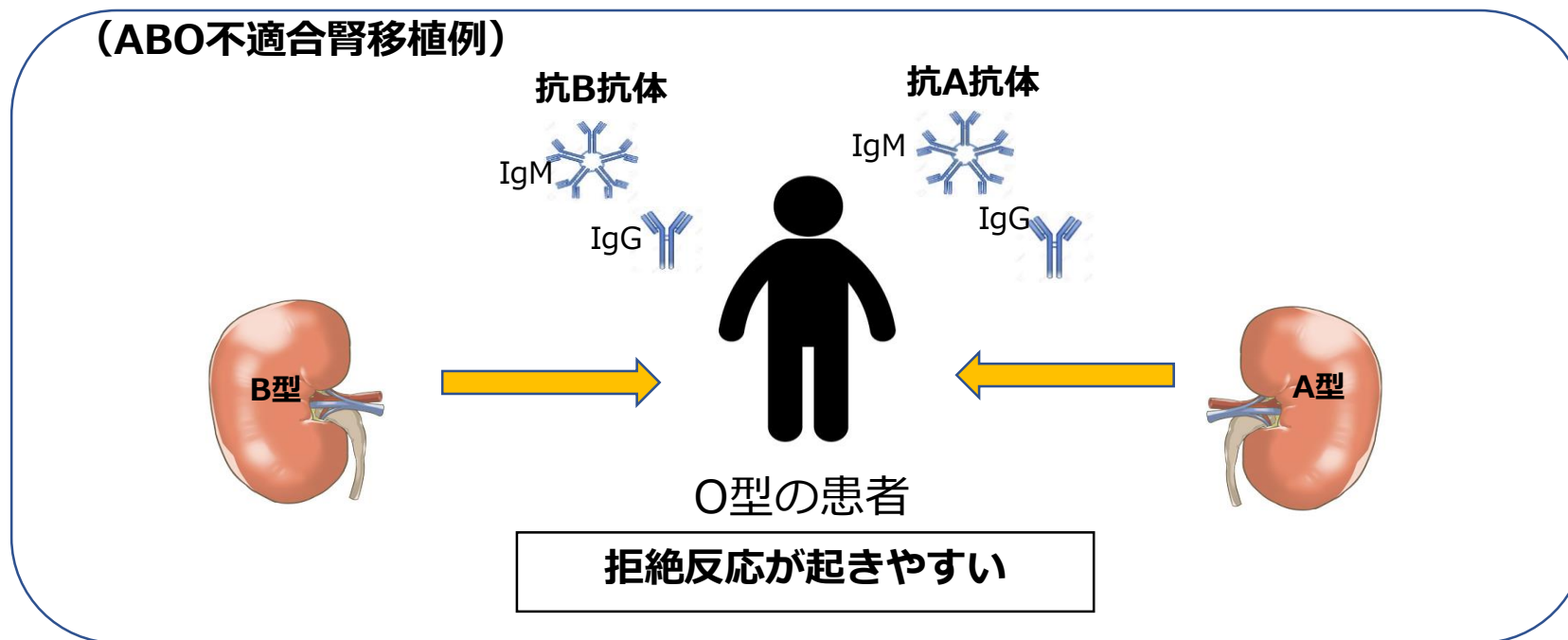
日本は、人口当たりの透析患者数が世界で2番目に多い。

日本で腎移植数は近年、増加傾向である。

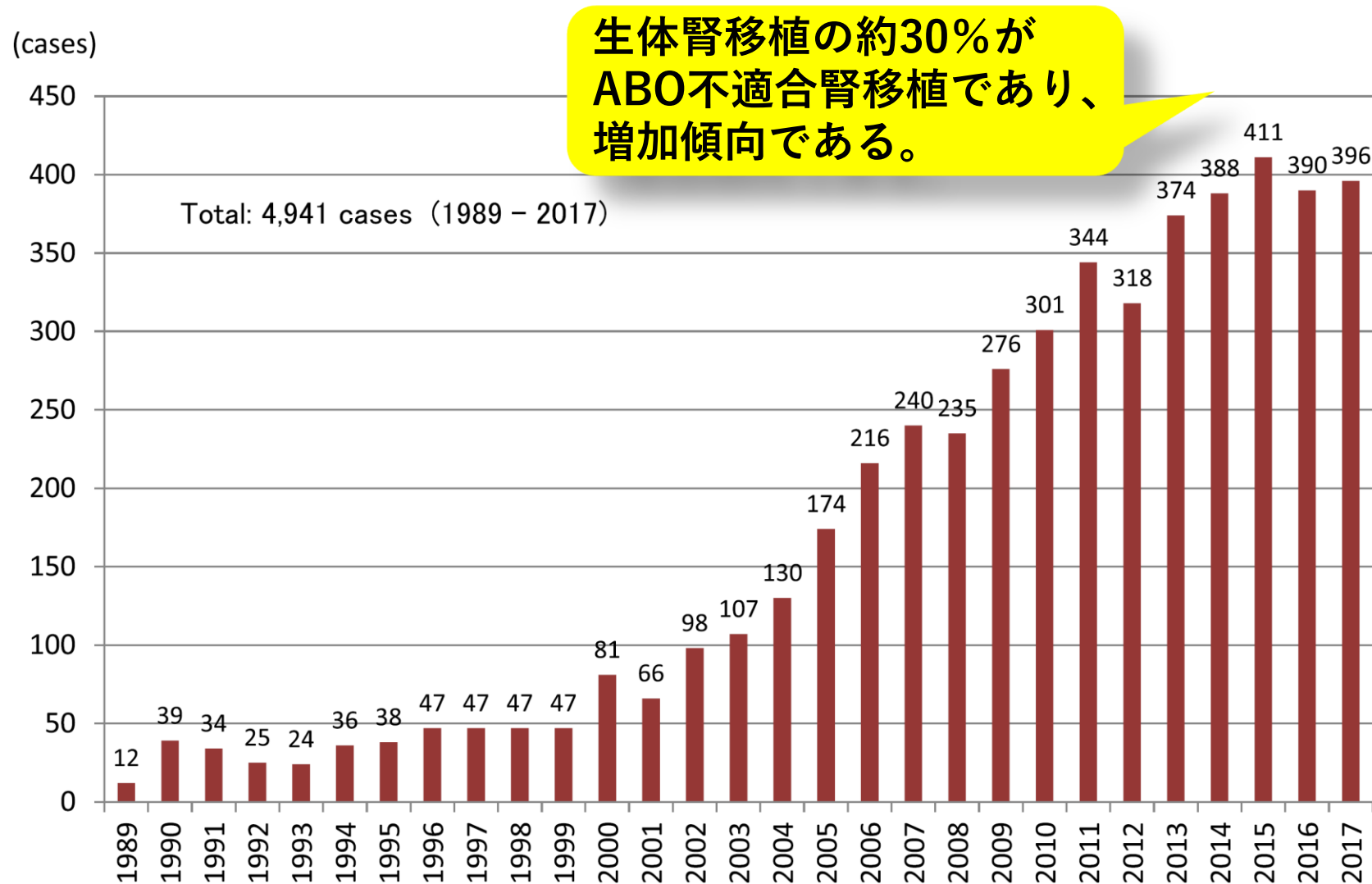
図4 透析患者数・献腎待機患者数・腎移植数の推移

# ABO血液型不適合腎移植の発展

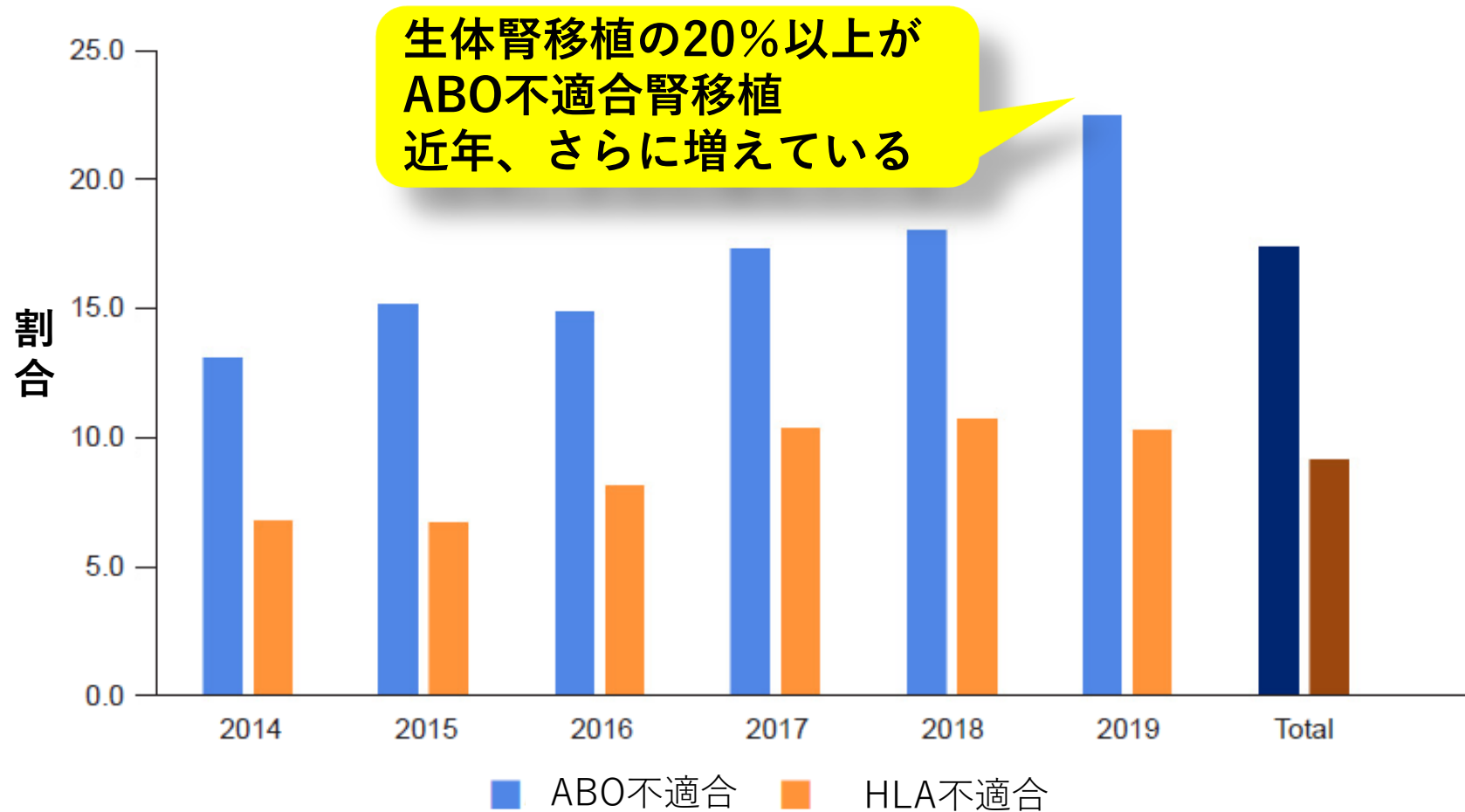
- ABO血液型不適合腎移植とは、患者体内に存在する抗血液型抗体（抗A抗体、抗B抗体）が、移植腎に発現する血液型抗原に反応することで起こる抗体関連型拒絶反応の発生が問題となる移植である。
- 過去において、ABO血液型不適合腎移植は「**禁忌**」とされていた。
- しかし、臓器提供が少ない日本において、様々な治療戦略によりABO血液型不適合腎移植が可能となり、現在、ABO血液型不適合腎移植は慢性腎不全患者の腎移植の機会拡大に大きく貢献している。



# 日本のABO血液型不適合腎移植の増加

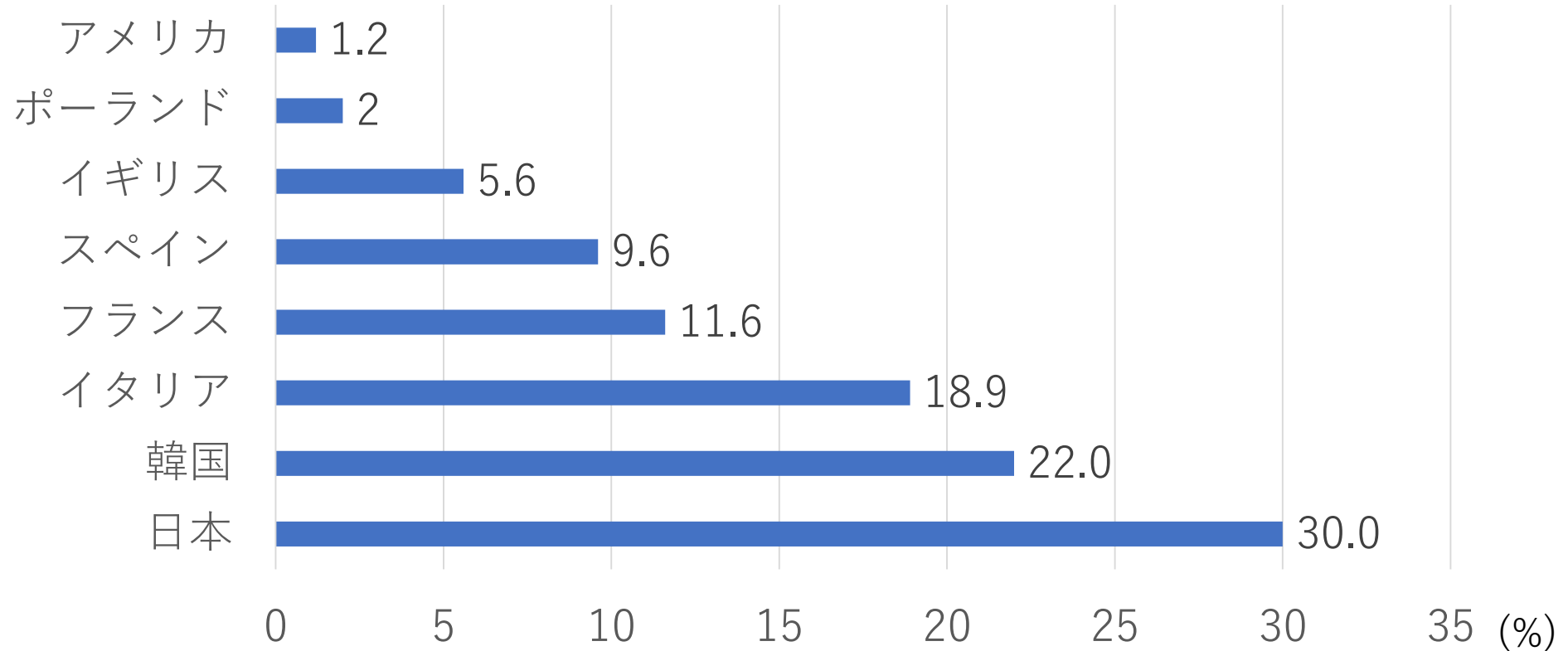


# 韓国のABO血液型不適合腎移植の増加



# ABO血液型不適合腎移植の諸外国の状況

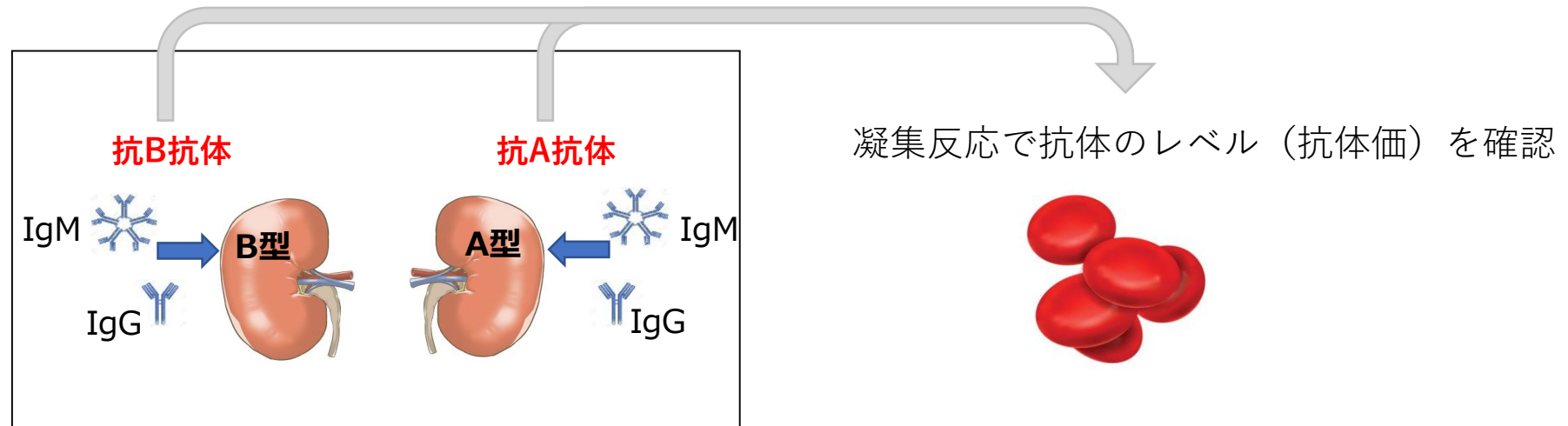
## 生体腎移植におけるABO不適合移植の割合



Mustian MN, et al. J Am Coll Surg. 2018 April ; 226(4): 615–621.  
Biró P, et al. Transplantation. 2019 Jul;103(7):1514-1522.  
Jeon HJ, et al. Kidney Res Clin Pract 2022;41(4):492-507  
Yagisawa T, et al. Renal Replacement Therapy (2019) 5:3

# ABO血液型不適合腎移植前の検査

- ABO不適合腎移植における拒絶反応を予測するために、抗血液型抗体（抗A、抗B抗体）を測定する必要がある。
- 通常は、安価である赤血球を用いた凝集反応を用いて行う。



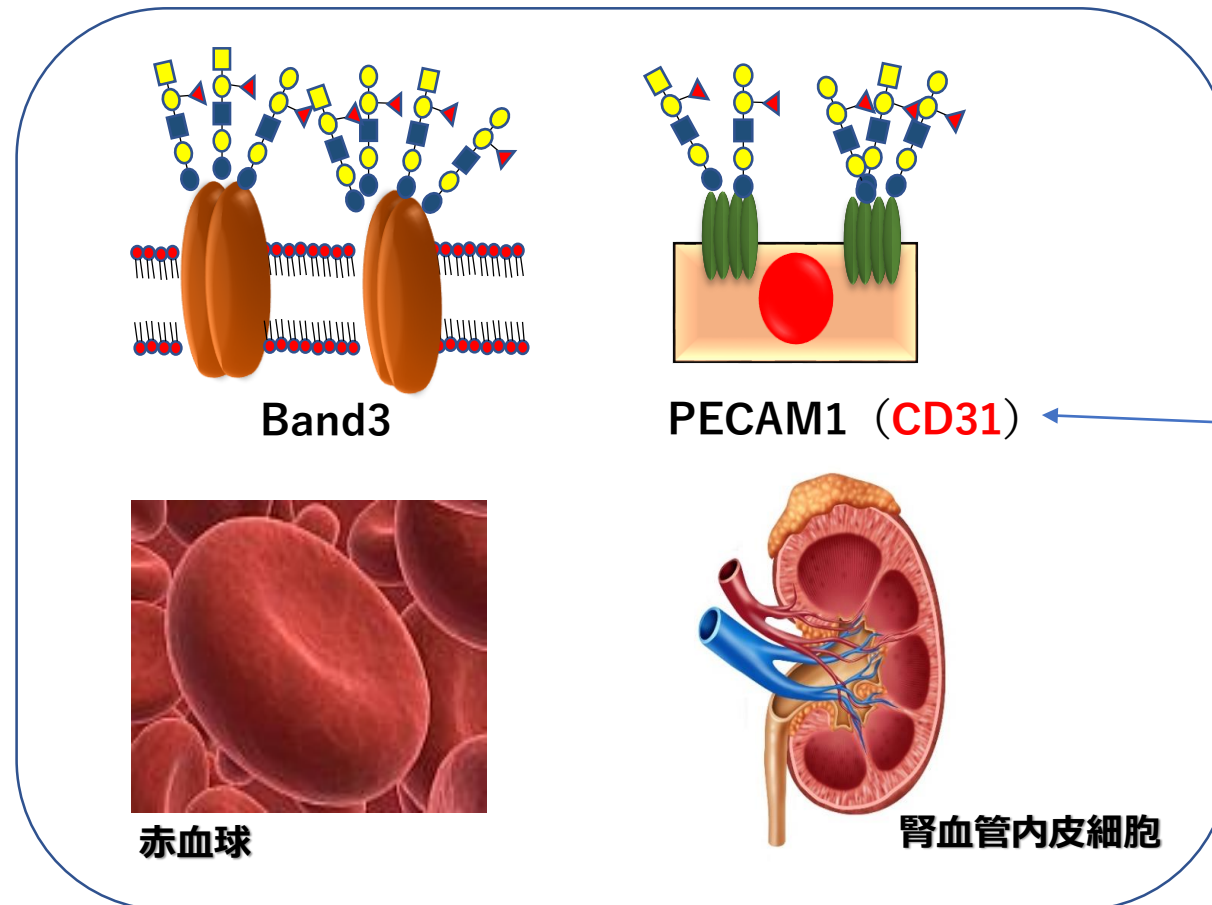


# 従来の検査方法の問題点と改善策

- ◆ われわれは、赤血球と腎血管内皮細胞上のABO血液型抗原は構造上異なることを、質量分析計を駆使した基礎研究で、世界で初めて証明した（Tasaki M et al. Transplantation. 2009）。
- ◆ 従来の検査方法は、あくまで赤血球のABO血液型に対する反応であり、移植臓器である腎臓のABO血液型に反応するわけではない。
- ◆ いまだに、ABO血液型不適合腎移植後に抗体関連型拒絶反応を発症し、治療に難渋したり、移植した腎臓を摘出しなければならない症例が存在するため、**移植を受けた患者のみならず、腎臓を提供した家族にも重大な問題となる。**
- ◆ ドナーの腎臓のABO血液型抗原に対して、レシピエントが抗体を有しているかを検査すれば、拒絶反応のリスクの高い患者を事前に予測し、対応できると考えられる。
- ◆ 腎血管内皮細胞ではCD31というタンパク質がABO血液型抗原を持っているのに対し、赤血球ではBand3というタンパク質がABO血液型抗原を持っており、存在様式に違いがあった。従来用いている赤血球と、実際に拒絶反応の対象となる腎臓では、ABO血液型抗原に差異があることを前提に、我々は腎特異的なABO糖タンパク質を用いた新規抗血液型抗体測定法（CD31-ABOアレイ）を作成した。

# 赤血球と腎臓ではABO血液型抗原は異なる

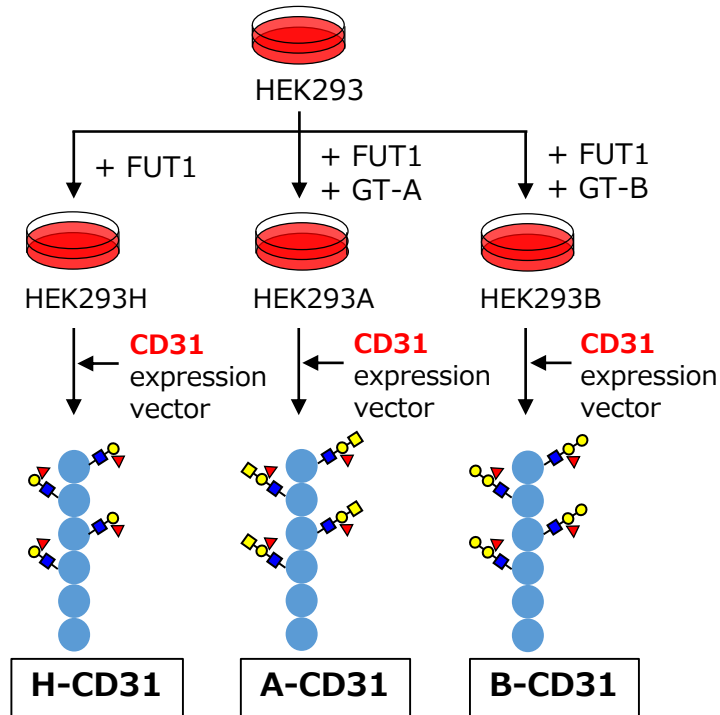
ABO不適合腎移植における拒絶反応を正しく予測するためには、赤血球ではなく腎血管内皮細胞上のABO血液型抗原に対する反応を評価する必要がある。



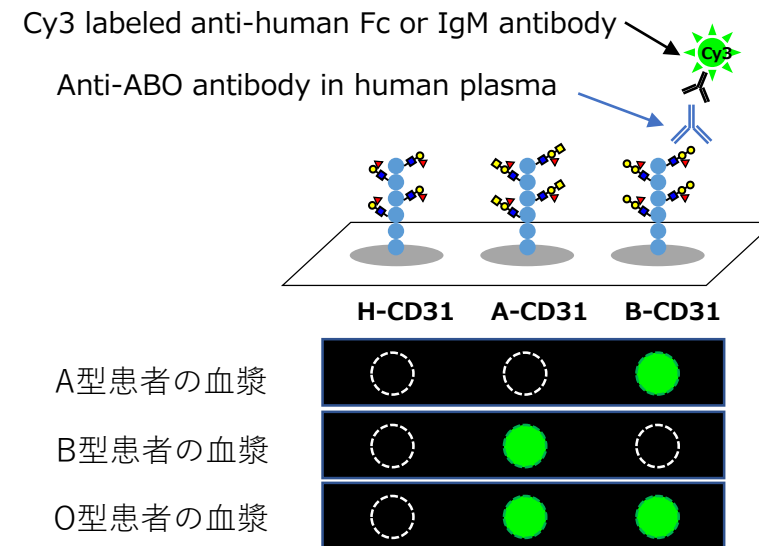
我々が初めて報告した。  
Tasaki M et al.  
Transplantation. 2009

# 腎特異的抗ABO血液型抗体測定法の開発

a



b



- a. HEK293 cellにCD31抗原を発現させ、その上にA・B・O型の糖鎖構造を付加させる。  
 b. CD31にA・B・O型の糖鎖が結合したものをアレイ上に固層化させ、血液中の抗A・B抗体を検出する。

# 糖鎖アレイの応用

糖鎖アレイ

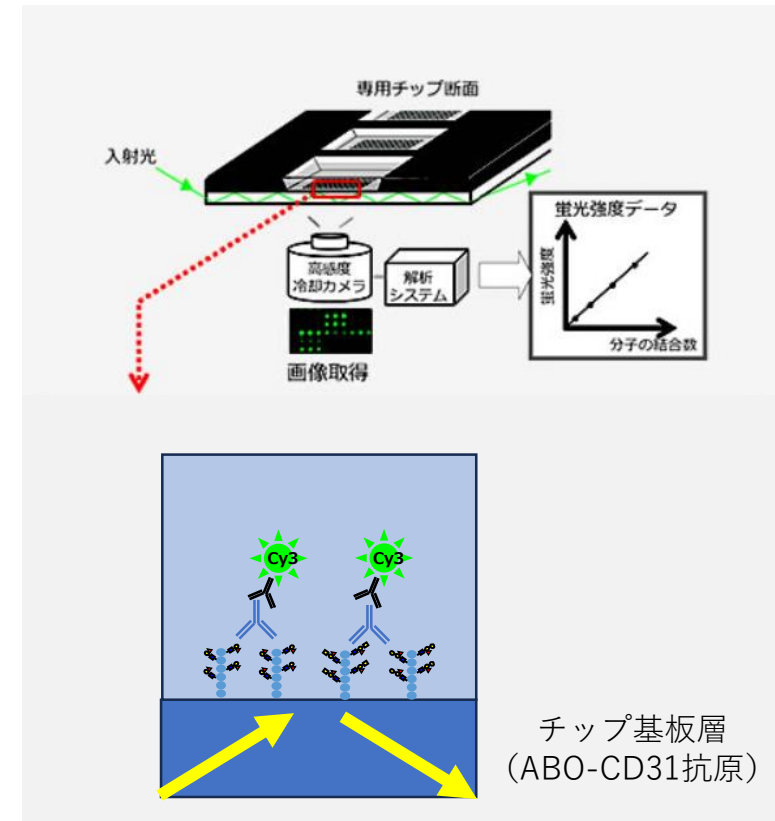


産総研製

測定機器



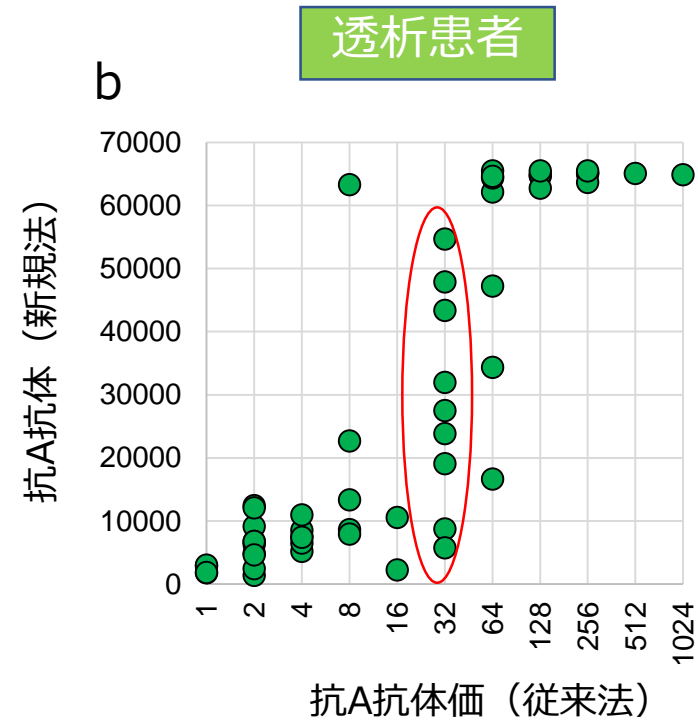
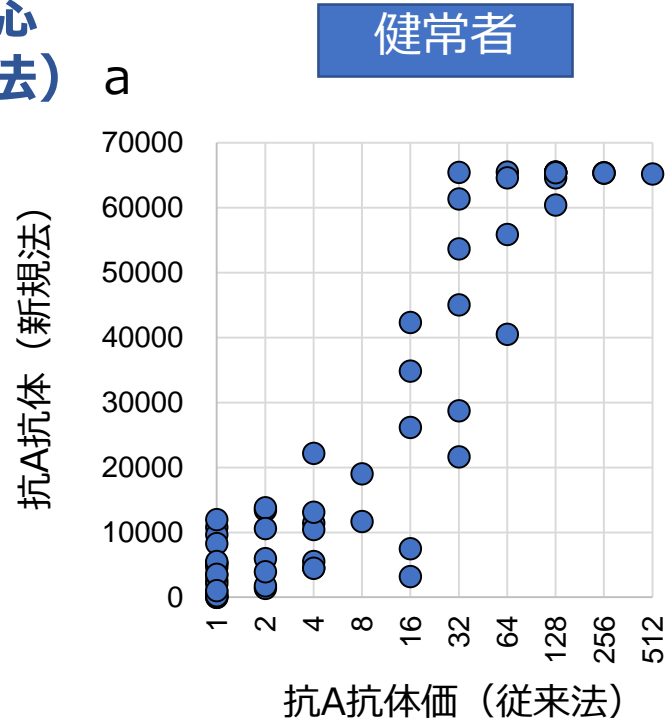
レグザム社製  
Bio REX scan 300



CD31-ABO抗原が固定化された専用チップをスキャンした際に、得られた蛍光強度を標準搭載ソフトが自動で数値化することで解析結果を取得可能。

# 健常者120名、腎移植待機患者80名の 血漿を用いた抗A IgG抗体の解析結果

腎臓の反応  
(新しい方法)



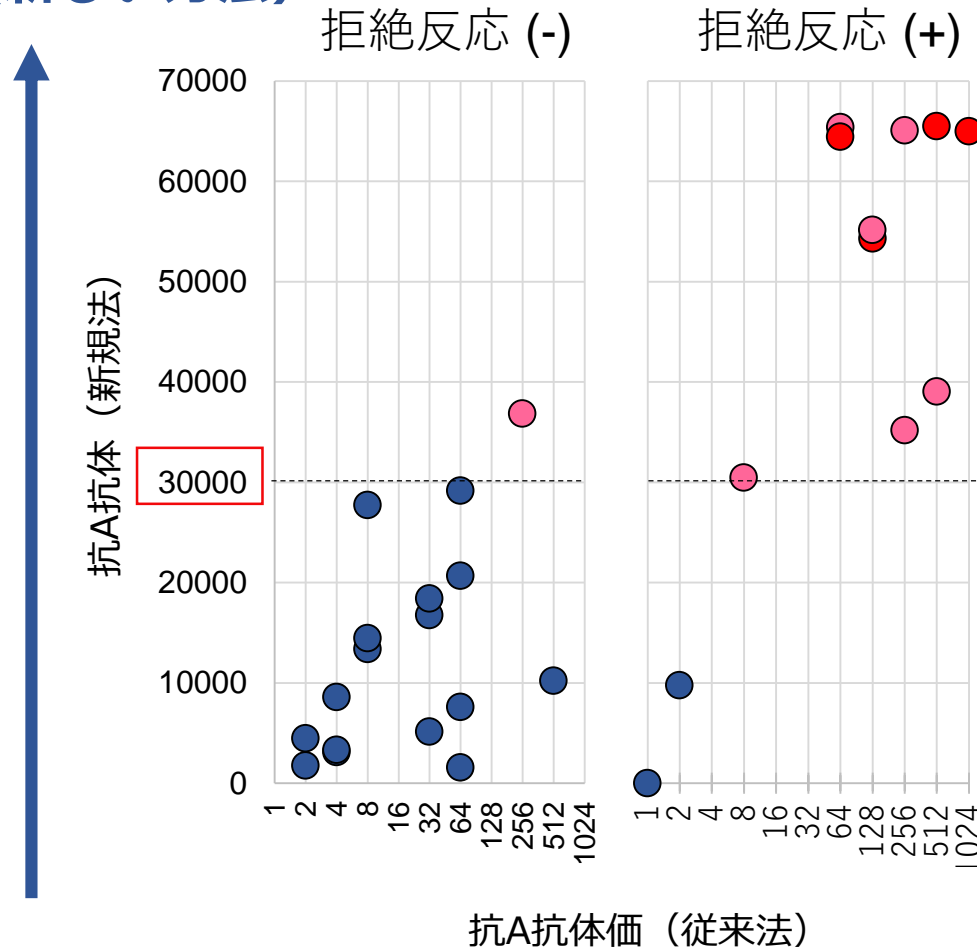
赤血球の反応 (従来の検査法)



**結果：**  
 同じ赤血球の凝集反応でも、腎臓の反応へは大きなばらつきがあることが分かった。  
 (例) 上記赤丸の検体はすべて赤血球の凝集反応は32倍、しかし、腎臓への反応は大きなばらつきがある。これらの患者を同じリスクと判定するべきではない。

# 腎特異的なABO糖タンパクアレイはABO不適合腎移植後の 拒絶反応をより正しく予測可能（抗A IgG抗体）

## 腎臓の反応 (新しい方法)



- Both IgG and IgM > 30000 in microarray
- Any IgG or IgM > 30000 in microarray
- Both IgG and IgM < 30000 in microarray

結果：  
左の図のように、腎臓に特化したABO-CD31アレイによる反応が30000以上（縦軸）の患者において拒絶反応があった患者が有意に多かった。



## 赤血球の反応（従来の方法）

# 腎特異的なABO糖タンパクアレイが ABO不適合腎移植後の拒絶反応を最も正確に 予測できる可能性がある。

実際にABO血液型不適合腎移植を過去に受けた患者の検体を用いて、腎移植後の抗体関連型拒絶反応の発生を予測できるか検討し、従来の赤血球を用いた凝集反応と比較した。我々が開発したCD31-ABOアレイによる結果のほうが、移植後の抗体関連型拒絶反応を正確に予測できることが示唆された。

## ABO血液型不適合腎移植後の急性抗体関連型拒絶反応予測

ドナー血液型に対する抗体価	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率	陰性的中率
<b>抗A抗体</b>				
≥16 倍 (赤血球凝集反応)	91.7	17.7	44.0	75.0
≥32 倍 (赤血球凝集反応)	75.0	35.3	45.0	66.7
≥64 倍 (赤血球凝集反応)	75.0	58.8	56.3	76.9
≥15,000 (CD31-ABOアレイ)	83.3	52.9	55.6	81.8
≥30,000 (CD31-ABOアレイ)	83.3	94.1	90.9	88.9
<b>抗B抗体</b>				
≥16 倍 (赤血球凝集反応)	80.0	33.3	40.0	75.0
≥32 倍 (赤血球凝集反応)	80.0	66.7	57.1	85.7
≥64倍 (赤血球凝集反応)	60.0	66.7	75.0	66.7
≥15,000 (CD31-ABOアレイ)	80.0	66.7	57.1	85.7
≥30,000 (CD31-ABOアレイ)	60.0	100.0	100.0	81.8

発明の名称： ABO血液型不適合腎移植を行う被験動物における抗体関連型拒絶反応の可能性を試験する方法

出願番号： 特願2021-106564

出願人： 国立大学法人新潟大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所

発明者： 田崎 正行、舘野 浩章、佐藤 隆、梶 裕之、成松 久



## 論文

- Tasaki M, et al. Transplant Int. 2022. Mar 23;35:10248.
- Tasaki M, et al. Clin Exp Nephrol. 2023 Jan;27(1):89-95.

## 評価

- 2022年 American Urological Association annual meeting でBest Poster Awardを受賞
- 2022年 American Urological Associationの雑誌にも取り上げられる  
(AUA News October 2022)
- Asian Transplantation Week 2023 in Koreaにて招待講演 (11月18日)

## 臨床研究

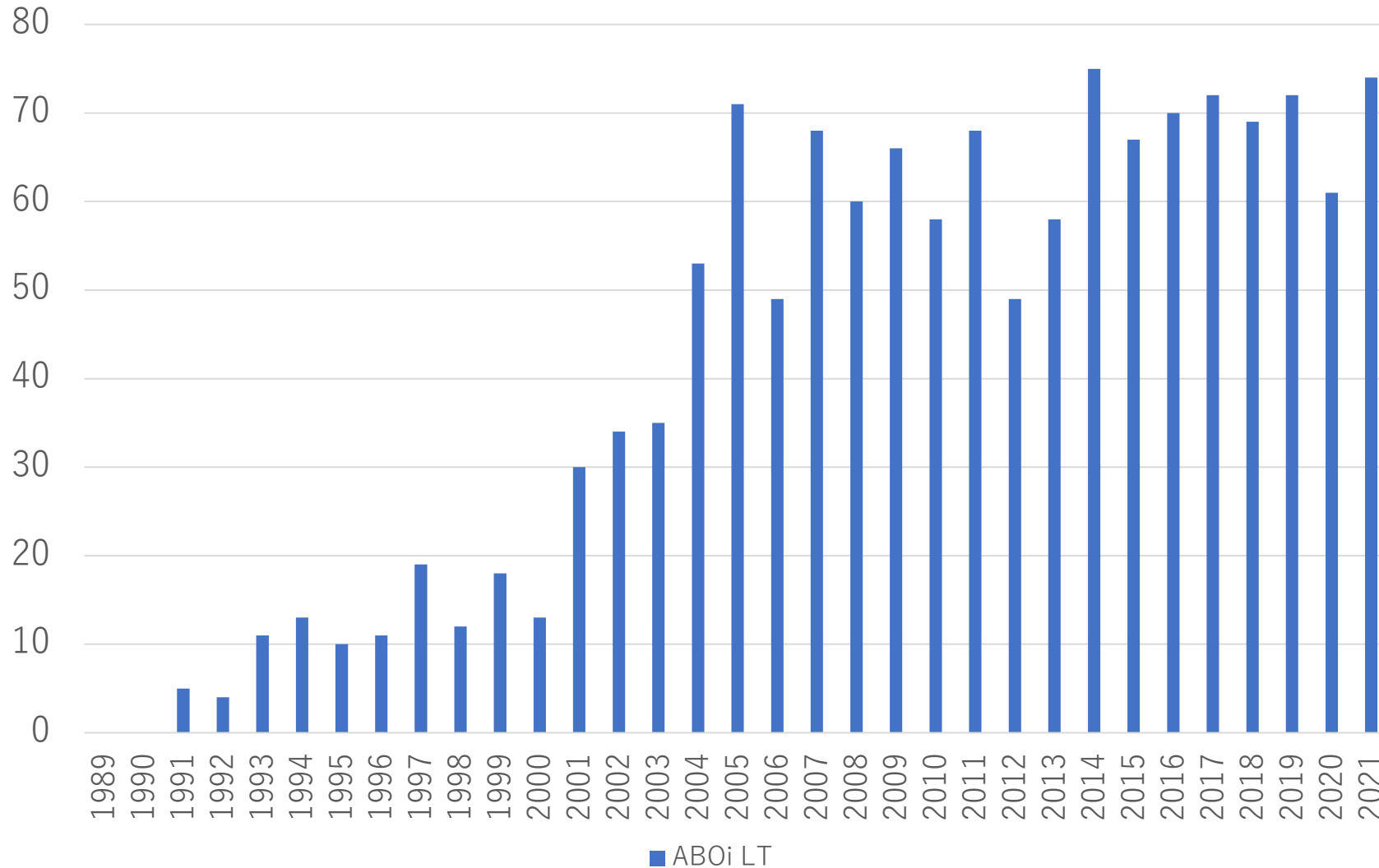
- 新潟大学が中心となり多施設共同研究『ABO不適合腎移植における糖鎖アレイを用いた新規血液型抗体測定法の臨床応用』進行中 (科研費 基盤C)

現在、16施設が参加し、140検体を収集。

## 新規ABO血液型抗体測定法により 临床上、期待されること

- 事前にリスクの高い患者を予測し、腎移植前の治療の強化、もしくは移植の回避を可能にすることができる。
- 実臨床では、腎移植前に複数回、抗体の検査が必要。
- 現在、本研究で開発したCD31-ABOアレイによる多施設共同研究を進めており、安全な**腎移植直前**の抗ABO血液型抗体のレベルを同定する予定である（不適合腎移植前に行う治療の適切な効果判定）。これにより、より安全にABO血液型不適合腎移植を行うことを世界に発信できる可能性が高い。それにより、**さらにABO不適合腎移植の症例数は増える可能性が高い。**
- 他臓器におけるABO不適合移植（心臓、肝臓、肺臓）への応用の期待。

# 日本のABO不適合肝移植は増加傾向



# 新規ABO血液型抗体測定法を実臨床へ 応用するための課題

- CD31-ABOアレイの原理を利用し、ほかの汎用性のある測定法への変換（ELISAなど）。
- CD31-ABOタンパク質の精度管理。
- ABO血液型抗体測定の実用適応

- CD31-ABOアレイの原理を利用し、ほかの汎用性のある測定法への変換をする技術の提供（ELISAなど）。
- すぐ利用できる臨床検体（血漿など）は多数あるため、測定方法が開発できれば臨床応用は可能であると考ええる。

**特に、ELISAなど汎用性のある kit の開発のノウハウを持つ  
試験試薬メーカーや企業の方とつながりたい。**

## 新潟大学 社会連携推進機構

TEL 025-262-7554

FAX 025-262-7513

e-mail [onestop@adm.niigata-u.ac.jp](mailto:onestop@adm.niigata-u.ac.jp)