



令和 8 年 8 月 31 日



腎移植後、拒絶反応に関わる抗体がしやすい人の特徴を解明
—ドナーとの HLA 適合性に加え、患者自身の遺伝学的背景も関係—

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 腎移植後、新たに発生するドナー特異的抗体は、抗体関連型拒絶反応の原因となり、移植腎の長期生着に影響を与える。
- ドナー・患者間の HLA 適合性および、患者の濾胞性ヘルパー T 細胞関連の遺伝学的背景が、ドナー特異的抗体の産生に関連することを明らかにした。
- 本研究成果は、腎移植後の拒絶反応をより正確に予測し、患者ごとに最適な免疫抑制療法を選択する個別化医療につながることで期待される。

【概要】

広島大学大学院 医系科学研究科 消化器・移植外科学の大段秀樹教授、志田原幸稔医師、県立広島病院 井手健太郎医師らの研究グループは、腎移植後に新たに出現するドナー特異的抗体（de novo donor-specific antibody: dnDSA）の産生リスクを、広島大学病院で腎移植受けた 210 例を対象に検討を行いました。dnDSA は抗体関連型拒絶反応の原因となり、移植腎の長期生着に影響します。

研究グループは、世界的に広く用いられているドナー・患者間の HLA 分子レベルでの適合性解析（HLA molecular mismatch）に加えて、患者の遺伝的変異（一般集団にも広く存在する一塩基多型：SNP）に着目し、抗体産生を補助する濾胞性ヘルパー T 細胞（Tfh 細胞）関連遺伝子について解析しました。

その結果、ドナー・患者間の HLA 適合性だけでなく、患者の Tfh 細胞関連の遺伝学的背景が dnDSA 産生に関連することが明らかとなりました。ドナー側の免疫学的情報と患者側の遺伝学的情報を組み合わせて dnDSA 産生リスクを評価した点は、本研究の大きな特徴です。本研究成果は、腎移植後の拒絶反応を予防する免疫抑制療法を実施する上で、dnDSA 産生リスク評価の精度向上や、将来的な個別化免疫抑制療法につながることで期待されます。

本研究成果は、国際学術誌「Frontiers in Immunology」に掲載されました。

また、本研究成果は広島大学から論文掲載料の助成を受けています。

論文タイトル

Donor-recipient HLA molecular mismatch and T follicular helper-related genetic variants are associated with dnDSA development after kidney transplantation

著者

Hidetoshi Shidahara, MD, Kentaro Ide, MD, PhD*, Aiko Yamaoka, Yuki Imaoka, MD, PhD, Seiichi Shimizu, MD, PhD, Hiroyuki Tahara, MD, PhD, Masahiro Ohira, MD, PhD, Yuka Tanaka, PhD, Hideki Ohdan, MD, PhD*

DOI : 10.3389/fimmu.2026.1875029

【背景】

腎移植後に新たに出現するドナー特異的抗体（de novo donor-specific

antibody : dnDSA) は、抗体関連型拒絶反応の原因となり、移植腎の長期生着を妨げる重要な因子として知られています。しかし、同程度の HLA 適合性を有する患者でも、dnDSA を産生する患者としない患者が存在し、その違いを規定する要因は十分に明らかではありませんでした。近年、ドナーとレシピエント（腎臓を移植される人）間の HLA 分子レベルでの違い（HLA molecular mismatch）を評価する解析法が注目されていますが、患者自身の免疫応答の違いを十分に説明することはできませんでした。

【研究成果の内容】

本研究では、広島大学病院で腎移植を受けた 210 例を対象に解析を行いました。ドナー・患者間の HLA 適合性を、HLA molecular mismatch と総称される HLA-EMMA、PIRCHE-T2、Eplet mismatch の 3 種類の解析法で評価しました。また、患者側の要因として、抗体産生を補助する濾胞性ヘルパーT 細胞（Tfh 細胞）関連の遺伝学的背景について、Tfh 細胞の発現に関わる因子である CXCR5 および CTLA4 の SNP を解析しました。

その結果、追跡期間中に 20 例（9.5%）で HLA クラス II に対する dnDSA 産生を認めました。3 種類の HLA molecular mismatch の中では、HLA-EMMA が最も高い予測性能を示しました。また、高 HLA-EMMA 群では dnDSA 発生リスクが約 8 倍高いことが明らかとなりました。さらに、Tfh 細胞関連の遺伝学的背景も独立した危険因子でした。両者を組み合わせることで、dnDSA 発生リスクをより高精度に層別化できることを示しました。

これまで、ドナー側の免疫学的要因である HLA molecular mismatch の重要性は認識されていましたが、本研究はこれに加えて患者自身の免疫応答に関わる遺伝学的背景も重要であることを示した点に特徴があります。ドナー側と患者側の双方の情報を組み合わせることで、より精度の高い免疫学的リスク評価につながる可能性が示されました。

【今後の展開】

本研究で示したリスク評価法は、今後、独立した集団での検証が必要です。検証が進むことで、腎移植後の拒絶反応リスクをより正確に予測し、患者ごとに最適な免疫抑制療法を選択する個別化医療への応用が期待されます。

また、本研究では Tfh 細胞に関連する遺伝学的背景が dnDSA 産生に関与することが示されましたが、その詳細なメカニズムは未だ明らかになっていません。今後、Tfh 細胞の機能解析を通じて、拒絶反応の発症機序の解明や、新たな予防法・治療標的の探索につながることを期待されます。

【参考資料】

図：HLA適合性と患者の遺伝学的背景による dnDSA累積発生率の層別化

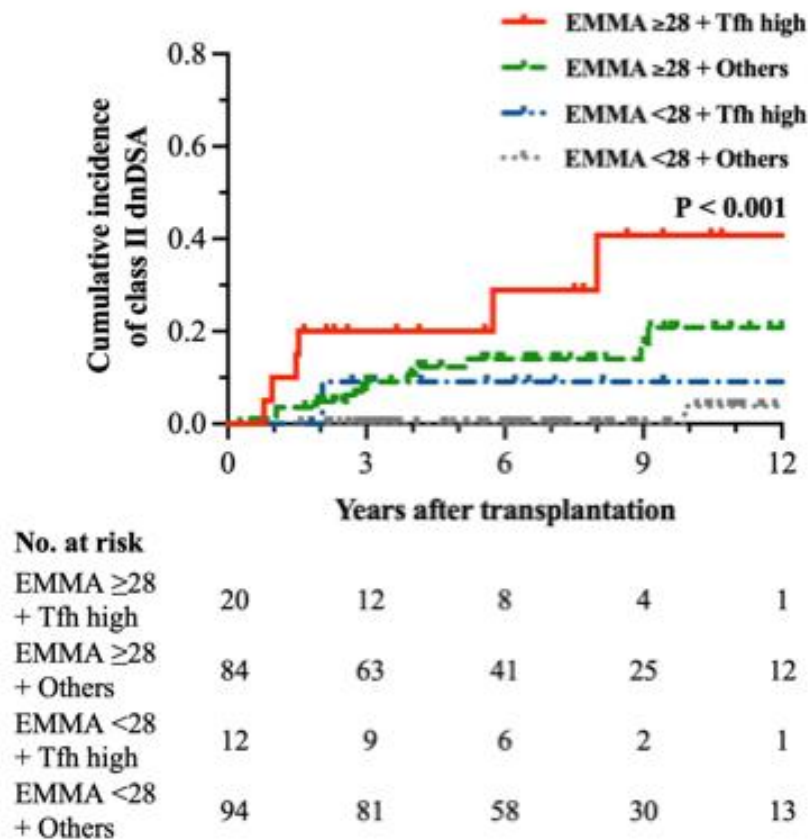


図) ドナーと患者間の HLA 分子レベルでの違いの大きさと、患者の Tfh 細胞関連の遺伝学的背景を組み合わせることで 4 つのグループに分類しました。HLA 分子レベルでの違いが大きい群 (EMMA $\geq$ 28) で、さらに Tfh 細胞関連の高リスク群 (Tfh high) で、腎移植後にドナー特異的抗体 (dnDSA) が最も高い割合で発生しました。この結果から、ドナー側と患者側の情報を組み合わせることで、dnDSA 発生リスクをより正確に評価できる可能性が示されました。

【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学
 教授 大段 秀樹
 Tel : 082-257-5220 FAX : 082-257-5224
 E-mail : hohdan@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）