

VERITAS SCIENCE LETTER

HLA&TRANSPLANTATION

Diagnostic Research

Vol. 10
2013.11

移植後に出現する HLA 抗体・DSA (donor-specific antibody) の最新知見

~One Lambda Technical and Clinical Workshops Summary から~



One Lambda は毎年 3 月にアメリカ・カナダから臨床医や検査担当者が参加して意見交換を行う WORKSHOP『ADVANCED HLA TECHNICAL WORKSHOP』を開催しており、今年で 27 回目となります。来年は、3 月 3-7 日 TUCSON, ARIZONA で開催されますので是非日本の先生方にも参加して頂きたいと感じています。今年の『ADVANCED HLA TECHNICAL WORKSHOP』のプログラムは以下のようになっていました。

2013 年 3 月 5 日 (火曜日)

Assessing Patient Risk in Transplantation: Identifying DSA and Determining Clinical Significance

Elaine Reed, Ph.D
UCLA Immunogenetics Center
Los Angeles, CA

Stephan Busque, MD
Stanford University
Palo Alto, CA

Clifford Chin, MD
Children's Hospital
Cincinnati, OH

Interpretation of Luminex Antibody Bead Data and Crossmatch Correlation: Summary of a Multicenter Questionnaire

Session Panel:
John Hart, Baltimore, MD
Nancy Higgins, Indianapolis, IN
Cathi Murphey, San Antonio, TX
Harriet Noreen, Minneapolis, MN

Functional Genomics in Transplantation: Discovery, Mechanisms and Diagnosis

Daniel Salomon, MD
Scripps Research Institute
La Jolla, CA

2013 年 3 月 6 日 (水曜日)

Improving Patient Outcomes: Post-Transplant DSA Monitoring and Early Intervention

Tomasz Kozlowski, MD
University of North Carolina
Chapel Hills, NC

Duane Davis, MD
Duke University
Durham, NC

Peter Nickerson, MD
University of Manitoba
Winnipeg, Canada

HLA Case Study Presentations- Moderator

*Donna Phelan, CHS
St. Louis, MO*

Chimeric HLA Results in Buccal Cells Post Hematopoietic Stem Cell Transplantation

*Dorian A. Ayala, MS, CHS
San Antonio, TX*

False-Positive Flow Cytometry Crossmatch Results with Pronase-Treated T-Cells in Human immunodeficiency Virus-Infected Patients

*Daniel Magas, MT(ASCP), CHS
Itasca, IL*

Potential Biomarkers of FSGS

*Benita K. Book, MS
Indianapolis, IN*

Is It Binding to Denatured HLA-Antigen or Native HLA-Antigen?

*Bobbie Rhodes-Clark
Little Rock, AR*

Mystery Sticky Beads

*Peggy M Krefling
Minneapolis, MN*

Serial Dilutions of Single Antigen bead Assays Provide Additional Information in Transplant-Patient Monitoring

*Elizabeth Portwood, CHS
Cincinnati, OH*

Evening Lecture

*Emmanuel Zorn, Ph.D.
Harvard Medical School
Boston, MA*

2013年3月7日(木曜日)

Overcoming Obstacles: Managing Sensitized patients

*Robert Montgomery, MD
Jhons Hopkins University
Baltimore, MD*

*Adam Bingaman, MD
Texas Transplant Physicians Group
San Antonio, TX*

*Steve Woodle, MD
University of Cincinnati
Cincinnati, OH*

The Clinical Relevance of HLA Antibodies in Bone Marrow Transplantation

*David Senitzer, Ph.D.
City of Hope
Duarte, CA*

HLA Allele Level Matching in Unrelated Cord Blood Transplants

*Mary Eapen, MD
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, WI*

このレポートは、ワンラムダのワークショップのトピックスをASHIの季刊雑誌に掲載されたものの日本語要約です。

One Lambda 社 技術・臨床ワークショップ概要

Renata von Glehn Ponsirenas

Pontifical Catholic 大学 (パラナ、ブラジル)

移植免疫学研究所

One Lambda 社主催の 2013 年上級者 HLA 技術ワークショップおよび臨床医を対象とした組織適合性ワークショップが最近米国フロリダ州オーランドにおいて開催された。本年度の会議には米国および世界各国から約 150 人の HLA および移植の専門家が参加した。

【 DSA の臨床的意義 】

最初のセッションでは、カリフォルニア大学ロサンゼルス校の Elaine Reed 氏 (PhD)、スタンフォード大学医学部の Stephan Busque 氏 (MD, MSc)、シンシナティの小児病院医療センターの Clifford Chin 氏 (MD) の 3 名が発表した。この「移植における患者リスクの評価：DSA の臨床的意義」のセッションについて、以下に要約を示す。

抗体関連型拒絶反応 (antibody mediated rejection, AMR) は、同種移植における急性および慢性の移植臓器機能不全および機能損失の主な危険因子である^{1,2}。腎移植、心移植、および肺移植の研究によると、ドナー特異的抗体 (donor-specific antibody, DSA) が認められた場合は、移植臓器機能低下、死亡率増加、および慢性的な血管性拒絶反応の発現と強い関連性が認められている^{3,4}。このような同種抗体は、移植臓器に対して免疫応答を誘発することがあり、免疫応答には、補体の活性化によるもの、または補体非依存性機序として、Fc 受容体、補体受容体、およびサイトカインを介して内皮細胞および炎症性細胞に変化させることによるものがある^{1,5,6}。抗体による補体結合は、超急性および急性拒絶の原因として基本的なものである。免疫グロブリンのアイソタイプは、補体との結合能力がそれぞれ異なっている。補体 C1 の 3 つのサブタイプの 1 つである C1q の球状領域と移植臓器の内皮細胞上にある抗原エпитープに結合した IgG (補体との結合能力は、IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4) または IgM が相互作用を起こすことで補体活性化の古典的経路が開始され、標的細胞を溶解させることになる^{1,6}。移植前に補体結合 DSA を検出することで、急性 AMR のリスクを有する患者が特定できる。Yabu らは、C1q 結合 DSA 反応性が認められる成人の腎移植レシピエントでは、急性拒絶反応 (83% vs 42%, p = 0.03) および移植糸球体症 (50% vs 0%, p = 0.06) が多くみられることを示した⁷。C1q 結合 DSA 反応性が新規に認められる小児の腎移植レシピエントでは、拒絶反応 (60% vs 16.7%, p = 0.04) および移植臓器機能損失 (46.7% vs 15%, p = 0.04) の発生率が高かった。C1q 結合陽性の DSA が検出された場合は、移植臓器機能損失のリスクが 5.8 倍高いことを示すデータもある⁸。Chin らは、小児の心移植において移植直後に C1q

結合 DSA が検出された場合、常に AMR が認められることを明らかにした (PPV, NPV、感度、および特異度がすべて 100%, p = 0.001)。補体結合性抗体を検出することで、早期生着不全のリスクを有する患者を層別化することが可能となる。移植前検査では、C1q の測定がドナープール拡大や移植の機会が広がる⁹。

補体結合は急性 AMR の重要な発現機序であるが、補体の活性化がみられなくても抗体依存性の内皮細胞活性化によって慢性 AMR が発現する可能性がある¹。慢性 AMR は移植血管障害として現れ、緩やかに進行する血管閉塞を特徴とする障害で、内皮細胞および平滑筋細胞の増殖、成長因子および成長因子受容体の誘導、ならびに単核細胞の浸潤を引き起こす^{1,10}。移植臓器の内皮細胞および平滑筋細胞の表面に発現している MHC に抗体が結合すると、一連の細胞内シグナリングカスケードが起動され、細胞の生存および増殖が促進される。

【 移植後の DSA モニタリングによる早期治療 】

第 2 のセッションでは、ノースカロライナ大学の Tomazs Kozlowski 氏 (MD) のデューク大学医療センターの Duane Davis 氏 (MD, MBA)、およびカナダのマニトバ大学の Peter Nickerson 氏 (MD) の 3 名が発表した。この「患者予後の改善：移植後の DSA モニタリングによる早期治療」のセッションについて、以下に要約を示す。

すべての臓器移植で、不適合ドナー抗原に対してデノボの抗 HLA 抗体が産生されていると生着不全の発生率が高くなる¹⁹⁻²¹。デノボの DSA 産生の発生率は様々であり、HLA 不適合、感作状態、免疫抑制剤による治療に加え、検出法によっても異なる²²。腎移植では、非感作患者の 15% にデノボの DSA 産生が認められ、移植臓器の生着率が 40% 低下する可能性がある。抗体産生で特定されたリスクとしては、HLA-DRB1 における不適合、免疫抑制剤を服薬しないこと、および様々な拒絶反応がある。DSA 産生が認められた患者では、移植後 6 ヶ月までに様々な細胞性拒絶反応を起こす可能性があった。デノボの DSA は、主に蛋白尿の発現およびクレアチニン増加の予兆として検出される²³。

肺移植の研究によると、デノボの DSA 産生の発生率は 20% を超えると報告されている^{22, 24, 25}。HLA クラス II の HLA-DQ 抗体の産生が最も多いと考えられており、この抗体の存在は混合型および液性の拒絶反応と関係している²⁶。肺移植レシピエントでは、デノボの DSA 産生に伴って、進行性の換気量低下を引き起こす閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) が発現し、生存率が悪化する。感作患者では BOS のリスクが高い²⁶。

肝移植では、AMR を診断するための臨床的、組織学的、および免疫組織学的な基準が明確でないため、DSA の影響については異論がある。それでも、肝移植後における抗体産生の発生率は約 20% に上る²²。Kozlowski らは、197 例の ABO 適合肝移植に関するデータを報告し、19 例の患者が移植前にフローサイトメトリー法による交差適合試験が陽性 (+XM) で、単一抗原ビーズ (single antigen bead, SAB) により MFI 値 (平均蛍光強度) が 4779 ~ 16898 の範囲で DSA が検出されたことを示した。AMR の診断に用いた基準は、移植臓器機能不全の証拠、DSA の存在、形態学的な組織破壊、および肝臓類洞内皮に対する C4d リニア染色陽性であった。感作患者 19 例のうち、移植後も +XM で DSA レベルを保っていた患者はわずか 3 例で、移植からごく初期のうちに AMR が発現した。DSA の除去を試みたところ、移植臓器機能が改善される点では一時的な効果が認められたが、最終的には拒絶反応が再発した。以上の結果から、肝移植における急性 AMR はまれなイベントであると考えられるが、予後の悪化につながる可能性があること、および移植前に DSA が認められた場合、移植後も DSA が残存していない限り、有害ではない可能性があることが示される²⁷。抗 HLA DSA について、モニタリングを特に移植後の早期に開始することで、急性 AMR の患者および早期の移植臓器機能不全が識別できるため、早期の治療介入が可能となり、移植臓器および患者の予後が改善される^{3, 28}。

【 感作患者の管理 】

第 3 のセッションでは、ジョンズ・ホプキンス病院の Robert A. Montgomery 氏 (MD, PhD) およびのメソディスト移植病院の Adam Bingaman 氏 (MD, PhD) 2 名が発表した。この「障害の克服：感作患者の管理」のセッションについて、以下に要約を示す。

過去および現在における HLA 抗原に対する感作は、移植にとって課題のひとつである²⁹。輸血、妊娠、および HLA 不適合移植により過去に HLA 抗原へ曝露されることで感作が成立する。様々な原因によって獲得した免疫は、同一患者再感作されることにより、より強化され、反応性が広がり、永続する可能性がある^{30, 31}。広範な感作を受けた患者は、標的となる HLA 抗原を発現しているドナーから臓器移植を受けた場合、急性 AMR、移植臓器機能の遅延、および長期的合併症のリスクが高くなる。そのため、感作された移植

候補者は移植へのチャンスが制限されることで、待機時間が長くなり、透析依存期間 (罹病率および死亡率を増加させることが知られている因子) が長期化する^{32, 33}。2009 年に全米臓器配分ネットワーク (United Network for Organ Sharing, UNOS) は、容認できない HLA 不適合および 80% を超える CPRA (Calculated Panel Reactive Antibody) を採用し、感作ポイントを与えることで、このような患者に対する腎臓提供の優先順位に関する評価方法を変更した^{32, 34, 35}。この方針により、CPRA が 80 ~ 98% の患者に対する腎臓提供が実質的に増加した。この新たな方針では、CPRA が 80% を超える患者に 4 ポイントを与えることで、CPRA が 80 ~ 98% の患者の移植率を高めることが可能になったが、CPRA が 98% を超える患者は、待機者リストにおいて依然として不利になっていた。2012 年に臓器調達移植ネットワーク (Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN) および UNOS の腎移植委員会が CPRA に基づく移植率について実施した解析によると、CPRA が 80 ~ 84% の患者の移植率は 1000 患者・年当たり約 500 であったが、CPRA が 98% を超える場合は 1000 患者・年当たり 100 まで、CPRA が 100% の感作に達した場合は 1000 患者・年当たり 25 まで低下していた³⁶。このように、CPRA が 98% を超える患者は、待機者リストにおいて他の患者群と比較して依然として不利になっている。

ドナーの血液型または HLA の不適合を克服するには、脱感作法、ペアによる腎交換 (kidney paired donation, KPD) 法、またはこの 2 つの方法を併用する 3 つの戦略がある。これらの選択肢のうち適切な方法は、レシピエントの既往歴および免疫学的状態によって決まる。

脱感作法は、ABO 不適合 (AB 型など) および PRA 検査値が高いために肝臓ドナーと不適合の患者に対して選択されるが、抗体の MFI 値が比較的 low、交差適合試験でフローサイトメトリー法陽性 / CDC 法陰性のために、免疫学的リスクが低い患者には選択されない。

ペアによる腎交換 (KPD) 法は、DSA が高抗体価 (AHG スクリーニングで 1 : 32 を超える) で脱感作に困難を伴うことが想定され、交差適合試験陽性 (不適合が繰り返す) でも容易に組み合わせが可能 (血液型が O 型) な生体臓器提供者がいる患者に対して好ましい選択肢である。脱感作法と KPD 法の併用は、PRA 検査値が高く、適合する生体臓器提供者がいない患者に対する唯一の選択肢となる可能性がある。KPD 法は、このような不利な状況に立たされた患者に対して移植を実現する手法の 1 つと考えられる。この選択肢は、ドナー待機者リストの低い順位で長年にわたって待機している感作レベルの高い患者における移植率向上に役立つ可能性がある³⁷。

One Lambda Technical and Clinical Workshops Summary

Renata von Glehn Ponsirenas
Transplant Immunology Laboratory
Pontifical Catholic University
Parana, Brazil

The 2013 Advanced HLA Technical Workshop and Clinical Histocompatibility Workshop, organized by One Lambda Inc., was recently held in Orlando, Fla. About 150 HLA and transplant professionals from the United States and around the world attended this year's meeting.

Identifying DSA and Defining Clinical Relevance

The first session included three presenters: Elaine Reed, PhD, from UCLA in Los Angeles; Stephan Busque, MD, MSc, from Stanford University School of Medicine in Palo Alto; Clifford Chin, MD, from Children's Hospital Medical Center in Cincinnati. The following is a summary of their session, "Assessing Patient Risk in Transplantation: Identifying DSA and Defining Clinical Relevance."

Antibody mediated rejection (AMR) represents a major risk factor for acute and chronic allograft dysfunction and graft loss.^{1,2} Studies in kidney, heart and lung transplantation have shown a strong association between the presence of donor-specific antibodies (DSA) and decreased graft function, increased mortality and the incidence of chronic vascular rejection.^{3,4} Alloantibodies can trigger the immune response to an allograft by activating complement or through complement-independent mechanisms by inducing changes in endothelial cells and inflammatory cells through Fc receptors, complement receptors and cytokines.^{1,5,6} Complement fixation by antibodies is fundamental to the pathogenesis of hyperacute and acute rejection. Immunoglobulin isotypes differ in their ability to fix complement. The globular domains of C1q, one of the three components of C1, interact with IgG (IgG3>IgG1>IgG2>IgG4) or IgM bound to antigen epitopes on the graft endothelium, initiating the classic complement pathway leading to target cell lysis.^{1,6} Detection of complement-fixing DSA pre-transplantation indicates those at risk for acute AMR. Yabu et al., showed that adult kidney recipients with reactive C1qfixing DSA experienced more acute rejection (83% versus 42%, p=0.03) and transplant glomerulopathy (50% versus 0%; p=0.06).⁷ Pediatric kidney recipients with de novo C1q DSA reactivity had higher rates of rejection (60% versus 16.7%, p=0.04) and graft loss (46.7% versus 15%, p=0.04). The data also shows that the presence of C1q-positive DSA increased the risk of graft loss 5.8 times.⁸ In pediatric heart transplantation, Chin et al. showed in the immediate post-transplant period that the presence of C1q

DSA always preceded AMR (100% PPV, NPV, sensitivity and specificity, p=0.001). Detection of complement-fixing antibodies permits stratification of those at risk for early graft failure. In pretransplant assessment, C1q assay can help to expand the donor pool and improve transplant accessibility.⁹

Although complement fixation is an important mechanism for acute AMR, chronic AMR can occur in the absence of complement activation by antibody-mediated endothelial cell activation. Chronic AMR presents as transplant vasculopathy where the lesions are characterized by gradual luminal occlusion of the vessels resulting in endothelial and smooth muscle cell proliferation, induction of growth factors and growth factor receptors and infiltrating mononuclear cells.^{1,10} Antibodies binding to MHC expressed on the surface of endothelial cells and smooth muscle cells of the graft can transduce a series of intracellular signaling cascades resulting in cell survival and proliferation. Ligation by antibodies of HLA class I on cultured cytoskeletal fractions of endothelial cells induces rapid cytoskeletal remodeling with the formation of actin stress fibers and the activation of Src family kinases. Actin cytoskeleton regulates important cellular functions in endothelial cells including proliferation, migration and permeability. High-titer anti-HLA class I antibodies stimulate intracellular signals up-regulating growth factor receptors and stimulating cell proliferation via the MAPK signaling pathway.¹² Additionally, leukocyte recruitment is induced through the release of Weibel-Palade bodies, which control inflammation, thrombosis and atherogenesis.¹³ Low-titer anti-HLA class I antibodies, through phosphorylation of Src, FAK and paxillin, can stimulate both cell survival (mTORC2 pathway) and cell proliferation (mTORC1 pathway) signals.¹⁴⁻¹⁷ There is also evidence suggesting that phosphorylation of S6 ribosomal protein, a downstream target of the mTORC1 signaling pathway, may be a marker for AMR.¹⁸

Post-transplant DSA Monitoring and Early Intervention

The second session included three presenters: Tomasz Kozłowski, MD, from University of North Carolina at Chapel Hill; Duane Davis, MD, MBA, from Duke University Medical Center in Durham; Peter Nickerson, MD, from University of Manitoba in Canada. The following is a summary of their session, "Improving Patient Outcomes: Post-transplant DSA Monitoring and Early Intervention." One Lambda Technical and Clinical Workshops Summary Renata von Glehn Ponsirenas Transplant Immunology Laboratory Pontifical Catholic University Parana, Brazil ASHI Quarterly 27 Second Quarter 2013 The development of de novo anti-HLA to mismatched donor antigens is associated with increased rates of graft failure in all solid organ transplants.¹⁹⁻²¹ The incidence of de novo DSA formation varies due to HLA mismatches, sensitization status, immunosuppressive drug therapy and even the technique used for detection.²² In kidney transplantation, 15% of non-sensitized patients are likely to form de novo DSA leading to a 40% reduction in graft survival. The risks identified for antibody development are: mismatch in HLA-DRB1, non-adherence to immunosuppressive medication and clinical or subclinical rejection. Patients that developed DSA were more likely to have preceding clinical and subclinical cellular rejection before six months post-transplantation. De novo DSA is detected mostly before the onset of proteinuria and rise in creatinine.²³

Studies in lung transplantation report the incidence of de novo DSA formation at over 20%.^{22,24,25} Class II HLA-DQ antibodies seem to be the most frequently developed, and their presence is related to mixed and humoral rejection.²⁶ Development of de novo DSA in lung recipients is associated with the development of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) – a condition of progressive airflow decline, and worse survival rates. Sensitized patients have an increased risk of BOS.²⁶

The role of DSA in liver transplantation is controversial due to the lack of clear clinical, histological and immunohistological criteria to diagnose AMR. Still, the incidence of antibody formation after liver transplant is about 20%.²² Kozłowski et al., showed data of 197 ABO-compatible liver transplants, 19 patients presented a positive flow crossmatch (+XM) and DSA detected by single antigen beads (SAB) in a range of 4,779 to 16,898 MFI (mean fluorescence intensity) pre-transplant. The criteria used to diagnose AMR were evidence of graft dysfunction, presence of DSA, morphological tissue destruction and positive C4d linear staining on the graft sinusoidal endothelium. Only three of the 19 sensitized patients maintained their +XM and levels of DSA post-

transplant, and they developed early AMR within the first weeks of transplantation. While attempts to eliminate DSA were transiently successful in improving graft function, ultimately there was recurrence of rejection. Results show that acute AMR in liver transplantation may be a rare event but can lead to worse outcomes, and the presence of DSA pre-transplantation may not be detrimental as long as the DSA does not persist after transplantation.²⁷ Prospective monitoring of anti-HLA DSA, especially in the early post-transplant period, can identify patients with acute AMR and early graft dysfunction, allowing for early intervention and improved graft and patient outcomes.^{3,28}

Managing Sensitized Patients

The third session included two presenters: Robert A. Montgomery, MD, PhD, from Johns Hopkins Hospital in Baltimore and Adam Bingaman, MD, PhD, from Methodist Specialty and Transplant Hospital in San Antonio. The following is a summary of their session, "Overcoming Obstacles: Managing Sensitized Patients."

Previous and/or current sensitization to HLA antigens is a challenge to transplantation.²⁹ Sensitization occurs due to previous exposure to HLA antigens from transfusion, pregnancy and HLA mismatched transplantation. Immunization by different causes, acting in the same patient, may be stronger, poly-reactive and prolonged.^{30,31} Broadly sensitized patients have an increased risk of acute AMR, delayed graft function and long-term complications when transplanted with a donor that expresses the target HLA antigen(s). Therefore, sensitized transplant candidates have limited access to transplantation with longer waiting time and extended time on dialysis - factors known to increase morbidity and mortality.^{32,33} In 2009, UNOS (United Network for Organ Sharing) implemented unacceptable HLA-mismatches and CPRA (Calculated Panel Reactive Antibodies) over 80% was awarded sensitization points and changed how those patients were ranked for kidney offers.^{32,34,35} This policy substantially increased kidney offers to patients with CPRAs between 80 and 98%. With this new policy, giving four points for patients with CPRA over 80% made it possible to increase transplant rates of patients with CPRA between 80 and 98%, but patients with CPRA higher than 98% were still in disadvantage in the waiting list. A 2012 analysis by OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) and the UNOS Kidney Transplant Committee of transplant rates according to CPRA found that the transplant rate for patients with a CPRA of 80 to 84% was around 500 per 1,000 patient-years, while above 98% the transplant rate was reduced to 100 per 1,000 patient-years and 25 per 1,000 patient-years

when the sensitization reaches 100% of CPRA.³⁶ Patients with CPRA over 98% are thus still disadvantaged on the waitlist, compared to the other groups.

There are three strategies to overcome donor blood type or HLA incompatibility: desensitization, kidney paired donation (KPD) or a combination of the two modalities. The selection of the appropriate option depends on the history and immunological status of the recipient.

Desensitization is the choice for patients with an incompatible live donor due to ABO mismatch (e.g. type AB) and high PRA, but who are at low immunologic risk because of relatively low antibody MFIs and Flow positive/CDC negative crossmatches.

Paired Kidney Donation (KPD) is the preferred option for patients with high-titered DSA (AHG screen >1:32) who would be difficult to desensitize and who have a crossmatch-positive living donor (with repeat mismatches) who can be easily paired (blood type O). The combination of desensitization and KPD may be the only choice for patients with high PRAs and unsuitable living donors. KPD may be a way to transplant these disadvantaged patients. This option may help to improve transplant rates for the highly sensitized patients who wait many years on the deceased donor waiting list.³⁷

References

1. Colvin RB and Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:807-17.
2. Bartel G, Wahrmann M, Exner M, Regele H, Schillinger M, Hörl WH and Böhmig GA. Determinants of the complement-fixing ability of recipient presensitization against HLA antigens. *Transplantation* 2007; 83:727-33.
3. Singh N, Pirsch J and Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplantation Reviews* 2009; 23:34-46.
4. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose M, Stewart S, Suci-Foca N, Zeevi A, Fishbein MC. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:153-59.
5. Li F, Atz ME, and Reed E F. Human leukocyte antigen antibodies in chronic transplant vasculopathy—mechanisms and pathways. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:5. 557-62.
6. Sis B. Endothelial molecules decipher the mechanisms and functional pathways in antibody-mediated rejection. *Hum Immunol* 2012; 73:1218-25.
7. Yabu JM, Higgins JP, Chen G, Sequeira F, Busque S, and Tyan DB. C1q-fixing human leukocyte antigen antibodies are specific for predicting transplant glomerulopathy and late graft failure after kidney transplantation. *Transplantation* 2011; 91:342-47.
8. Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, Lou CD, Alexander SR, Tyan DB. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with graft loss. *Pediatr Transplantation* 2012; 16:12-16.
9. Clifford C, Chen G, Sequeira F, Berry G, Siehr S, Bernstein D, Rosenthal D, Reinhartz O, Tyan D. Clinical usefulness of a novel C1q assay to detect immunoglobulin G antibodies capable of fixing complement in sensitized pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:158-63.
10. Zhang X, Reed EF. Effect of Antibodies on Endothelium. *Am J Transplant* 2009; 9:2459-65.
11. Ziegler ME, Souda P, Jin YP, Whiteleggen JP and Reed EF. Characterization of the endothelial cell cytoskeleton following HLA class I ligation. *PloS One* 2012; 7:e29472.
12. Harris PE, Bian H, Reed EF. Induction of high affinity fibroblast growth factor receptor expression and proliferation in human endothelial cells by anti-HLA antibodies: a possible mechanism for transplant atherosclerosis. *J Immunol* 1997; 159:5697-704.
13. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI and Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 678-89.
14. Jindra PT, Jin YP, Rozengurt E and Reed EF. HLA class I antibody-mediated endothelial cell proliferation via the mTOR pathway. *J Immunol* 2008; 180:2357-366.
15. Jindra PT, Zhang X, Mulder A, Claas F, Veale J, Jin YP and Reed EF. Anti-HLA antibodies can induce endothelial cell survival or proliferation depending on their concentration. *Transplantation* 2006; 82:S33-S35.
16. Jindra PT, Hsueh A, Hong L, Gjertson D, Shen XD, Gao F, Dang J, Mischel PS, Baldwin III WM, Fishbein MC, Kupiec-Weglinski JW and Reed EF. Anti-MHC class I antibody activation of proliferation and survival signaling in murine cardiac allografts. *J Immunol* 2008;180:2214-224.
17. Li F, Atz ME and Reed EF. Human leukocyte antigen antibodies in chronic transplant vasculopathy—mechanisms and pathways. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:557-62.
18. Lepin EJ, Zhang Q, Zhang X, Jindra PT, Hong LS, Ayele P, Peralta MVP, Gjertson DW, Kobashigawa JA, Wallace WD, Fishbein MC and Reed EF. Phosphorylated S6 Ribosomal Protein: A Novel Biomarker of Antibody - Mediated Rejection in Heart Allografts. *Am J Transplant* 2006; 6:1560-71.



19. Terasaki PI and Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4:438-43.
20. Terasaki PI and Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80:1194-97.
21. Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, Sellares J, Reeve J and Halloran PF. De Novo Donor-Specific Antibody at the Time of Kidney Transplant Biopsy Associates with Microvascular Pathology and Late Graft Failure. *Am J Transplant* 2009; 9:2532-41.
22. Cai J and Terasaki PI. Incidence and role of antibody in graft injury: How can it best be monitored?. *Transplantation Reviews* 2004;18:192-203.
23. Wiebe C, Gibson IW, Blydt - Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, Goldberg A, Birk PE, Rush DN and Nickerson PW. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor - Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. *Am J Transplant* 2012; 12:1157-67.
24. Zeevi A, Marrari M, Spichy K, Morrell M, Gries C, McDyer J, Pilewisk J, Zaldonis D, Bhama J, Shigemura N, Yousem S, Duquesnoy R, D'Cunha J, Bermudez C. Increased Frequency of Class II HLA-DQ Donor-Specific Antibodies Is Associated with Mixed Cellular and Humoral Rejection in Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:S76.
25. Hachem RR, Kamoun M, Budev M, Askar M, Vivek A, Levine DJ, Pollack MS, Dhillon G, Schechtman K, Lorriana LE, Baxter-Lowe LA, Mohanakumar T, Tyan D and Yusen RD. HLA Antibodies after Lung Transplantation: Early Results of the HALT Study. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:S76-7.
26. Snyder LD, Wang Z, Chen DF, Reinsmoen NL, Finlen Copeland CA, Davis WA, Zaas DW, Palmer SM. Implications for human leucocyte antigens antibodies after lung transplantation: a 10 year experience in 441 patients. *Chest* 2013; doi: 10.1378/chest.12-0587. [Epub ahead of print].
27. Kozlowski T, Rubinas T, Nickleit V, Woosley J, Schmitz J, Collins D, Hayashi P, Passannante A and Andreaoni K. Liver allograft antibody-mediated rejection with demonstration of sinusoidal C4d staining and circulating donor-specific antibodies. *Liver Transplant* 2011; 17:357-68.
28. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, Pham PTT, Danovitch GM, Gritsh HA and Reed EF. Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. *Transplantation* 2005; 79:591-8.
29. Bingaman AW, Murphey CL, Vargas-Palma J and Wright F. A virtual crossmatch protocol significantly increases access of highly sensitized patients to deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 12:1864-68.
30. Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ and Praff WW. Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. *Transplantation* 1984; 37:249-53.
31. Glotz D, Antoine C, Julia P, Pegaz - Fionnet B, Duboust A, Boudjeltia S, Fraoui R, Combes M and Bariety J. Intravenous immunoglobulins and transplantation for patients with anti - HLA antibodies. *Transplant international* 2004; 17:1-8.
32. Cecka JM. Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant* 2010; 10:26-9.
33. Grafals M and Akalin E. The highly sensitized renal transplant recipient. *Nephrology Rounds* 2009; 7:304-70.
34. OPTN Policy 3.5. Organ distribution: allocation of deceased kidneys.
35. http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_7.pdf
36. Leffel MS. The calculated panel reactive antibody policy: an advancement improving organ allocation. *Cur Opin Transplant* 2011; 16:404-09.
37. Proposal to substantially revise the national kidney allocation system, July, 2012. Kidney Transplantation Committee. UNOS/ OPTN http://optn.transplant.hrsa.gov/PublicComment/pubcommentPropSub_311.pdf
38. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: Integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant* 2010; 10:449:57.

日本総代理店

株式会社

ベリタス

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 2-7-14 八洲ビル
TEL.03-3593-3211(代) FAX.03-3593-3216
E-mail: veritas@veritastk.co.jp

<http://www.veritastk.co.jp/>