

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2022B - 12						
研究開発課題名	肝臓移植における免疫寛容誘導予測システムの確立						
分類※	<input type="checkbox"/> ①	<input checked="" type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input checked="" type="checkbox"/> ④	<input checked="" type="checkbox"/> ⑤	<input type="checkbox"/> ⑥	<input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input checked="" type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S		
主任研究者	所属	臓器移植センター					
	役職	医師					
	氏名	清水 誠一					
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日						

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要

本研究の目的は、マウス肝移植において教師あり機械学習でAI予測モデルを用いた免疫寛容誘導予測システムを確立し、最終的には実臨床における免疫寛容誘導予測システムの確立を目的とする。さらにその完成されたモデルから免疫寛容誘導に関わる遺伝子の候補を可能性の高いものから順序を付けてリストすることである。

今年度は、マウス肝移植モデルにおいておこなった研究を論文化し、現在投稿中である。また次年度以降に行う予定である、肝移植ドナー検体を用いた研究の準備をおこなった。

非近交系マウス肝移植モデルおよび肝移植患者検体を用いた免疫寛容関連遺伝子解析

非近交系マウス(ICR)を用いた肝移植を行い、移植後連日経過観察を行い、拒絶が確認された時点でドナー臓器を採取した。拒絶反応を起こしたマウスは20日以内に死亡した。免疫寛容の誘導に関しては、先行研究より、肝移植後80日を持って免疫寛容が誘導されたと判定することとし、ドナー臓器の拒絶が確認されなかった肝臓移植動物においては、肝移植後80日に血液、ドナー臓器採取をおこなった。

ドナー臓器からゲノムDNAを分離精製し、NGSにて全エクソームシーケンスを行った。

個体ごとに決定されたジェノタイプに対し、免疫応答の結果を対応させたビッグデータを入

力値して深層学習や線形分類といった教師あり機械学習により AI モデルの構築をおこなった。機械学習のためのアレルコーディングを行い、畳み込みニューラルネットワークによる教師あり学習ディープラーニングと線形分類をもちいて、AI 予測モデルを用いた免疫寛容誘導予測システム作成が可能であることを確認した。本研究の結果については論文投稿中である。

臨床肝移植症例における肝移植予後（免疫寛容誘導）予測モデル確立と妥当性の検討

移植後のウイルス感染に関する研究に際して、ドナーの血液から抽出された DNA が保管されていることを確認した。

また遺伝子研究に関する同意も肝移植時に採取していることを確認した。

臨床研究計画書を作成し、倫理委員会の承認も得た。ヒトサンプルの確認まで行っているの、次年度には DNA アレイの解析を行い、機械学習のためのアレルコーディングを行い、畳み込みニューラルネットワークによる教師あり学習ディープラーニングと線形分類をもちいて、AI 予測モデルを用いた免疫寛容誘導予測システム作成する予定である。