creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학석사 학위논문

신장이식 거부반응과 이식 전 non-HLA 항체의 연관성

2022년 2월

서울대학교 대학원

의학과 검사의학전공

오 인 성

신장이식 거부반응과 이식 전 non-HLA 항체의 연관성

지도 교수 송 은 영

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2021년 10월

서울대학교 대학원

의학과 검사의학전공

오 인 성

오인성의 의학석사 학위논문을 인준함

2022년 1월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

서론: Non-human leukocyte antigen (HLA) 항체는 신장이식 거부반응에 영향을 미칠 것으로 보고된다. 본 연구에서는 신장이식을 받은 환자들에서 항체매개 거부반응의 발생과 이식 전 non-HLA 항체의 연관성을 분석하고자 하였다.

방법: 본 연구에서는 2015년에서 2021년 사이 서울대학교 병원에서 신장이식을 시행한 394명의 환자를 대상으로 non-HLA 항체에 대하여 분석하였다. 394명의 환자들은 45명의 항체매개 거부반응(ABMR, Antibody mediated rejection)을 진단받은 환자들과 197명의 T-세포매개 거부반응(TCMR, T-cell mediated rejection)을 진단받은 환자들, 152명의 거부반응이 진단되지 않은 환자들로 구성되었다. Multiplex bead immunoassay 방법인 LABScreen Autoantibody (One Lambda, Canoga Park, CA, USA)검사를 이용하여 총 39 종류의 non-HLA 항체의 median fluorescent intensity (MFI)를 분석하였으며 anti-MICA antibody는 LABScreen Mixed (One lambda, Canoga Park, CA, USA)를 이용하여, anti-AT1R antibody는 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)방법인 EIA-AT1RX (One lambda, Canoga Park, CA, USA)을 이용해 분석하였다. 이후 각 환자군에 대해 분석된 non-HLA 항체들의 MFI 값과 고항체강도 검체의 비율을 비교하였다. 측정된 각 항체들에 대해 다변수 로지스틱 회귀분석을 이용하여 항체매개 거부반응의 발생과의 관계를 분석하였으며, Kaplan-Meier 법을 통해 항체매개 거부반응의 발생에 대한 생존분석을 시행하였다.

결과: 다변수 로지스틱 분석에서 항체매개 거부반응의 발생은 anti-collagen type I (≥ 75% reference background value, HR = 11.1, P = 0.001)과 anti-collagen type IV 항체 (HR = 2.5, P = 0.020)가 고항

체강도를 보인 경우 증가하였다. 또한, anti-ARHGDIB (HR = 0.4, P = 0.026), anti-collagen type II (HR = 0.3, P = 0.001)와 anti-LG3 (HR = 0.3, P = 0.022)항체가 고항체강도를 보인 경우는 항체매개 거부반응의 발생이 감소하였다. 생존분석에서 항체매개 거부반응은 anti-collagen type I 과 type IV 항체 고항체강도 군에서 많이 발생하였으며, anti-ARHGDIB, LG3 and collagen type II 항체 고항체강도 군에서 적게 발생하였다.

결론: 이식 전 환자 검체의 anti-collagen type I과 anti-collagen type IV 항체의 증가는 이식신에서 항체매개 거부반응의 발생과 연관이 있었으며 anti-ARHGDIB, LG3, collagen type II 항체의 증가는 이식신에서 항체매개 거부반응의 감소와 연관이 있었다. 본 연구를 통해 non-HLA 항체들 중 어떤 항체들이 이식신에서 항체매개 거부반응과 연관이 있는지 확인하였다. 이는 향후 이식신의 거부반응의 고위험군을 선별하고 추후 치료방침을 정하는 것에 도움을 줄 것이다.

주요어: 신장이식, non-human leukocyte antigen 항체, 항체매개 거부반응, T-세포 매개 거부반응

학 번: 2020-27071

목 차

초록 i

목차 iii

표 목록 v

그림 목록 vii

서론 1

연구대상 및 방법 4

1. 연구대상 4

2. Non-HLA antibody의 측정 4

3. Anti-AT1R antibody와 anti-MICA antibody의 측정 6

4. 환자 정보조사 7

5. 통계 분석 7

결과 11

1. 환자의 임상적 특성 11

2. 환자군별 이식 전 non-HLA antibody의 MFI 값의 비교 12

3. 환자군별 이식 전 non-HLA antibody의 고항체강도 검체의 비율의 비교 13

4. 세 군 간 이식 전 anti-AT1R과 MICA antibody 고항체강도 검체 비율의 비교.....14

5. 탈감작 치료 시행 후 채취된 검체와 탈감작 치료 이전 채취되었

거나 탈감작 치료를 받지 않은 환자의 검체 사이의 비교 15

6. 이식 전 고역가의 HLA-DSA 검출이 되지 않았던 환자들에서 세 군 간의 차이 17

7. 탈감작 치료를 받지 않은 환자들에서 세 군 간의 차이 18

8. 탈감작 치료를 시행한 후에도 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들을 제외한 세 군 간 차이 20

9. ABMR 진단 시 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들을 제외한 non-HLA antibody들의 비교 22

10. ABMR 군 중, 이식 전 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들과 고역가가 아니었던 환자들 간 non-HLA antibody의 차이 23

11. ABMR 군 중, ABMR 진단 당시 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들과 고역가가 아니었던 환자들 간 non-HLA antibody의 차이 24

12. ABMR의 발생에 대한 위험인자의 로지스틱 회귀분석.....25

13. 항체 별 고항체강도 여부에 따른 ABMR의 발생에 대한 생존곡선 27

14. ABMR 군에서 이식 시와 ABMR 진단시의 non-HLA antibody들의 비교 27

고찰 74

결론 79

참고문헌 80

초록 (영문) 85

표 목록

Table 1. Antibodies list of LABScreen Autoantibody and 75% cutoff MFI value of reference background value.....9

Table 2. Clinical characteristics of the study cases.....30

Table 3. Comparison of MFIs of non-HLA antibody in antibody-mediated rejection, T-cell mediated rejection, and no rejection control.....32

Table 4. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody in antibody-mediated rejection, T-cell mediated rejection, and no rejection control.....34

Table 5. Comparison of the difference in the ratio of samples with high titers of anti-AT1R and MICA antibody by three groups.....36

Table 6. Comparison of MFI between patients who collected samples after desensitization treatment and those who did not.....37

Table 7. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between patients who collected samples after desensitization treatment and those who did not.....39

Table 8. Comparison of MFI value between three groups in patients without pre-transplant HLA-DSA detection.....41

Table 9. The difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between three groups in patients without pre-transplant

HLA-DSA detection.....44

Table 10. Comparison of MFI value between three groups in patients not receiving desensitization treatment.....46

Table 11. The difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between three groups in patients not receiving desensitization treatment.....49

Table 12. Comparison of MFI values in patients except those who were high titer of HLA-DSA after desensitization treatment.....51

Table 13. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody in patients except those who were high titer of HLA-DSA after desensitization treatment.....54

Table 14. Comparison of MFI value between three groups after excluding patients who were high titer of HLA-DSA at the time of ABMR diagnosis.....56

Table 15. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between three groups after excluding patients who were high titer of HLA-DSA at the time of ABMR diagnosis.....59

Table 16. Comparison of MFI values between ABMR patients with high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at pre-transplantation.....61

Table 17. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between ABMR patients with high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at diagnosis.....63

Table 18. Comparison of MFI values between ABMR patients with presence of high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at ABMR diagnosis.....64

Table 19. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between ABMR patients with high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at ABMR diagnosis.....66

Table 20. Regression analysis to investigate the factors associated with acute antibody mediated rejection.....68

Table 21. Comparison of MFI before transplantation and at diagnosis of ABMR in ABMR patients.....69

Table 22. Comparison of MFI before transplantation and at diagnosis of ABMR in ABMR patients (excluding patients with high titer of HLA-DSA at diagnosis of ABMR).....70

그림 목차

Figure 1. Kaplan-Meier curves for occurrence of ABMR without high titer of HLA-DSA at the time of ABMR diagnosis.....73

서 론

신장이식은 뇌사자 또는 정상인의 신장을 말기 신부전 환자의 몸에 이식하는 치료이며 말기 신부전 환자의 삶의 질을 향상시키기 위한 치료법이다(1). 1954년 사람 간 신장이식이 최초로 성공한 이후(2), 수술 기법, 면역억제제와 탈감작 치료의 발전이 이루어져 신장이식의 성공률은 비약적으로 발전하였지만, 이식신의 거부반응은 여전히 신장이식의 가장 큰 걸림돌이다. 미국에서 2019년 기준 이식신의 5년 생존율은 평균 90% 내외로, 10% 정도의 신장이식을 받은 환자들이 거부반응에 의한 신장이식의 실패가 일어나고 있는 것이다(3). 신장이식은 삶의 질을 높여 주는 목적의 치료법인 면도 있는 만큼, 이식신의 거부반응에 의한 삶의 질 저하를 최소화하는 것은 중요한 일이다(4). 따라서, 신장이식 전 공여자와 수여자에 대하여 여러 검사를 통해 이식의 적합성을 확인하는 것은 필수적인 일이라 할 수 있으며, 신장이식 전 이식 후 거부반응을 최소화하거나, 미리 위험도를 예측하여 면역억제제의 사용 정도를 결정하기 위한 검사들이 연구되고 있다(5, 6).

신장이식에서 주요한 거부반응으로는 antibody-mediated rejection (ABMR)과 T-cell mediated rejection (TCMR)이 있다(7). 이 중 ABMR은 체액성 면역에 의해 이식신의 혈관 내피세포가 손상되거나 변형되어 생기는 면역 거부반응으로, 이식신의 급성 거부반응과 만성 거부반응의 발생에 모두 관여할 수 있으며 이식신의 장기 생존율을 감소시킨다(8). 잘 알려진 ABMR의 원인으로는 항-ABO 항체와 항-HLA 항체가 있다(9). ABO 혈액형 부적합 이식을 시행한 경우 공여자 신장의 ABO 항원과 수여자의 혈액에 이미 존재하고 있던 항-ABO 항체가 반응함으로써 ABMR이 일어난다(10). 이는 오랜 시간동안 ABO 혈액형 부적합이 이식의 금기가 되는 이유가 되었지만, 최근에는 리툭시

맙 등의 약제와 탈감작 치료의 발전으로 ABO 혈액형 부적합 이식도 많이 이루어지고 있다(11). 공여자의 HLA 형별이 수여자의 HLA 형별과 일치하지 않는 경우, 이미 이전의 수혈, 임신 등의 항원 노출에 의해서 감작되어 있던 항-HLA 항체 또는 신장이식에 의해 노출된 항원에 의해 감작되어 생성된 항-HLA 항체와 이식신의 HLA 항원이 반응하여 거부반응을 일으키게 된다(12). 따라서, 고형장기 이식시에는 최대한 공여자와 수여자의 HLA 형별을 일치시키는 것이 추후 ABMR의 발생을 줄이거나 이식신의 장기생존율에 유리하다. 하지만 대부분의 신장이식에선 HLA 형별 불일치가 생기게 되기 때문에, ABMR에 대한 위험을 줄이기 위해선 이식 전 HLA 교차시험, HLA 항체검사 등을 실시하여 수여자에서 공여자의 HLA 항원에 대한 감작 여부를 평가하고 공여자를 교체하거나 또는 이식 전 탈감작 치료의 여부를 결정하여야 한다(13, 14).

흥미롭게도, ABO 혈액형이 부적합이 아닌 신장이식을 받은 환자들 중 ABMR이 진단되었으나 HLA donor specific antibody (HLA-DSA)가 검출되지 않는 환자들이 존재하였으며 Aleksandar S. et al. 등은 935명의 신장이식을 받은 환자들을 대상을 한 연구에서 ABMR을 진단받은 환자 중 진단 시 HLA-DSA가 검출되지 않은 환자의 비율을 59.1% 정도로 보고한 바 있다(15). 따라서 이러한 환자들에 있어 ABMR의 발생에 기여한 것은 항-HLA 항체가 아닌 항체들이며, 이를 non-HLA antibody라 하여 non-HLA antibody가 ABMR에 미치는 영향에 대해 많은 연구들이 이루어지고 있다(16).

신장이식에서 ABMR과 연관이 있다고 알려진 non-HLA antibody들은 대표적으로 anti-AT1R antibody (17)와 anti-MICA antibody (18)가 있다. Anti-AT1R antibody는 신장이식 환자에서 ABMR 발생시 채취된 검체에서 유의하게 높아진 것이 확인된 바 있다(19). 또한 anti-AT1R antibody는 폐이식에서도 이식 전 농도가 높은 경우 de novo HLA-항체의 생성 확률을 높이며 ABMR의 발생위험이 증가함이 보고된 바 있다(20). Anti-MICA antibody에서는 신장이식 전

환자의 검체에서 anti-MICA antibody가 단독으로 고항체강도인 경우는 그렇지 않은 경우에 비해서 유의한 이식신 생존율의 차이가 없었지만, 이식 전 anti-MICA antibody와 anti-HLA antibody가 동반하여 존재하는 경우 이식신의 생존율을 감소시킨다는 보고들이 있었다(21, 22). 신장이식 환자들에서 anti-AT1R antibody와 anti-MICA antibody를 제외한 다른 non-HLA antibody들에 대해서도 연구가 이루어졌으며, 이식 전 환자에서 anti-LG3 antibody titer가 높은 경우 delayed graft function의 위험이 높아지며 이로 인해 이식신의 장기생존율에 영향을 미칠 것으로 예상된다는 보고가 있었다(23). Anti-collagen type IV antibody와 anti-fibronectin antibody의 경우 이식 후 항체가 생성과 transplant glomerulopathy의 발생이 연관성이 있다는 보고가 있었다(24).

이러한 non-HLA antibody와 ABMR 또는 graft loss와의 상관관계를 밝히는 연구들은 추후 신장이식 환자에서 HLA-DSA와의 연관성이 뚜렷하지 않은 ABMR 환자들에서 발병의 기전을 밝히는 것에 도움이 될 것이며, 이식 전 어떤 항체가 역가가 높아져 있는지에 따라서 면역억제제 치료나 탈감작 치료방법을 결정하는 것에 도움을 줄 수 있어 이식신 거부반응의 감소에 기여할 수 있는 기초자료가 될 것이다.

이에 본 연구에서는 이식신에서 ABMR이 진단된 환자들과 병리학적으로 이식거부반응이 진단되지 않은 대조군, 그리고 이식신에서 TCMR이 진단된 환자들을 대상으로 이식 전 혈액 검체에서 non-HLA antibody의 분석을 시행하고, non-HLA antibody 중 ABMR의 발생과 상관관계를 가지는 항체를 선별하며, 해당 항체들과 ABMR의 발생 사이의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

환자군은 서울대학교병원에서 2015년 12월부터 2021년 4월 사이에 ABO 혈액형 적합 신장이식을 시행한 환자 중 잔여 혈청 검체 수집이 가능하였던 394명을 대상으로 하였다. 모든 환자들에 대해 신장이식 후 적어도 1회 이상의 이식신의 조직검사를 통해서 ABMR 혹은 TCMR의 발생을 평가하였다. 실험군으로는 이식 후 이식신의 조직검사결과 ABMR을 1회 이상 진단받은 45명을 대상으로 하였으며, 이 중 22명은 ABMR 진단 당시 TCMR이 함께 진단되었다. 대조군으로는 TCMR을 진단받은 적이 있으며, ABMR은 진단받은 적 없는 197명과 조직검사상에서 ABMR 또는 TCMR의 진단을 받은 적 없는 152명(no rejection control)을 대상으로 하였다.

ABMR을 진단받은 적 있는 45명의 환자들 중 34명의 환자에서는 ABMR 진단 시의 혈청 검체의 수집이 가능하였으며, 이 검체들에 대해서도 검사를 진행하였다.

본 연구는 서울대학교병원 Institutional Review Board (IRB, No. 2011-156-1176)의 승인을 받아 진행되었으며, 연구대상자의 동의 면제를 승인받았다.

2. Non-HLA antibody의 측정

환자의 혈청 검체에서 각 Non-HLA antibody에 대한 항체강도(MFI, mean fluorescence intensity)값을 측정하기 위한 검사는 multiplex bead immunoassay 방법인 LABScreen Autoantibody (One

lambda, Canoga Park, CA, USA)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 시행하였다. LABScreen Autoantibody 검사는 group 1, 2, 3 검사로 이루어져 있으며, group 1에서 32 종류의 항체, group 2에서 1 종류의 항체, group 3에서 6 종류의 항체들에 대한 MFI 값의 측정이 가능하며, 각각의 group에서 어떤 종류의 항체를 측정할 수 있는지에 대하여 Table 1에 정리하였다. Group 1과 group 2 검사는 동시에 진행이 가능하여 함께 검사가 이루어졌으며, group 3는 별도로 검사가 진행되었다. 5 μL의 LABScreen Autoantibody bead mix와 10000g에서 10분간 원심분리 후 응집물을 제거한 40 μL의 환자 혈청을 96 well V-bottom plate에서 30분 간 실온의 암실에서 지속적으로 흔들며 반응시킨 후, 이를 제조사에서 제공된 buffer를 사용하여 washing 하였다. 그 후 1 μL의 PE-conjugated anti-human IgG를 99 μL의 wash buffer에 희석한 용액을 96 well V-bottom plate의 각 well에 첨가하고 이를 30분 간 실온의 암실에서 지속적으로 흔들며 반응시켰으며, 3회의 washing 과정을 반복한 후 각 well에 80 μL의 PBS를 첨가하여 이 용액을 Luminex 100 flow analyzer (Luminex Corp., Austin, Texas, USA)를 이용해 각 항체 별 MFI 값을 측정하였다. MFI의 값은 제조사에서 제공한 LABScreen Autoantibody Negative Control을 측정하여 얻은 negative control의 값을 이용하여 background 값을 보정하였다. LABScreen Autoantibody group 3의 경우 low bead count에 의해 부정확한 MFI 값이 도출된 결과가 ABMR 환자군에서 2건, no rejection 군에서 6건, TCMR 군에서 6건 있었으며, 이 결과들은 분석에서 제외하였다.

LABScreen Autoantibody 검사의 제조사인 One Lambda는 이식을 받은 적 없는 사람들에 대하여 LABScreen Autoantibody 검사를 수행해 MFI값을 측정하여 각각의 non-HLA antibody에 대해 상위 75%의 MFI를 75% reference background value로 제시하였다. 본 연구에서는 해당 75% reference background value를 고항체강도 검체의 cutoff로

설정하여 환자의 검체에서 측정된 MFI가 제조사에서 제시한 75% reference background value 보다 높은 경우 해당 검체를 고항체강도 (high MFI) 검체로 분류하였으며, 각각의 non-HLA antibody에 대해 환자군별 고항체강도 검체의 비율을 비교하였다. 제조사에서 제시한 75% reference background value의 기준을 Table 1에 표기하였다.

3. Anti-AT1R antibody와 anti-MICA antibody의 측정

환자의 혈청 검체에서 anti-AT1R antibody의 level을 측정하기 위한 검사는 EIA-AT1RX kit (One Lambda, Canoga Park, CA, USA)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 시행하였다. 100 μL의 희석된 환자 검체를 AT1R이 코팅된 96-well polystyrene plate에 첨가한 후 이를 2 ~ 8 ° C에서 2시간 동안 반응시켰다. 제조사에서 제공된 buffer를 이용하여 washing 과정을 거친 후, 100 μL의 peroxidase-labeled anti-human IgG를 첨가하여 1시간 동안 반응시킨 후 100 μL의 tetramethylbenzidine 기질을 첨가하여 다시 20분동안 반응시킨다. 이후 각 well의 450nm 흡광도를 ELISA microplate reader를 이용하여 측정하여 calibration curve에 의해 측정된 anti-AT1R antibody의 농도가 17.0 U/mL이상인 경우 해당 검체를 anti-AT1R antibody 고항체강도 검체로 해석하였다.

환자의 혈청 검체에서 anti-MICA antibody의 고항체강도 여부를 측정하기 위한 검사는 LABScreen Mixed assay (One lambda, Canoga Park, CA, USA)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 시행하였다. 20 μL의 환자 검체에 5 μL의 LABScreen bead와 첨가한 후, washing 과정을 거친 다음 100 μL의 PE-conjugated anti-human IgG를 첨가하였다. 이후 Luminex 100 flow analyzer (Luminex Corp., Austin, Texas, USA)를 이용하여 anti-MICA antibody의 normalized background ratio를 측정하여 이 값이 2.7 이상인 경우를 anti-MICA antibody 고

항체강도 검체로 해석하였다.

4. 환자 정보조사

이식 수술 당시 환자의 나이, 성별, 공여자의 나이, 성별, 공여자와 환자와의 관계, ABO 혈액형, HLA-A, B, DR 형별, 환자의 이전 이식 횟수, 유지투석 기간, 이식 전 DSA의 검출 여부, 이식 전 탈감작 치료 여부, 이식 전 induction therapy와 이식 후 면역억제제의 사용여부와 종류, 이식 시 혈압, 고혈압 여부, 당뇨의 여부, 이식 시 크레아티닌, 혈액요소질소, 단백질, 알부민의 농도, 1년/3년 추적관찰 시 크레아티닌의 농도, 이식신 생검 결과, 신대체 요법 시행여부, 사망여부를 의무기록을 통하여 조사하였다. ABMR과 TCMR의 진단은 이식신 생검에서 병리학적으로 Banff classification에 의해 확인된 경우로 하였으며, 추적 관찰 기간 동안 이식신 생검에서 거부반응의 증거가 없던 환자들은 no rejection control로 하였다.

5. 통계 분석

ABMR 군과 no rejection 군, TCMR 군 사이 연속형 변수의 비교는 ABMR 군과 no rejection 군 사이, ABMR 군과 TCMR 군 사이의 Mann-Whitney U test를 통하여 시행하였으며, 이산형 변수의 비교는 ABMR 군과 no rejection 군 사이, ABMR 군과 TCMR 군 사이의 Chi-square test를 이용하여 시행하였다. 두 통계분석법 모두 유의수준은 0.05로 정하였으며, 다중 변수에 대한 분석인 경우, Bonferroni correction를 통하여 유의수준을 보정하였다. ABMR에 대한 여러 변수들의 hazard ratio (HR)과 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)를 구하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 사용하였으며, 이식 후 기간에 따른 ABMR의 발생율을 Kaplan-Meier 생존분석을 통하여 분석하였다. 통계

분석은 SPSS for windows version 26.0 (SPSS Inc, Illinois, USA)를 이용하여 시행하였다.

Table 1. Antibodies list of LABScreen Autoantibody and 75% cutoff

MFI value of reference background value

Antigen for non-HLA antibody	Full-term of antigen	75% reference background value (MFI)
	Group 1	
ENO1	Alpha-enolase	1847
FLRT2	Leucine rich repeat transmembrane protein FLRT2	383
VM	Vimentin	395
TUBA1B	Tubulin alpha-1B chain	916
CD36	Platelet glycoprotein 4	841
IFIH1	Interferon-induced helicase C domain protein 1	1880
MYOSIN	Myosin-binding protein C, cardiac-type	7184
AGT	Angiotensinogen	756
PTPRN	Receptor type tyrosine protein phosphatase like N	1800
AURKA	Aurora kinase A-interacting protein	2903
CHAF1B	Chromatin assembly factor 1 subunit B	7109
PPIA	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	1384
EIF2A	Eukaryotic translation initiation factor 2A	4274
GSTT1	Glutathione S-transferase theta-1	2609
LMNA	Prelamin-A/C	4087
PRKCZ	Protein kinase C zeta type	4046
PECR	Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase	1631
PRKCH	Protein kinase C eta type	767
LMNB	Lamin-B1	1309
CXCL11	C-X-C motif chemokine 11	181
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10	211
CXCL9	C-X-C motif chemokine 9	313
AGRIN	Agrin	162
ARHGDIB	Rho GDP-dissociation inhibitor 2	2281
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor	607
HNRNPK	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	403
IFNG	Interferon gamma	311
REG3A	Regenerating islet-derived protein 3-alpha	46
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosophate dehydrogenase	262

TNFA	Tumour necrosis factor	3665
PLA2R	Secretory phospholipase A2 receptor	103
NCL	Nucleolin	2230
	Group 2	
LG3	Perlecan	2270
	Group 3	
Fibronectin	Fibronectin	134
Collagen I	Collagen type I	231
Collagen II	Collagen type II	102
Collagen III	Collagen type III	93
Collagen IV	Collagen type IV	44
Collagen V	Collagen type V	147

결 과

1. 환자의 임상적 특성

전체 연구대상 환자군별 임상적 특성을 Table 2에 요약하였다. 45명의 ABMR 군 중 남자는 21명(46.7%), 여자 24명(53.3%)으로 진단 시 연령의 중앙값(median age)은 53세였다. 152명의 no rejection 군 중 남자는 83명(54.6%), 여자 69명(45.4%)으로 진단 시 연령의 중앙값은 55세, TCMR 군 중 남자는 130명(66.0%), 여자는 67명(34.0%)으로 진단 시 연령의 중앙값은 51세였다. Mann-Whitney U test 상에서 세 군 사이의 유의한 진단 시 연령의 차이는 없었다. Deceased donor의 경우 ABMR 군에서 17명(37.8%), no rejection 군에서 47명(30.9%), TCMR 군에서 71명(32.0%)이었으며, 세 군 사이의 deceased donor 비율의 유의미한 차이는 없었다. 환자들 중 ABO 혈액형 부적합이식은 세 군 모두에서 없었다. HLA 형별 불일치의 개수는 ABMR 군의 경우 중앙값이 4개, no rejection 군과 TCMR 군의 경우 3개이었으며 이식 전 시행한 HLA 교차시험은 모두 음성이었다. 탈감작 치료 이전부터 HLA-DSA가 존재한 환자들을 보면, ABMR 군에서 14명(31.1%), no rejection 군에서 16명(10.5%), TCMR 군에서 11명(5.6%)였으며, 이 중 ABMR 군에서 9명, no rejection 군에서 11명, TCMR 군에서 9명이 탈감작 치료를 받았다. 탈감작 치료를 시행한 후 HLA-DSA가 존재했던 환자들을 보면, ABMR 군에서 9명(20.0%), no rejection 군에서 11명(7.2%), TCMR 군에서 9명(4.6%)으로 Chi-square test 시 ABMR 군과 no rejection 군을 비교 시 ABMR 군에서 유의하게 이식 직전 HLA-DSA이 고역가였던 비율이 높았으며, ABMR 군과 TCMR 군을 비교 시에도 ABMR 군에서 유의하게 이식 직전 HLA-DSA이 고역가였던 비율이 높았다. 이식 전 투석의 기간을 보면 ABMR 군에서 중앙값 12.5개월, no rejection 군에서 11.5개월, TCMR 군에서 21.0개월이었다. ABMR 군에서 처음 ABMR을 이식신 생검을 통해 병리학적으로 진단받

은 시점의 중앙값은 12.0일이었다. 각 군별 치료방법의 차이를 보면 Induction therapy에서 Anti-thymocyte globulin를 투여받은 환자는 ABMR 군에서 22명(48.9%), no rejection 군에서 19명(12.5%), TCMR 군에서 22명(11.2%)이었으며, IL-2 inhibitor를 투여받은 환자는 ABMR 군에서 37명(75.6%), no rejection 군에서 131명(86.2%), TCMR 군에서 179명(90.9%)이었다. Maintenance immunosuppression의 경우 세 군 모두 95% 이상의 환자에서 Tacrolimus를 사용하였으며, Steroid의 경우도 95% 이상에서 사용하였다. 그 외 고혈압, 이식 직전 SBP와 DBP, 당뇨의 병력, serum protein, albumin, BUN, creatinine등을 포함한 검사소견에 대하여 Table 2에 정리하였다.

2. 환자군별 이식 전 non-HLA antibody의 MFI 값의 비교

ABMR, no rejection, TCMR 군에서 이식 전 non-HLA antibody의 MFI 값을 비교한 결과를 Table 3에 정리하였다. *P* value를 Bonferroni 보정한 후 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 MFI 값이 낮았던 항체는 anti-ARHGDIB antibody가 유일하였다(ABMR vs. no rejection: 912.02 vs. 1840.37, corrected $P = 0.006$; ABMR vs. TCMR: 912.02 vs. 1864.27, corrected $P = 0.006$). 보정을 하지 않은 *P* value에서는 anti-NCL antibody에서 ABMR 군이 다른 두 군에 비해 MFI 값이 낮았으며(ABMR vs. no rejection: 273.14 vs. 452.6, $P = 0.005$; ABMR vs. TCMR: 273.14 vs. 482.01, $P = 0.001$), anti-GSTT1 antibody는 ABMR 군이 no rejection 군에 비해 MFI 값이 낮았고(ABMR vs. no rejection: 840.0 vs. 454.76, $P = 0.024$), anti-collagen type II (ABMR vs. TCMR : 146.2 vs. 239.66, $P = 0.004$), CXCL9(ABMR vs. TCMR: 290.65 vs. 416.52, $P = 0.021$), LG3

(ABMR vs. TCMR: 812.68 vs. 1325.02, P = 0.022)와 REG3A (ABMR vs. TCMR: 431.33 vs. 513.42, P = 0.036) antibody들은 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해서 MFI 값이 낮았다. 보정 후 P value와 보정 전 P value에서 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해서 유의하게 MFI 값이 높은 항체는 없었다.

3. 환자군별 이식 전 non-HLA antibody의 고항체강도 검체 비율의 비교

ABMR, no rejection, TCMR 군에서 non-HLA antibody의 이식 전 고항체강도 검체의 비율을 비교한 결과를 Table 4에 정리하였다. 항체들 중 LABScreen Autoantibody group 3에 속하는 항체들인 anti-fibronectin antibody와 anti-collagen antibody들의 경우 ABMR 군에서 2명, no rejection 군에서 6명, TCMR 군에서 6명의 환자에서 low bead count로 인하여 부정확한 검사 결과가 도출되어 제외하여 총 380명의 환자에 대해서 비교하였다. 39가지의 non-HLA antibody 중 보정 후 P value에서 유의미한 차이가 있던 항체는 anti-collagen type I과 anti-collagen type II였다. Anti-collagen type I antibody (ABMR vs. TCMR: 11.6% vs. 1.6%, corrected P = 0.041)의 경우 ABMR 군과 TCMR 군을 비교하였을 때 보정 후에도 ABMR 군에서 항체 고항체강도 검체의 비율이 유의하게 높았다. Anti-collagen type I antibody (ABMR vs. no rejection: 11.6% vs. 2.1%, P = 0.006)를 ABMR 군과 no rejection 군에서 비교 시에는 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 더 높았으며 보정 전 Pvalue에서는 Pvalue가 0.05보다 작았으나, 보정 후 P value에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. Anti-collagen type II antibody (ABMR vs. TCMR: 62.8% vs. 81.1%, corrected P = 0.011)의 경우 ABMR 군과 TCMR 군을 비교하였을 때 보정 후에도 유의하게 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 낮았다. Anti-

collagen type II antibody (ABMR vs. no rejection: 62.8% vs. 79.5%, P = 0.025)를 ABMR 군과 no rejection 군에서 비교 시에는 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 낮았으며 보정 전 P value는 0.05보다 작았으나, 보정 후 P value에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 나머지 항체 들에서는 보정 후에도 유의미한 차이가 있는 경우는 없었으며, 보정 전 P value에서는 anti-collagen type IV antibody (ABMR vs. no rejection: 30.2% vs. 15.1%, P = 0.024)에서 ABMR 군과 no rejection 군을 비교 시 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 높으며 P value가 0.05이하인 바 있었다. Anti-LG3 antibody (ABMR vs. no rejection: 11.1% vs. 27.0%, P = 0.027; ABMR vs. TCMR: 11.1% vs. 26.7%, P = 0.01)에서 ABMR 군과 no rejection 군 간 비교 시와 ABMR 군과 no rejection 군을 비교 시에 모두 유의하게 ABMR 군에서 이식 전 고항체강도 검체의 비율이 낮은 것을 확인할 수 있었다. Anti-ARHGDIB antibody (ABMR vs. TCMR: 26.7% vs. 40.9%, P = 0.027)의 경우 ABMR 군과 TCMR 군을 비교 시 ABMR 군에서 이식 전 고항체강도 검체의 비율이 낮은 것을 확인할 수 있었다.

4. 세 군 간 이식 전 anti-AT1R과 MICA antibody 고항체강도 검체 비율의 비교

세 군 간 이식 전 anti-AT1R과 MICA antibody의 고항체강도 검체의 비율을 비교한 결과를 Table 5에 정리하였다. 전체 환자를 대상으로 분석하였을 시, 이식 전 anti-AT1R antibody는 no rejection 군과 TCMR 군에서 ABMR 군에 비해 높게 나타났으며, TCMR 군과 ABMR 군을 비교시는 유의하게 TCMR 군에서 anti-AT1R antibody의 고항체강도 검체의 비율이 높았다(ABMR vs. no rejection: 2.2% vs. 9.2%, P = 0.121; ABMR vs. TCMR: 2.2% vs. 16.2%, P = 0.013). 이식 전 Anti-MICA antibody는 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군에

비해 고항체강도 검체의 비율이 높았지만 유의한 차이를 보이지는 않았다(ABMR vs. no rejection: 11.1% vs. 8.6%, P = 0.601; ABMR vs. TCMR: 11.1% vs. 8.6%, P = 0.601). 이식 전 HLA-DSA가 검출되지 않은 환자들에 대해 분석시에도 anti-AT1R antibody는 ABMR 군에 비해 no rejection과 TCMR 군에서 더 높은 고항체강도 검체의 비율을 보였으며(ABMR vs. no rejection: 0.0% vs. 8.8%, P = 0.086; ABMR vs. TCMR: 0.0% vs. 14.5%, P = 0.023), anti-MICA antibody의 경우 세 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(ABMR vs. no rejection: 6.5% vs. 8.1%, P = 0.759; ABMR vs. TCMR: 6.5% vs. 7.0%, P = 0.913). ABMR 진단 당시 HLA-DSA가 검출되었던 환자들을 제외한 후 분석한 결과에서는 anti-AT1R antibody는 ABMR 군에 비해 no rejection과 TCMR 군에서 더 높은 고항체강도 검체의 비율을 보였으며(ABMR vs. no rejection: 0.0% vs. 9.2%, P = 0.094; ABMR vs. TCMR: 0.0% vs. 16.2%, P = 0.019), anti-MICA antibody는 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 높았지만 유의한 차이를 보이지는 않았다(ABMR vs. no rejection: 14.3% vs. 8.5%, P = 0.340; ABMR vs. TCMR: 14.3% vs. 8.6%, P = 0.361).

5. 탈감작 치료 시행 후 채취된 검체와 탈감작 치료 이전 채취되었거나 탈감작 치료를 받지 않은 환자의 검체 사이의 비교

이식 전에 탈감작 치료를 받은 환자들 중, 검체의 채취가 탈감작 치료 이후에 진행되었던 환자들은 총 25명이었으며, 이 25명 환자들의 검체와 탈감작 치료를 받지 않은 환자들 또는 탈감작 치료를 받은 환자들 중 검체의 채취가 탈감작 치료 이전에 이루어진 환자들의 검체 사이의 항체 별 MFI 값의 차이를 Table 6에 정리하였고, 항체 별 고항체강도

검체의 비율 차이를 Table 7에 정리하였다. Table 6에서 탈감작 치료를 받은 후 검체를 채취한 환자들에서 받지 않은 환자들에 비해서 더 유의하게 높았던 항체들은 anti-collagen type I (desensitization vs. non-desensitization: 15.58 vs. 51.53, corrected $P < 0.001$), collagen type II (desensitization vs. non-desensitization: 127.45 vs. 225.26, corrected $P = 0.017$), collagen type IV antibody (desensitization vs. non-desensitization: 0.0 vs. 7.74, corrected $P < 0.001$)였다. 탈감작 치료를 받은 환자들에서 탈감작 치료를 받지 않은 환자들에 비해서 더 유의하게 낮은 MFI를 보였던 항체들은 anti-FLRT2 (desensitization vs. non-desensitization: 1111.0 vs. 578.93, corrected $P = 0.013$), GSTT1 (desensitization vs. non-desensitization: 1425.93 vs. 476.75, corrected $P = 0.030$), IFIH1 (desensitization vs. non-desensitization: 4148.8 vs. 1591.62, corrected $P = 0.006$), MYOSIN (desensitization vs. non-desensitization: 8669.57 vs. 5101.73, corrected $P = 0.001$), PPIA (desensitization vs. non-desensitization: 2936.0 vs. 1020.57, corrected $P = 0.003$), PRKCZ (desensitization vs. non-desensitization: 8736.17 vs. 4982.68, corrected $P < 0.001$), TNFA (desensitization vs. non-desensitization: 1794.19 vs. 546.2, corrected $P < 0.001$), TUBA1B (desensitization vs. non-desensitization: 1240.02 vs. 612.22, corrected $P < 0.001$) antibody였다.

고항체강도 검체의 비율을 비교하여 보면, 탈감작 치료 후 검체를 채취하였던 환자들에서 유의하게 고항체강도 검체의 비율이 높았던 항체는 anti-AURKA (desensitization vs. non-desensitization: 82.1% vs. 48.9%, corrected $P = 0.027$), IFIH1 (desensitization vs. non-desensitization: 78.6% vs. 45.6%, corrected $P = 0.03$), MYOSIN (desensitization vs. non-desensitization: 64.3% vs. 33.3%, corrected $P = 0.001$), PPIA (desensitization vs. non-desensitization: 78.6% vs.

43.2%, corrected P = 0.011), PRKCZ (desensitization vs. non-desensitization: 96.4% vs. 57.9%, corrected P = 0.002), TUBA1B (desensitization vs. non-desensitization: 64.3% vs. 30.3%, corrected P = 0.009) antibody가 있었으며, 탈감작 치료 후 검체를 채취하였던 환자들에서 유의하게 고항체강도 검체의 비율이 낮았던 항체는 없었다.

6. 이식 전 고역가의 HLA-DSA 검출이 되지 않았던 환자들에서 세 군 간의 차이

이식 전 고역가의 HLA-DSA가 검출되지 않았었던 환자들에서 세 군 간 MFI의 비교를 Table 8에 정리하였고, 고항체강도 검체의 비율을 비교한 결과를 Table 9에 정리하였다. 보정 후 P value에서도 유의하게 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군에 비해 낮은 MFI 값을 보였던 경우는 anti-ARHGDIB antibody였다(ABMR vs. no rejection: 742.85 vs. 1840.37, corrected P = 0.004; ABMR vs. TCMR: 742.85 vs. 1792.34, corrected P = 0.006). 보정 후 P value에서 유의하게 ABMR 군에서 높은 MFI 값을 보인 항체는 없었다. 보정 전 P value에서는 anti-collagen type IV (ABMR vs. no rejection: 16.46 vs. 4.44, P = 0.035)와 type V antibody (ABMR vs. no rejection: 36.2 vs. 25.23, P = 0.035)에서 ABMR 군에서 no rejection 군에 비해 MFI 값이 더 높은 경향을 보였다. Anti-CXCL9 (ABMR vs. no rejection: 261.34 vs. 365.99, P = 0.044; ABMR vs. TCMR: 261.34 vs. 404.47, P = 0.016)와 NCL (ABMR vs. no rejection: 268.88 vs. 452.17, P = 0.021; ABMR vs. TCMR: 268.88 vs. 473.25, P = 0.006) antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 MFI 값이 낮은 경향을 보였으며, anti-collagen type II antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 MFI 값이 더 낮은 경향을 보였다(ABMR vs. TCMR: 174.34 vs. 250.39, P = 0.025).

Table 9에서는 anti-collagen type I antibody가 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 p값을 보정한 후에도 유의하게 고항체강도 검체의 비율이 높았으며(ABMR vs. TCMR: 13.8% vs. 1.7%, corrected P = 0.029), ABMR 군과 no rejection 군을 비교 시에는(ABMR vs. no rejection: 13.8% vs. 2.3%, P = 0.006) ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 높으며 보정 전 P value는 0.05보다 작았으나, 보정 후 P value는 유의하지 않았다. Anti-collagen type IV (ABMR vs. no rejection: 37.9% vs. 15.4%, P = 0.006; ABMR vs. TCMR: 37.9% vs. 19.4%, P = 0.026)는 ABMR 군에서의 고항체강도 검체의 비율과 no rejection 군, TCMR 군에서 고항체강도 검체의 비율을 비교 시 ABMR 군에서 다른 두 군보다 고항체강도 검체의 비율이 높으며 보정 전 p값은 0.05보다 작았지만, 보정 후에는 유의한 차이를 보이지 않았다. Anti-collagen type II antibody (ABMR vs. no rejection: 58.6% vs. 80.0%, P = 0.571; ABMR vs. TCMR: 58.6% vs. 86.1%, corrected P = 0.012)는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 유의하게 낮은 고항체강도 검체의 비율을 보였으며, no rejection 군과 비교 시에도 낮은 고항체강도 검체의 비율을 보였지만 유의하지 않았다. 추가적으로 anti-ARHGDIB (ABMR vs. TCMR: 22.6% vs. 29.0%, P = 0.032), CXCL9 (ABMR vs. TCMR: 41.9% vs. 62.9%, P = 0.027), LG3 (ABMR vs. TCMR: 12.9% vs. 30.1%, P = 0.047) antibody에서는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 항체 고항체강도 검체의 비율이 낮은 경향을 보였지만, 보정 후 P value에서는 유의하지 않았다.

7. 탈감작 치료를 받지 않은 환자들에서 세 군 간의 차이

이식 전 탈감작 치료를 시행하지 않은 환자들에서 세 군 간 MFI의 비교를 Table 10에 정리하였고, 고항체강도 검체의 비율을 비교한 결과를 Table 11에 정리하였다. 보정 후 P value에서도 유의하게 ABMR 군

에서 no rejection 군과 TCMR 군에 비해 낮은 MFI 값을 보였던 경우는 anti-ARHGDIB antibody였다(ABMR vs. no rejection: 724.01 vs. 1840.37, corrected P = 0.002; ABMR vs. TCMR: 724.01 vs. 1792.34, corrected P = 0.004). 보정 후 P value에서 유의하게 ABMR 군에서 높은 MFI 값을 보인 항체는 없었다. 보정 전 P value에서는 anti-NCL antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 MFI 값이 낮은 경향을 보였으며(ABMR vs. no rejection: 269.78 vs. 451.59, P = 0.005; ABMR vs. TCMR: 269.78 vs. 473.25, P = 0.002), anti-collagen type II (ABMR vs. TCMR: 182.65 vs. 250.39, P = 0.025), REG3A (ABMR vs. TCMR: 397.06 vs. 512.27, P = 0.033), LG3 (ABMR vs. TCMR: 781.14 vs. 1316.65, P = 0.043) antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 MFI 값이 더 낮은 경향을 보였다.

Table 11에서 anti-collagen type I antibody는 ABMR 군에서의 고항체강도 검체의 비율과 no rejection 군, TCMR 군에서 고항체강도 검체의 비율을 비교 시 ABMR 군에서 다른 두 군보다 비율이 높으며 보정 전 p값은 0.05보다 작았지만, 보정 후에는 유의한 차이를 보이지 않았다(ABMR vs. no rejection: 11.8% vs. 2.2%, P = 0.012; ABMR vs. TCMR: 11.8% vs. 1.7%, P = 0.002). Anti-collagen type IV antibody는 ABMR 군에서 no rejection 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 높은 경향을 보였지만, 보정 후 P value에서는 유의하지 않았다(ABMR vs. no rejection: 32.4% vs. 15.4%, P = 0.024). Anti-ARHGDIB antibody는 ABMR 군에서의 고항체강도 검체의 비율과 no rejection 군, TCMR 군에서 고항체강도 검체의 비율을 비교 시 ABMR 군에서 다른 두 군보다 비율이 낮으며 보정 전 p값은 0.05보다 작았지만, 보정 후에는 유의한 차이를 보이지 않았다(ABMR vs. no rejection: 22.2% vs. 41.6%, P = 0.033; ABMR vs. TCMR: 22.2% vs. 43.1%, P = 0.019). Anti-REG3 antibody에서는 ABMR 군에서 no rejection 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮은 경향을 보였지만, 보정 후 P value에서는 유의하지 않

았다(ABMR vs. no rejection: 97.2% vs. 100.0%, P = 0.046). Anti-collagen type II antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮은 경향을 보였지만, 보정 후 P value에서는 유의하지 않았다(ABMR vs. TCMR: 64.7% vs. 86.3%, P = 0.002).

8. 탈감작 치료를 시행한 후에도 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들을 제외한 세 군 간 차이

탈감작 치료를 시행 후에도 HLA-DSA가 고역가인 상태로 이식을 진행하였던 환자들을 제외한 환자들에서 세 군 간 MFI의 비교를 Table 12에 정리하였고, 고항체강도 검체의 비율의 비교를 Table 13에 정리하였다.

Table 12에서 보정 후 P value에서도 유의하게 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군에 비해 낮은 MFI 값을 보였던 경우는 anti-ARHGDIB antibody였다(ABMR vs. no rejection: 845.6 vs. 1918.8, corrected P = 0.004; ABMR vs. TCMR: 845.6 vs. 1792.34, corrected P = 0.006). 보정 후 P value에서 유의하게 ABMR 군에서 높은 MFI 값을 보인 항체는 없었다. 보정 전 P value에서는 anti-collagen type II (ABMR vs. no rejection: 145.19 vs. 202.89, P = 0.042; ABMR vs. TCMR: 145.19 vs. 247.39, P = 0.003), CXCL9 (ABMR vs. no rejection: 260.05 vs. 367.81, P = 0.029; ABMR vs. TCMR: 260.05 vs. 404.47, P = 0.013), NCL (ABMR vs. no rejection: 269.78 vs. 454.42, P = 0.008; ABMR vs. TCMR: 269.78 vs. 473.25, P = 0.003) antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 MFI 값이 낮은 경향을 보였으며, anti-LG3 antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 MFI 값이 더 낮은 경향을 보였다(ABMR vs. TCMR: 781.14 vs. 1289.63, P = 0.037). anti-collagen type V (ABMR vs. no rejection: 33.15 vs.

25.1, P = 0.035), GSTT1 (ABMR vs. no rejection: 786.36 vs. 448.71, P = 0.049), LMNA (ABMR vs. no rejection: 2151.5 vs. 1556.17, P = 0.039) antibody는 ABMR 군에서 no rejection 군에 비해 MFI 값이 더 높은 경향을 보였다.

Table 13에서는 anti-collagen type II antibody가 ABMR 군과 TCMR 군을 비교 시 보정 후 p값에서도 유의하게 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 낮았으며, ABMR 군과 no rejection 군을 비교 시에는 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 낮았지만, 유의하지는 않았다(ABMR vs. no rejection: 58.8% vs. 80.7%, P = 0.007; ABMR vs. TCMR: 58.8% vs. 86.3%, corrected P = 0.005). Anti-CXCL9 (ABMR vs. no rejection: 41.7% vs. 61.0%, P = 0.037; ABMR vs. TCMR: 41.7% vs. 62.8%, P = 0.018), LG3 (ABMR vs. no rejection: 11.1% vs. 27.7%, P = 0.039; ABMR vs. TCMR: 11.1% vs. 29.8%, P = 0.02) antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮은 경향을 보였으며, anti-REG3A antibody는 ABMR 군에서 no rejection 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮은 경향을 보였고(ABMR vs. no rejection: 97.2% vs. 100.0%, P = 0.047), anti-ARHGDIB antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮았다 (ABMR vs. TCMR: 25.0% vs. 43.1%, P = 0.043). Anti-collagen type I (ABMR vs. no rejection: 11.8% vs. 2.2%, P = 0.013; ABMR vs. TCMR: 11.8% vs. 1.7%, P = 0.002)과 type IV (ABMR vs. no rejection: 35.3% vs. 14.8%, P = 0.006; ABMR vs. TCMR: 35.3% vs. 19.2%, P = 0.037)는 ABMR 군과 다른 두 군을 비교 시 보정 전 p값에서 0.05이하로 ABMR 군에서 더 높은 고항체강도 검체의 비율을 보였지만, 보정 후에는 두 항체 모두 p값이 유의하지 않았다.

9. ABMR 진단 시 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들을

제외한 non-HLA antibody들의 비교

ABMR진단 시 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들을 제외한 세 군간 MFI의 비교를 Table 14에 정리하였고, 고항체강도 검체의 비율의 비교를 Table 15에 정리하였다.

Table 14에서 보정 후 *P* value에서도 유의하게 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군에 비해 낮은 MFI 값을 보였던 경우는 anti-ARHGDIB (ABMR vs. no rejection: 712.92 vs. 1840.37, corrected *P* = 0.002; ABMR vs. TCMR: 712.92 vs. 1864.27, corrected *P* = 0.002), NCL (ABMR vs. no rejection: 261.5 vs. 452.6, corrected *P* = 0.045; ABMR vs. TCMR: 261.5 vs. 482.01, corrected *P* = 0.011) antibody였다. 보정 후 *P* value에서 유의하게 ABMR 군에서 높은 MFI 값을 보인 항체는 없었다. 보정 전 *P* value에서는 anti-CXCL9 (ABMR vs. no rejection: 269.57 vs. 375.85, *P* = 0.022; ABMR vs. TCMR: 269.57 vs. 416.52, *P* = 0.009), LG3 (ABMR vs. no rejection: 748.36 vs. 1040.17, *P* = 0.03; ABMR vs. TCMR: 748.36 vs. 1325.02, *P* = 0.003) antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 MFI 값이 낮은 경향을 보였으며, anti-collagen type II (ABMR vs. TCMR: 144.7 vs. 239.66, *P* = 0.027)와 REG3A (ABMR vs. TCMR: 364.33 vs. 513.42, *P* = 0.036) antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 MFI 값이 더 낮은 경향을 보였다. Anti-collagen type V antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 MFI 값이 높은 경향을 보였으며(ABMR vs. no rejection: 45.05 vs. 26.05, *P* = 0.007; ABMR vs. TCMR: 45.05 vs. 30.89, *P* = 0.03), anti-collagen type IV antibody는 ABMR 군에서 no rejection 군에 비해 MFI 값이 더 높은 경향을 보였다(ABMR vs. no rejection: 25.85 vs. 0.35, *P* = 0.012).

Table 15에서 anti-collagen type I antibody가 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군 모두에 비해 p값을 보정한 후에도 유의하게

고항체강도 검체의 비율이 높았다(ABMR vs. no rejection: 18.5% vs. 2.1%, corrected P = 0.007; ABMR vs. TCMR: 18.5% vs. 1.6%, corrected P < 0.001). anti-collagen type IV antibody는 ABMR 군과 no rejection 군을 비교 시 보정 후 p값에서도 유의하게 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 높았으며(ABMR vs. no rejection: 44.4% vs. 15.1%, corrected P = 0.016), ABMR 군과 TCMR 군을 비교 시에는 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 높았지만 유의하지는 않았다(ABMR vs. TCMR: 44.4% vs. 18.3%, P = 0.002). Anti-IFNG antibody는 ABMR 군과 no rejection 군, TCMR 군을 비교 시 ABMR 군에서 고항체강도 검체의 비율이 높았지만 유의하지는 않았다(ABMR vs. no rejection: 96.4% vs. 80.3%, P = 0.037; ABMR vs. TCMR: 96.4% vs. 79.7%, P = 0.032). Anti-collagen type II antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 유의하게 낮은 고항체강도 검체의 비율을 보였으며(ABMR vs. TCMR: 59.3% vs. 86.4%, corrected P = 0.017), no rejection 군과 비교 시에도 낮은 비율을 보였지만 유의하지 않았다(ABMR vs. no rejection: 59.3% vs. 79.5%, P = 0.023). Anti-EIF2A (ABMR vs. no rejection: 7.1% vs. 25.0%, P = 0.037; ABMR vs. TCMR: 7.1% vs. 23.9%, P = 0.045), LG3 (ABMR vs. no rejection: 3.6% vs. 27.0%, P = 0.007; ABMR vs. TCMR: 3.6% vs. 30.0%, P = 0.003) antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮은 경향을 보였으며, anti-ARHGDIB antibody는 ABMR 군에서 TCMR 군에 비해 비율이 낮았다(ABMR vs. TCMR: 21.4% vs. 44.7%, P = 0.02).

10. ABMR 군 중, 이식 전 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들과 고역가가 아니었던 환자들 간 non-HLA antibody의 차이

ABMR 군 중 이식 전 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들과 이식 전 HLA-DSA가 고역가가 아니었던 환자들 간 항체 별 MFI 값의 차이를 table 16에 정리하였고, 항체 별 고항체강도 검체의 비율의 차이를 table 17에 정리하였다.

Table 16에서는 anti-PPIA antibody가 유일하게 보정 전 *P* value에서 HLA-DSA가 고역가이었던 환자군에서 고역가가 아니었던 환자군에 비해 MFI 값이 높았지만, 보정 후에는 유의하지 않았다(DSA(+) vs. DSA(−): 1695.19 vs. 1232.02, $P = 0.047$).

Table 17에서는 보정 전 p값에서 anti-collagen type III (DSA(+) vs. DSA(−): 21.4% vs. 55.2%, $P = 0.037$), EIF2A(DSA(+) vs. DSA(−): 0.0% vs. 25.8%, $P = 0.036$) antibody에서 HLA-DSA가 고역가이었던 환자군에서 고역가가 아니었던 환자군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮았고, anti-PPIA (DSA(+) vs. DSA(−): 71.4% vs. 38.7%, $P = 0.042$), PRKCZ (DSA(+) vs. DSA(−): 85.7% vs. 51.6%, $P = 0.029$) antibody에서는 HLA-DSA가 고역가이었던 환자군에서 고역가가 아니었던 환자군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 높았지만, 보정 후 *P* value는 모두 유의하지 않았다.

11. ABMR 군 중, ABMR 진단 당시 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들과 고역가가 아니었던 환자들 간 non-HLA antibody의 차이

ABMR 군 중 ABMR 진단 당시 검체에서 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들과 HLA-DSA가 고역가가 아니었던 환자들 간 항체 별 MFI 값의 차이를 table 18에 정리하였고, 고항체강도 검체의 비율의 차이를 table 19에 정리하였다. Table 18에서는 *P* value를 보정 후 유의한 차이를 보인 항체는 없었다. Anti-collagen type IV (DSA(+) vs. DSA(−):

0.17 vs. 25.85, P = 0.022)와 collagen type V (DSA(+) vs. DSA(−): 25.07 vs. 45.05, P = 0.023)는 ABMR 진단 시 HLA-DSA가 고역가가 아니었던 환자들에서 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들에 비해 항체의 MFI 값이 높은 경향이 있었다. Anti-EIF2A (DSA(+) vs. DSA(−): 3034.56 vs. 1039.0, P = 0.01), MYOSIN (DSA(+) vs. DSA(−): 8046.75 vs. 4983.85, P = 0.01), TUBA1B(DSA(+) vs. DSA(−): 661.03 vs. 465.8, P = 0.049) antibody는 ABMR 진단 시 HLA-DSA가 고역가가 아니었던 환자들에서 HLA-DSA가 고역가이었던 환자들에 비해 항체의 MFI 값이 낮은 경향이 있었다. Table 19에서는 보정 전 p 값에서 anti-collagen type IV antibody에서 HLA-DSA가 고역가이었던 환자군에서 고역가가 아니었던 환자군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮았다(DSA(+) vs. DSA(−): 6.3% vs. 44.4%, P = 0.008). Anti-EIF2A (DSA(+) vs. DSA(−): 35.3% vs. 7.1%, P = 0.017), LG3(DSA(+) vs. DSA(−): 23.5% vs. 3.6%, P = 0.039), MYOSIN (DSA(+) vs. DSA(−): 64.7% vs. 21.4%, P = 0.004) antibody에서는 HLA-DSA가 고역가이었던 환자군에서 고역가가 아니었던 환자군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 높았지만, 보정 후 P value는 모두 유의하지 않았다.

12. ABMR발생에 대한 위험인자의 로지스틱 회귀분석

394명의 전체 환자에서 ABMR 발생에 대한 Hazard ratio (HR)를 로지스틱 회귀분석을 통하여 분석한 결과를 Table 20에 정리하였다. 단변수 회귀분석을 위한 환자특성으로는 환자의 성별, 이식 시 나이, 이식 전 고역가 HLA-DSA의 유무, 신장이식 횟수, 이식 전 투석기간, 기저 고혈압, 기저 당뇨병, 이식 전 eGFR 수치, LDKT 또는 DDKT 여부, HLA 불일치의 개수, ATG induction의 여부, IL-2 inhibitor 약제의 사용여부를 분석하였다. 위 변수들 중 성별, 이식 시 나이는 기본적인 환

자의 특성으로 이용하여 다변수 분석에서도 공변량으로 포함하였다. 나머지 환자 특성 중에서는 이식 전 고역가 HLA-DSA의 유무가 고역가 HLA-DSA가 있었던 경우에 HR = 5.386 (P < 0.001)이며, HLA 불일치의 개수도 HR = 1.454 (P < 0.001)로 ABMR에 대한 유의미한 위험인자가 되어 다변수 회귀분석에서 공변량으로 포함하였다. 기저 고혈압 여부는 HR = 2.486 (P = 0.025)으로 유의한 P value이었지만, 기저 고혈압 여부는 이식 시 나이와 공변성을 가지는 변수로서 다변량 회귀분석에서 제외되었다. 또한, ATG induction의 여부도 HR = 7.816 (P <0.001)로 유의한 P value이었지만, 이는 이식 전 HLA-DSA의 여부와 공변성을 가지는 변수이기 때문에 다변수 회귀분석에서 제외되었다. 분석 대상이었던 39개 non-HLA antibody들에 대해서도 고항체강도 검체의 비율을 이용하여 단변수 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 그 중 유의한 P value을 나타내었던 5개의 항체들에 대해서만 table 20에 정리하였다. Anti-ARHGDIB는 HR = 0.488 (P = 0.043), anti-LG3는 HR = 0.311 (P = 0.017), anti-collagen type II는 HR = 0.336 (P = 0.002)로 세 항체는 ABMR발생을 줄이는 인자로 분석되었다. 반면, anti-collagen type I은 HR = 7.259 (P = 0.002), anti-collagen type IV는 HR = 2.129 (P = 0.037)로 두 항체는 ABMR의 유의미한 위험인자였다. 다변수 로지스틱 회귀분석에서는 단변수 회귀분석의 결과에 따라 성별, 이식 시 나이, 이식 전 고역가 HLA-DSA의 유무, HLA 불일치의 개수를 공변량으로 사용하여서 분석하였다. 다변수 회귀분석 결과 Anti-ARHGDIB는 HR = 0.435 (P = 0.026), anti-LG3는 HR = 0.318 (P = 0.022), anti-collagen type II는 HR = 0.295 (P = 0.001)로 세 항체는 ABMR발생을 줄이는 인자로 분석되었다. 반면, anti-collagen type I은 HR = 11.093 (P = 0.001), anti-collagen type IV는 HR = 2.500 (P = 0.020)으로 두 항체는 ABMR의 유의미한 위험인자였다.

13. 항체 별 고항체강도 여부에 따른 ABMR의 발생에

대한 생존곡선

각 항체의 고항체강도여부에 따른 ABMR의 발생에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선을 Figure 1에 나타내었다. Anti-collagen type I과 collagen type IV antibody의 경우 이식 전 항체가 고항체강도이었던 군에서 시간에 따른 ABMR의 발생이 증가하였으며, log-rank법으로 계산한 P value는 두 항체에서 모두 0.001 미만으로 두 항체 모두 고항체강도 검체군과 고항체강도가 아닌 군 사이의 유의한 차이를 보였다. Anti-collagen type II, ARHGDIB, LG3 antibody의 경우 항체가 고항체강도이었던 군에서 고항체강도가 아닌 군에 비해 시간에 따른 ABMR의 발생이 적었으며, log-rank법으로 계산한 P value는 각각 0.002, 0.033, 0.006 으로 세 항체 모두 고항체강도 군과 고항체강도가 아닌 군 사이의 유의한 차이를 보였다. 특히 이식 후 20개월 이전에 ABMR의 발생이 많았으며 anti-collagen type I antibody와 anti-collagen type IV antibody의 경우도 20개월 이전에서 고항체강도 여부에 따른 ABMR의 발생의 차이가 큰 것을 확인할 수 있었다.

14. ABMR 군에서 이식 시와 ABMR 진단시의 non-HLA antibody들의 비교

ABMR 진단 당시의 검체를 얻을 수 있던 34명의 환자들에서 이식 시 항체의 MFI 값과 ABMR 진단 시 항체의 MFI 값을 비교한 것을 Table 21에 정리하였다. 이식 전 검체에서 이식 후 검체에 비해서 유의하게 MFI 값이 높았던 항체들은 anti-collagen type II (pre-tpl. vs. at diagnosis: 171.25 vs. 7.55, $P < 0.001$), ARHGDIB (pre-tpl. vs. at diagnosis: 845.6 vs. 425.0, $P = 0.002$), CHAF1B (pre-tpl. vs. at diagnosis: 3673.91 vs. 3172.5, $P = 0.002$), CXCL10 (pre-tpl. vs. at diagnosis: 259.0 vs. 213.36, $P = 0.025$), CXCL9 (pre-tpl. vs. at

diagnosis: 275.99 vs. 75.5, $P < 0.001$), FLRT2 (pre-tpl. vs. at diagnosis: 523.5 vs. 443.5, $P = 0.022$), GAPDH (pre-tpl. vs. at diagnosis: 729.39 vs. 215.5, $P = 0.001$), GDNF (pre-tpl. vs. at diagnosis: 608.87 vs. 381.5, $P = 0.003$), IFIH1 (pre-tpl. vs. at diagnosis: 964.72 vs. 688.0, $P = 0.007$), LG3 (pre-tpl. vs. at diagnosis: 698.6 vs. 374.0, $P = 0.007$), LMNA (pre-tpl. vs. at diagnosis: 1529.41 vs. 1459.73, $P = 0.041$), MYOSIN (pre-tpl. vs. at diagnosis: 5212.59 vs. 4223.85, $P = 0.011$), PLA2R (pre-tpl. vs. at diagnosis: 27.81 vs. 19.5, $P =0.023$), TUBA1B (pre-tpl. vs. at diagnosis: 612.22 vs. 345.29, $P = 0.005$), VM (pre-tpl. vs. at diagnosis: 1173.36 vs. 691.45, $P < 0.001$) antibody가 있었다. 반면, 이식 전 검체에서 이식 후 검체에 비해서 유의하게 MFI 값이 낮았던 항체는 anti-collagen type IV antibody가 유일하였다(pre-tpl. vs. at diagnosis: 4.36 vs. 35.1, $P = 0.012$).

ABMR 진단 당시의 검체를 얻을 수 있던 34명의 환자들 중 ABMR 진단 시 HLA-DSA가 고역가이었던 환자 8명을 제외한 나머지 26명의 환자들에 대해 이식 시 항체의 MFI 값과 ABMR 진단 시 항체의 MFI 값을 비교한 것을 Table 22에 정리하였다. 이식 전 검체에서 이식 후 검체에 비해서 유의하게 MFI 값이 높았던 항체들은 anti-collagen type II (pre-tpl. vs. at diagnosis: 182.65 vs. 11.01, $P = 0.041$), ARHGDIB (pre-tpl. vs. at diagnosis: 712.92 vs. 439.26, $P = 0.041$), CHAF1B (pre-tpl. vs. at diagnosis: 3424.02 vs. 2471.68, $P = 0.017$), CXCL9 (pre-tpl. vs. at diagnosis: 220.8 vs. 83.5, $P = 0.008$), GAPDH (pre-tpl. vs. at diagnosis: 519.52 vs. 271.08, $P = 0.028$), GDNF (pre-tpl. vs. at diagnosis: 554.17 vs. 394.38, $P = 0.023$), TUBA1B (pre-tpl. vs. at diagnosis: 515.61 vs. 360.3, $P = 0.03$), VM (pre-tpl. vs. at diagnosis: 1143.69 vs. 691.45, $P = 0.002$) antibody가 있었다. 반면, 이식 전 검체에서 이식 후 검체에 비해서 유의하게 MFI 값이 낮았던 항

체는 Table 21에서와 마찬가지로 anti-collagen type IV antibody가 유일하였다(pre-tpl. vs. at diagnosis: 9.7 vs. 42.44, P = 0.04).

Table 2. Clinical characteristics of the study cases (n = 394)

	ABMR (n = 45)	No rejection (n = 152)	TCMR (n =197)	*P* value[a]	*P* value[b]
Age at tpl. (years)	53.0 [46.0; 61.0]	55.0 [42.7; 61.25]	51.0 [37.0; 60.0]	0.871	0.15
Sex					
Female	24 (53.3%)	69 (45.4%)	67 (34.0%)	0.349	0.016
Male	21 (46.7%)	83 (54.6%)	130 (66%)		
Relation					
Living donor	28 (62.2%)	105 (69%)	126 (64%)	0.388	0.827
Cadaveric donor	17 (37.8%)	47 (30.9%)	71 (36.0%)		
Sensitization-related status					
ABO incompatibility	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Number of HLA mismatch	4.0 [3.0; 5.0]	3.0 [1.0; 4.0]	3.0 [2.0; 4.0]		
Presence of HLA-DSAs at pre-desen.	14 (31.1%)	16 (10.5%)	11 (5.6%)	0.013	<0.001
Negative crossmatch	45 (100.0%)	152 (100.0%)	197 (100.0%)		
Desensitization	9 (20.0%)	10 (6.58%)	9 (4.57%)	0.007	<0.001
Presence of HLA-DSAs at tpl.	9 (20.0%)	11 (7.24%)	9 (4.57%)	0.013	<0.001
Pre-tpl. dialysis (month)	12.5 [0.25; 96.0]	11.5 [2.0; 60.0]	21.0 [4.0; 83.5]	0.553	0.126
Duration from tpl. to diagnosis (days)	12.0 [9.0; 358.0]	NA			
Induction therapy					
ATG	22 (48.9%)	19 (12.5%)	22 (11.2%)	<0.001	<0.001
IL-2 inhibitor	37 (82.2%)	131 (86.2%)	179 (90.9%)	0.510	0.091
Maintenance immunosuppressant					
Calcineurin inhibitors	42 (95.6%)	146 (96.1%)	189 (96.0%)	0.882	0.907
Tacrolimus	43 (95.6%)	146 (96.1%)	189 (96.0%)	0.882	0.907
Cyclosporine	2 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.009	0.003

Mycophenolic acid	34 (75.6%)	87 (57.2%)	115 (58.4%)	0.027	0.033
Steroid	43 (95.6%)	147 (96.7%)	190 (96.5%)	0.713	0.776
Systolic BP (mmHg)	132 [120; 146]	134 [124; 148]	135 [122; 145]		
Diastolic BP (mmHg)	85 [78.8; 93.0]	85 [76.0; 93.0]	84 [76;93.75]		
BMI (Kg/m^2)	23.5 [22; 26]	22.7 [19; 25]	22.6 [20; 25]	0.028	0.053
Underlying HTN	37 (82.2%)	103 (67%)	124 (63%)	0.060	0.013
Underlying DM	14 (31.1%)	42 (27.6%)	58 (29.4%)	0.649	0.825
Laboratory findings					
Serum protein (g/dL)	6.9 [6.4; 7.1]	6.9 [6.5; 7.4]	7.0 [6.4; 7.4]		
Serum albumin (g/dL)	4.1 [3.9; 4.3]	4.0 [3.7; 4.3]	4.1 [3.8; 4.4]		
BUN (mg/dL)	51.0 [39.0; 68.3]	48.0 [36.8; 68.0]	52.5 [37.0; 69.0]		
Creatinine (mg/dL)	7.6 [5.7; 9.7]	7.9 [5.8; 10.4]	8.6 [6.9; 10.7]		
Proteinuria (g/g or g/day)	3.7 [1.7; 4.8]	3.7 [2.5; 5.2]	3.8 [2.6; 5.5]		

ABMR, antibody-mediated rejection; TCMR, T-cell mediated rejection; HLA, human leukocyte antigen; DSA, donor specific-antibody; PRA, panel reactive antibody; BP, blood pressure; tpl., transplantation; desen., desensitization; ATG, Anti-thymocyte globulin;

Continuous values are presented as median [interquartile ranges] and categorical variables are presented as number (%).

[a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 3. Comparison of MFIs of non-HLA antibody in antibody-mediated

rejection, T-cell mediated rejection, and no rejection control (n = 394)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 45)	No rejection (n = 152)	TCMR (n = 197)	*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
Collagen I*	37.7 [17.2; 100.7]	45.3 [18.55; 82.03]	51.53 [25.04; 88.78]	0.647	ns	0.711	ns
Collagen II*	146.2 [40.17; 274.75]	197.3 [119.4; 316.8]	239.7 [148.6; 385.3]	0.071	ns	**0.004**	0.156
Collagen III*	85.4 [62.43; 141.29]	84.68 [47.01; 140.09]	107.5 [65.65; 154.58]	0.413	ns	0.457	ns
Collagen IV*	11.4 [0; 49.7]	0.35 [0; 23.6]	6.25 [0; 31.2]	0.139	ns	0.515	ns
Collagen V*	30.09 [19.58; 57.68]	26.05 [3.71; 41.88]	30.89 [8.68; 47.87]	0.056	ns	0.235	ns
Fibronectin*	18.96 [6.64; 29.43]	17.34 [5.28; 37.17]	20.68 [11.03; 48.20]	0.76	ns	0.126	ns
AGRIN	51.14 [21.25; 139.83]	59.04 [19.05; 153.21]	54.74 [13.83; 240.73]	0.624	ns	0.73	ns
AGT	450 [229.19; 1107.00]	427.0 [201.9; 970.6]	343.5 [192.4; 909.4]	0.517	ns	0.323	ns
ARHGDIB	912.0 [579.00; 2382.97]	1840.4 [992.4; 3858.6]	1864.2 [884.2; 4354.7]	**<0.001**	**0.006**	**<0.001**	**0.006**
AURKA	2782[1148; 5037]	3125 [1307; 5860]	2968 [1287; 5786]	0.546	ns	0.646	ns
CD36	74.88 [32.00; 167.00]	84.65 [41.05; 185.69]	76.16 [42.74; 169.59]	0.445	ns	0.426	ns
CHAF1B	4740 [3242; 6383]	3398 [1319; 6977]	3183 [1392; 7379]	0.099	ns	0.121	ns
CXCL10	241.5 [175.3; 307.4]	257.7 [160.8; 502.9]	243.0 [141.1; 469.3]	0.345	ns	0.655	ns
CXCL11	269.2 [181.8; 351.0]	291.9 [178.3; 510.2]	296.2 [172.3; 555.2]	0.532	ns	0.505	ns
CXCL9	290.6 [156.5; 540.3]	375.8 [238.2; 647.3]	416.5 [215.7; 800.9]	0.064	ns	**0.021**	0.819
EIF2A	1440.0 [594.0; 3322.5]	1396.4 [430.4; 4248.7]	1608.8 [492.9; 3850.5]	0.834	ns	0.973	ns
ENO1	2319 [1194; 4882]	2744.4 [849.1; 5086.2]	2445.9 [854.4; 4680.7]	0.993	ns	0.708	ns
FLRT2	533 [345; 868.80]	627.9 [315.9; 1297.3]	617.8 [351.3; 1162.5]	0.456	ns	0.335	ns
GAPDH	1025.5 [300.8; 2035.1]	1224.0 [449.2; 2980.6]	1148.5 [448.5; 2892.5]	0.366	ns	0.205	ns
GDNF	602.3 [428.14; 800.78]	645.8 [416.84; 1100.75]	655.5 [404.94; 1181.52]	0.144	ns	0.14	ns
GSTT1	840 [452.11; 2925.31]	454.7 [196.58; 1450.18]	487.6 [240.49; 1752.99]	**0.024**	0.936	0.074	ns
HNRNPK	769 [608.21; 1006.20]	980.5 [601.68; 1701.57]	970.4 [585.44; 1963.76]	0.151	ns	0.112	ns
IFIH1	1752.9 [712.0; 3824.88]	1581.1 [663.6; 4710.56]	1867.3 [730.8; 4124.67]	0.884	ns	0.638	ns
IFNG	540.1 [388.95; 800.58]	665.1 [347.55; 1215.21]	641.9 [379.71; 1209.26]	0.497	ns	0.305	ns
LG3	812.6 [509.00; 1393.61]	1040.1 [522.6; 2372.86]	1325.0 [580.9; 2516.71]	0.189	ns	**0.022**	0.858
LMNA	1909 [1300.0; 3135.86]	1557.0 [751.3; 2919.6]	1722.0 [987.9; 3243.71]	0.054	ns	0.419	ns

LMNB	662.5 [451.80; 952.26]	598.9 [330.31; 1109.41]	694.1 [404.39; 1107.44]	0.332	ns	0.967	ns
MYOSIN	5815 [4577.9; 8471.3]	5295 [3113.0; 8225.5]	5430 [3159.9; 8371.6]	0.206	ns	0.364	ns
NCL	273.1 [185.37; 534.66]	452.6 [285.7; 725.9]	482.0 [273.31; 862.79]	**0.005**	0.195	**0.001**	0.057
PECR	1276.7 [711.6; 2457.37]	1541.0 [563.0; 4429.58]	2072.6 [494.6; 4304.35]	0.596	ns	0.272	ns
PLA2R	27.34 [16.1; 44.00]	24.8 [11.78; 47.13]	22.36 [10.68; 41.61]	0.789	ns	0.459	ns
PPIA	1297.3 [588.9; 2547.00]	1202.2 [380.8; 2729.55]	959.6 [391.66; 3201.28]	0.473	ns	0.377	ns
PRKCH	1293 [733.69; 2000.07]	1105.6 [578.5; 2173.17]	1257.1 [752.4; 2313.98]	0.528	ns	0.827	ns
PRKCZ	5596 [2665; 10403]	4995 [1871; 8780]	5513 [2371; 8999]	0.249	ns	0.427	ns
PTPRN	722 [396; 1536]	689.5 [348.46; 1235.54]	681.1 [346.86; 1780.60]	0.287	ns	0.609	ns
REG3A	431.3 [258.0; 627.82]	505.2 [286.41; 844.66]	513.4 [283.21; 932.42]	0.071	ns	**0.036**	ns
TNFA	506.0 [250.00; 1074.33]	584.2 [322.63; 1231.01]	562.9 [355.05; 1016.04]	0.369	ns	0.348	ns
TUBA1B	587.0 [339.68; 869.44]	684.4 [374.62; 1244.57]	649.3 [340.86; 1183.48]	0.257	ns	0.532	ns
VM	1290 [939.48; 2624.22]	1567.6 [604.7; 3556.85]	1573.1 [714.2; 3838.88]	0.819	ns	0.562	ns

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann−Whitney U test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 4. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI

for non-HLA antibody in antibody-mediated rejection, T-cell mediated rejection, and no rejection control (n=394)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 45)		No rejection (n = 152)		TCMR (n = 197)		*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
	n	%	n	%	n	%				
Collagen I*	5	11.6	3	2.1	3	1.6	**0.006**	0.239	**0.001**	**0.041**
Collagen II*	27	62.8	116	79.5	165	86.4	**0.025**	0.984	**<0.001**	**0.011**
Collagen III*	19	44.2	67	45.9	109	57.1	0.844	ns	0.125	ns
Collagen IV*	13	30.2	22	15.1	35	18.3	**0.024**	0.954	0.081	ns
Collagen V*	2	4.7	5	3.4	7	3.7	0.708	ns	0.761	ns
Fibronectin*	1	2.3	1	0.7	1	0.5	0.355	ns	0.246	ns
AGRIN	10	22.2	38	25	63	32	0.703	ns	0.198	ns
AGT	14	31.1	47	30.9	59	30	0.981	ns	0.878	ns
ARHGDIB	12	26.7	61	40.1	88	44.7	0.1	ns	**0.027**	ns
AURKA	21	46.7	81	53.3	100	50.8	0.435	ns	0.62	ns
CD36	3	6.7	5	3.3	11	5.6	0.313	ns	0.779	ns
CHAF1B	10	22.2	38	25	52	26.4	0.703	ns	0.563	ns
CXCL10	25	55.6	92	60.5	110	55.8	0.551	ns	0.973	ns
CXCL11	34	75.6	112	73.7	144	73.1	0.801	ns	0.736	ns
CXCL9	22	48.9	95	62.5	125	63.5	0.102	ns	0.071	ns
EIF2A	8	17.8	38	25	47	23.9	0.314	ns	0.38	ns
ENO1	26	57.8	87	57.2	111	56.4	0.949	ns	0.861	ns
FLRT2	31	68.9	102	67.1	138	70.1	0.822	ns	0.878	ns
GAPDH	36	80	132	86.8	172	87.3	0.255	ns	0.203	ns
GDNF	22	48.9	85	55.9	106	53.8	0.406	ns	0.551	ns
GSTT1	12	26.7	32	21.1	40	20.3	0.427	ns	0.349	ns
HNRNPK	42	93.3	136	89.5	179	90.9	0.441	ns	0.595	ns
IFIH1	22	48.9	69	45.4	98	49.8	0.68	ns	0.917	ns
IFNG	41	91.1	122	80.3	157	79.7	0.091	ns	0.073	ns
LG3	5	11.1	41	27	59	30	**0.027**	ns	**0.01**	0.38
LMNA	6	13.3	19	12.5	36	18.3	0.883	ns	0.43	ns
LMNB	9	20	29	19.1	40	20.3	0.891	ns	0.963	ns
MYOSIN	17	37.8	52	34.2	71	36	0.659	ns	0.827	ns
NCL	1	2.2	7	4.6	9	4.6	0.477	ns	0.476	ns
PECR	21	46.7	75	49.3	110	55.8	0.752	ns	0.265	ns
PLA2R	4	8.9	11	7.2	20	10.2	0.714	ns	0.798	ns
PPIA	22	48.9	72	47.4	86	43.7	0.858	ns	0.524	ns

PRKCH	33	73.3	99	65.1	146	74.1	0.304	ns	0.915	ns
PRKCZ	28	62.2	90	59.2	121	61.4	0.717	ns	0.921	ns
PTPRN	11	24.4	27	17.8	49	24.9	0.318	ns	0.952	ns
REG3A	44	97.8	152	100	196	99.5	0.065	ns	0.252	ns
TNFA	4	8.9	7	4.6	8	4.1	0.272	ns	0.178	ns
TUBA1B	11	24.4	53	34.9	65	33	0.19	ns	0.265	ns
VM	41	91.1	133	87.5	177	89.9	0.508	ns	0.798	ns

High MFI sample percentile are presented. *P* values were from Chi-square test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 5. Comparison of the difference in the ratio of samples with high titers

of anti-AT1R and MICA antibody by three groups

Antigen for non-HLA antibody	ABMR		No rejection		TCMR		*P* value[a]	*P* value[b]
	n	%	n	%	n	%		
Entire patients	n=45		n=152		n=197			
AT1R	1	2.2	14	9.2	32	16.2	0.121	**0.013**
MICA	5	11.1	13	8.6	17	8.6	0.601	0.601
Pre-transplant HLA-DSA(-)	n=31		n=136		n=186			
AT1R	0	0.0	12	8.8	27	14.5	0.086	**0.023**
MICA	2	6.5	11	8.1	13	7.0	0.759	0.913
HLA-DSA(-) at ABMR diagnosis	n=28		n=152		n=192			
AT1R	0	0.0	14	9.2	32	16.2	0.094	**0.019**
MICA	4	14.3	13	8.5	17	8.6	0.340	0.361

High titer rate percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test.

[a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 6. Comparison of MFI between patients who collected samples after

desensitization treatment and those who did not (n = 394)

Antigen for non-HLA antibody	Desensitization serum group (n = 25)	Non-desensitization serum group (n = 369)	*P* value	Corrected *P* value
Collagen I*	15.58 [0.00; 27.64]	**51.53 [23.13; 90.18]**	**<0.001**	**<0.001**
Collagen II*	127.45 [90.51; 185.00]	**225.26 [130.08; 380.37]**	**<0.001**	**0.017**
Collagen III*	61.87 [34.11; 82.36]	99.96 [61.71; 151.22]	**0.006**	0.216
Collagen IV *	0 [0.00; 0.00]	**7.74 [0.00; 33.41]**	**<0.001**	**<0.001**
Collagen V*	23.44 [4.91; 59.34]	28.32 [8.46; 47.35]	0.980	ns
Fibronectin	8.9 [0.00; 17.69]	20.35 [8.75; 44.19]	**0.002**	0.071
AGRIN	139.83 [76.64; 207.69]	51.01 [13.98; 185.16]	**0.005**	0.184
AGT	686.6 [458.2; 1420.6]	356.84 [190.65; 921.72]	**0.012**	0.468
ARHGDIB	2427.8 [1513.6; 3857.6]	1675.1 [858.81; 3833.48]	0.222	ns
AURKA	3913.1 [3083.2; 5526.0]	2857.5 [1184.3; 5674.89]	**0.010**	0.390
CD36	164.25 [85.09; 233.00]	75.64 [37.63; 167.00]	**0.020**	0.780
CHAF1B	4875.5 [4071.7; 6669.3]	3257.6 [1347.1; 7154.52]	**0.020**	0.780
CXCL10	314.42 [293.00; 523.87]	245.49 [149.37; 448.05]	**0.038**	ns
CXCL11	401 [259.97; 595.44]	283.59 [174.95; 503.70]	0.053	ns
CXCL9	701.52 [366.3; 1060.16]	380.77 [212.98; 646.87]	**0.019**	0.741
EIF2A	3034.5 [2500.8; 3991.5]	1364.4 [436.80; 3850.53]	**0.002**	0.078
ENO1	3664.0 [2302.0; 4634.4]	2415.3 [827.00; 4894.88]	**0.043**	ns
FLRT2	**1111 [799.31; 1499.15]**	578.93 [336.94; 1082.44]	**<0.001**	**0.013**
GAPDH	2100.6 [1273.5; 3896.7]	1032.3 [416.00; 2794.98]	**0.011**	0.429
GDNF	744.6 [547.31; 1137.51]	627.92 [405.31; 1126.00]	0.338	ns
GSTT1	**1425.9 [590.54; 2773.1]**	476.75 [205.38; 1752.99]	**<0.001**	**0.030**
HNRNPK	1309.1 [899.0; 1992.04]	903.23 [569.36; 1796.65]	**0.010**	0.390
IFIH1	**4148.8 [2405.7; 6777.0]**	1591.6 [661.63; 3797.78]	**<0.001**	**0.006**
IFNG	1014.0 [623.2; 1354.01]	616.28 [352.17; 1088.67]	**0.026**	ns
LG3	1252 [929.4; 1656.20]	1077.5 [543.89; 2407.77]	0.825	ns
LMNA	2039.5 [1420.7; 2687.9]	1620.7 [886.55; 3180.33]	0.307	ns
LMNB	662.5 [513.85; 1018.23]	653.86 [362.01; 1122.43]	0.739	ns

MYOSIN	**8669 [6876; 11187]**	5101 [3144; 8154]	**<0.001**	**0.001**
NCL	688.9 [411.46; 1424.35]	451.16 [265.64; 770.16]	**0.013**	0.507
PECR	3311.1 [2311.1; 5309.7]	1651 [491.39; 3977.44]	**0.003**	0.117
PLA2R	45.1 [28.09; 64.48]	22.92 [10.68; 41.99]	**0.006**	0.234
PPIA	**2936 [1769; 4319]**	1020 [382.77; 2720.45]	**<0.001**	**0.003**
PRKCH	1342 [1030; 2000]	1158 [643; 2264]	0.269	ns
PRKCZ	**8736 [6711.3; 12193.3]**	4982 [2131.04; 8909.65]	**<0.001**	**<0.001**
PTPRN	1173 [881.92; 1916.92]	664.9 [338.62; 1419.33]	**0.003**	0.117
REG3A	548.14 [415.00; 792.30]	495.82 [272.47; 869.54]	0.323	ns
TNFA	**1794 [945.84; 2661.40]**	546.2 [319.78; 977.85]	**<0.001**	**<0.001**
TUBA1B	**1240 [871.10; 1604.72]**	612.22 [340.86; 1123.61]	**<0.001**	**<0.001**
VM	2686 [1804; 3790.98]	1446 [650.00; 3556.59]	**0.017**	0.665

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann−Whitney U test.

* 14 patients from the non−desensitization serum group were excluded

Table 7. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI

for non-HLA antibody between patients who collected samples after desensitization treatment and those who did not (n = 394)

Antigen for non-HLA antibody	Desensitization group (n = 25)		No Desensitization group (n = 369)		*P* value	Corrected *P* value
	n	%	n	%		
Collagen I*	1	3.6	10	2.8	0.824	ns
Collagen II*	21	75	287	81.5	0.396	ns
Collagen III*	7	25	188	53.4	0.004	0.148
Collagen IV*	3	10.7	67	19	0.274	ns
Collagen V*	3	10.7	11	3.1	0.04	ns
Fibronectin*	0	0	3	0.9	0.624	ns
AGRIN	12	42.9	99	27.1	0.073	ns
AGT	10	35.7	110	30.1	0.531	ns
ARHGDIB	13	46.4	148	40.4	0.534	ns
AURKA	23	82.1	179	48.9	0.001	**0.027**
CD36	1	3.6	18	4.9	0.749	ns
CHAF1B	6	21.4	94	25.7	0.618	ns
CXCL10	24	85.7	203	55.5	0.002	0.07
CXCL11	24	85.7	266	72.7	0.131	ns
CXCL9	22	78.6	220	60.1	0.053	ns
EIF2A	4	14.3	89	24.3	0.228	ns
ENO1	22	78.6	202	55.2	0.016	0.626
FLRT2	26	92.9	245	66.9	0.004	0.169
GAPDH	26	92.9	314	85.8	0.295	ns
GDNF	18	64.3	195	53.3	0.26	ns
GSTT1	9	32.1	75	20.5	0.147	ns
HNRNPK	28	100	329	89.9	0.077	ns
IFIH1	22	78.6	167	45.6	0.001	**0.03**
IFNG	25	89.3	295	80.6	0.257	ns
LG3	4	14.3	101	27.6	0.125	ns
LMNA	2	7.1	59	16.1	0.206	ns
LMNB	3	10.7	75	20.5	0.211	ns
MYOSIN	18	64.3	122	33.3	0.001	**0.038**

NCL	3	10.7	14	3.8	0.084	ns
PECR	22	78.6	184	50.3	0.004	0.151
PLA2R	2	7.1	33	9	0.737	ns
PPIA	22	78.6	158	43.2	<0.001	**0.011**
PRKCH	24	85.7	254	69.4	0.068	ns
PRKCZ	27	96.4	212	57.9	<0.001	**0.002**
PTPRN	10	35.7	77	21	0.071	ns
REG3A	28	100	364	99.5	0.695	ns
TNFA	2	7.1	17	4.6	0.552	ns
TUBA1B	18	64.3	111	30.3	<0.001	**0.009**
VM	27	96.4	324	88.5	0.196	ns

High MFI sample percentile percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test.

* 14 patients from the non-desensitization serum group were excluded

Table 8. Comparison of MFI value between three groups in patients without

pre-transplant HLA-DSA detection (n = 353)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 31)	No rejection (n = 136)	TCMR (n = 186)	*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
Collagen I*	52.8 [19.23; 115.66]	46.6 [19.24; 82.03]	51.9 [25.77; 90.62]	0.271	ns	0.636	ns
Collagen II*	174.3 [28.3; 291.31]	212.1 [123; 316.7]	250.3 [152; 396.4]	0.153	ns	**0.025**	0.975
Collagen III*	94.0 [62.9; 199]	89.87 [49.1; 140.09]	108.4 [66.6; 154.98]	0.276	ns	0.966	ns
Collagen IV*	16.46 [0.0; 55.16]	4.44 [0.00; 27.93]	7.8 [0.00; 33.27]	**0.035**	ns	0.136	ns
Collagen V*	36.2 [18.53; 61.21]	25.23 [2.98; 41.08]	30.43 [7.22; 47.06]	**0.035**	ns	0.126	ns
Fibronectin*	19 [7.79; 28.71]	19.64 [6.33; 41.86]	21.76 [11.7; 49.53]	0.762	ns	0.221	ns
AGRIN	47.4 [19.58; 96.85]	52.01 [16.4; 132.22]	51.92 [12.6; 242.72]	0.673	ns	0.713	ns
AGT	378.8 [224; 1176.6]	361.8 [189; 945.4]	341.0 [188; 893.1]	0.563	ns	0.522	ns
ARHGDIB	742.8 [532; 1565.97]	1840 [979.7; 3858.5]	1792 [862.6; 4343.48]	**<0.001**	**0.004**	**<0.001**	**0.006**
AURKA	1907 [1085; 4149.5]	2804 [1187; 5860.4]	2854 [1241; 5758.3]	0.302	ns	0.293	ns
CD36	74.84 [35; 155.50]	75.37 [38.2; 156.37]	75.82 [41.7; 152.22]	0.66	ns	0.448	ns
CHAF1B	3709 [2684; 8726.79]	3059 [1292; 6987.3]	3102 [1339; 7493.8]	0.092	ns	0.138	ns
CXCL10	215.2 [175.9; 321]	250.6 [152.7; 502]	233.7 [141.4; 447]	0.745	ns	0.911	ns
CXCL11	250.0 [185.8; 340]	282.3 [162.8; 510]	282.2 [172.9; 525]	0.776	ns	0.623	ns
CXCL9	261.3 [153.8; 491]	365.9 [230.0; 649]	404.4 [216.8; 680]	**0.044**	ns	**0.016**	0.624
EIF2A	1207 [405.1; 3831.7]	1146 [385.9; 4019.47]	1559 [482.8; 3789]	0.765	ns	0.872	ns
ENO1	1659 [955; 4971.53]	2533 [794; 5198.63]	2419 [760; 4854]	0.954	ns	0.812	ns

FLRT2	446.44 [334; 808.50]	578.88 [301; 1235]	616.4 [350; 1144.86]	0.46	ns	0.189	ns
GAPDH	755.26 [267; 2097.51]	986.66 [389; 2551.11]	1119 [448; 2882.68]	0.274	ns	0.107	ns
GDNF	644 [498.45; 853.25]	625.19 [399; 1106.26]	647.48 [405; 1178.96]	0.624	ns	0.444	ns
GSTT1	732.7 [304; 3050]	408.6 [179; 1326]	478.8 [223; 1710]	0.102	ns	0.241	ns
HNRNPK	731.1 [576; 1169]	962.5 [557; 1701]	917.9 [580; 1936]	0.439	ns	0.291	ns
IFIH1	1752 [649.8; 3930.3]	1432 [649.6; 3806.83]	1855 [681.2; 3589.02]	0.866	ns	0.817	ns
IFNG	555.8 [411.8; 810]	610.4 [333; 1075]	641.6 [380; 1179]	0.705	ns	0.678	ns
LG3	775.1 [516; 1440]	986.4 [504; 2402.90]	1289 [581.7; 2604.5]	0.342	ns	0.061	ns
LMNA	1909 [1172; 3404.31]	1546 [722; 2925.88]	1665 [991; 3235.75]	0.063	ns	0.337	ns
LMNB	694 [458.90; 1085.13]	565.5 [323; 1133]	695.5 [402; 1118]	0.159	ns	0.702	ns
MYOSIN	5406 [3781; 7689.49]	5055 [3062; 7890.9]	5187 [3147; 8296.5]	0.595	ns	0.921	ns
NCL	268.8 [178.1; 583]	452.1 [274.2; 725]	473.2 [269.3; 845]	**0.021**	0.819	**0.006**	0.234
PECR	1243 [490.0; 2302.7]	1296 [519.1; 4027.08]	1859 [477.7; 4321.66]	0.678	ns	0.338	ns
PLA2R	26.7 [19.83; 39.87]	22.8 [10.69; 43]	21.96 [9.98; 39.89]	0.539	ns	0.35	ns
PPIA	1232 [530.3; 1999.0]	1078 [366.9; 2485.07]	934 [384.04; 3094.80]	0.866	ns	0.865	ns
PRKCH	1293 [747; 2616]	1078 [552; 2173.17]	1238 [732.9; 2352.6]	0.365	ns	0.899	ns
PRKCZ	4653 [2190; 11262.7]	4954 [1837; 8473.41]	5178 [2249; 8844.4]	0.532	ns	0.674	ns
PTPRN	621.3 [404; 1513]	667.7 [333; 1181.2]	656.4 [334; 1767.67]	0.471	ns	0.748	ns
REG3A	488.7 [257.3; 646]	478.3 [263.8; 844]	522.1 [283.5; 936]	0.344	ns	0.124	ns

TNFA	464 [221.20; 930.48]	556.4 [303; 1125]	551.3 [344; 945.69]	0.268	ns	0.169	ns
TUBA1B	506.3 [338.3; 789]	638.7 [360; 1198]	632.8 [335; 1139]	0.273	ns	0.407	ns
VM	1139 [817.3; 2127.7]	1441 [596.8; 3500.5]	1519 [678.3; 3931.3]	0.595	ns	0.258	ns

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann-Whitney U test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 9. The difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA

antibody between three groups in patients without pre-transplant HLA-DSA detection (n = 353)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 31)		No rejection (n = 136)		TCMR (n = 186)		*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
	n	%	n	%	n	%				
Collagen I*	4	13.8	3	2.3	3	1.7	**0.006**	0.25	**<0.001**	**0.029**
Collagen II*	17	58.6	104	80	155	86.1	**0.015**	0.571	**<0.001**	**0.012**
Collagen III*	16	55.2	63	48.5	104	57.8	0.513	ns	0.792	ns
Collagen IV*	11	37.9	20	15.4	35	19.4	**0.006**	0.218	**0.026**	ns
Collagen V*	1	3.5	4	3.1	6	3.3	0.917	ns	0.975	ns
Fibronectin*	1	3.5	1	0.8	1	0.6	0.242	ns	0.138	ns
AGRIN	7	22.6	32	23.5	59	31.7	0.91	ns	0.306	ns
AGT	10	32.3	41	30.2	54	29	0.818	ns	0.715	ns
ARHGDIB	7	22.6	56	41.2	80	43	0.054	ns	**0.032**	ns
AURKA	13	41.9	68	50	91	48.9	0.418	ns	0.471	ns
CD36	2	6.5	4	2.9	11	5.9	0.343	ns	0.907	ns
CHAF1B	9	29	34	25	49	26.3	0.643	ns	0.754	ns
CXCL10	17	54.8	77	56.6	102	54.8	0.857	ns	1	ns
CXCL11	24	77.4	96	70.6	136	73.1	0.445	ns	0.614	ns
CXCL9	13	41.9	81	59.6	117	62.9	0.074	ns	**0.027**	ns
EIF2A	8	25.8	34	25	44	23.7	0.926	ns	0.795	ns
ENO1	15	48.4	74	54.4	103	55.4	0.544	ns	0.469	ns
FLRT2	20	64.5	87	64	129	69.4	0.954	ns	0.591	ns
GAPDH	24	77.4	117	86	162	87.1	0.233	ns	0.154	ns
GDNF	17	54.8	73	53.7	99	53.2	0.907	ns	0.868	ns
GSTT1	9	29	28	20.6	36	19.4	0.307	ns	0.219	ns
HNRNPK	29	93.6	120	88.2	169	90.9	0.389	ns	0.624	ns
IFIH1	15	48.4	58	42.7	90	48.4	0.561	ns	1	ns
IFNG	29	93.6	106	77.9	149	80.1	0.046	ns	0.071	ns
LG3	4	12.9	37	27.2	56	30.1	0.095	ns	**0.047**	ns
LMNA	6	19.4	19	14	33	17.7	0.448	ns	0.829	ns
LMNB	7	22.6	27	19.9	38	20.4	0.734	ns	0.785	ns
MYOSIN	9	29	45	33.1	65	35	0.663	ns	0.52	ns

NCL	1	3.2	5	3.7	8	4.3	0.903	ns	0.781	ns
PECR	13	41.9	64	47.1	101	54.3	0.606	ns	0.202	ns
PLA2R	4	12.9	11	8.1	17	9.1	0.397	ns	0.512	ns
PPIA	12	38.7	60	44.1	79	42.5	0.583	ns	0.694	ns
PRKCH	23	74.2	87	64	136	73.1	0.279	ns	0.9	ns
PRKCZ	16	51.6	78	57.4	110	59.1	0.561	ns	0.432	ns
PTPRN	7	22.6	22	16.2	46	24.7	0.396	ns	0.796	ns
REG3A	30	96.8	136	100	185	99.5	**0.036**	ns	0.147	ns
TNFA	3	9.7	6	4.4	8	4.3	0.241	ns	0.206	ns
TUBA1B	6	19.4	42	30.9	58	31.2	0.201	ns	0.181	ns
VM	28	90.3	118	86.8	167	89.8	0.59	ns	0.927	ns

High MFI sample percentile percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 10. Comparison of MFI value between three groups in patients not

receiving desensitization treatment (n = 366)

Antigen for non−HLA antibody	ABMR (N = 36)	No rejection (N = 142)	TCMR (N = 188)	*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
Collagen I*	50.4 6 [21.08; 102.62]	46.95 [19.83; 82.27]	52.43 [25.86; 90.27]	0.428	ns	0.948	ns
Collagen II*	182.6 [37.65; 289.51]	208.6 [121.8; 318.39]	250.3 [153.3; 394.46]	0.205	ns	**0.025**	0.975
Collagen III*	92.12 [68.1; 144.15]	88.05 [50.2; 141.90]	108.7 [67.4; 154.86]	0.336	ns	0.669	ns
Collagen IV*	14.77 [0.00; 51.93]	4.67 [0.00; 29.93]	8.62 [0.00; 32.98]	0.064	ns	0.246	ns
Collagen V*	32.52 [19.10; 59.91]	26.2 [3.37; 41.62]	30.43 [7.99; 47.11]	0.052	ns	0.175	ns
Fibronectin	19.03 [7.90; 28.26]	19.64 [5.98; 38.61]	21.54 [11.16; 49.24]	0.888	ns	0.252	ns
AGRIN	43.7 [20.41; 92.01]	52.01 [15.98; 133.62]	51.92 [12.36; 241.40]	0.652	ns	0.718	ns
AGT	420.8 [226.8; 1141.82]	367.8 [189.3; 958.54]	341.0 [188.4; 899.10]	0.444	ns	0.377	ns
ARHGDIB	724.0 [551.2; 1680.37]	1840 [986.6; 3863.7]	1792 [851.6; 4320.97]	**<0.001**	**0.002**	**<0.001**	**0.004**
AURKA	2281 [1123; 4493.1]	2804 [1216.0; 5757.0]	2854 [1233.3; 5702.70]	0.411	ns	0.432	ns
CD36	74.86 [35.06; 167.38]	78.65 [39.28; 180.78]	75.82 [41.48; 152.12]	0.807	ns	0.677	ns
CHAF1B	4224 [2690.5; 7055.93]	3059 [1266; 7068.04]	3102 [1344; 7401.29]	0.099	ns	0.138	ns
CXCL10	211.9 [172.97; 314.22]	252.6 [153.48; 500.02]	233.6 [139.76; 445.96]	0.476	ns	0.694	ns
CXCL11	251.8 [180.96; 338.09]	286.1 [164.18; 502.52]	282.2 [172.14; 525.62]	0.555	ns	0.495	ns
CXCL9	284.2 [180.20; 521.92]	367.2 [231.84; 646.46]	404.4 [215.64; 687.16]	0.074	ns	**0.033**	ns
EIF2A	1248 [456.55; 3411.10]	1180 [394.18; 4264.59]	1559 [488.30; 3826.23]	0.878	ns	0.794	ns

ENO1	2412 [1133.5; 4902.5]	2532 [810.36; 5157.29]	2419 [777.46; 4836.16]	0.845	ns	0.682	ns
FLRT2	441 [332.77; 830.70]	582 [303.00; 1275.84]	616.4 [349.05; 1128.83]	0.435	ns	0.209	ns
GAPDH	886.49 [292; 2291]	940.93 [392; 2492.83]	1119.89 [443; 2890.56]	0.572	ns	0.258	ns
GDNF	608.87 [446; 807.64]	630.54 [403; 1095.33]	637.61 [404; 1173.85]	0.318	ns	0.241	ns
GSTT1	705.36 [336; 2987.74]	403.47 [185; 1277.65]	480.63 [227; 1731.76]	0.078	ns	0.238	ns
HNRNPK	718.4 [559.18; 1009.57]	958.55 [571; 1653.43]	917.98 [573; 1913.14]	0.186	ns	0.111	ns
IFIH1	1368.1 [669; 3884.43]	1432.64 [631; 3799.09]	1855.27 [674; 3625.71]	0.942	ns	0.576	ns
IFNG	522.59 [388; 799.39]	612.75 [339; 1118.04]	638.52 [377; 1178.60]	0.69	ns	0.316	ns
LG3	781.14 [483; 1520.45]	986.47 [505; 2377.76]	1316.65 [583; 2666.14]	0.3	ns	**0.043**	ns
LMNA	1774.19 [1223; 3270]	1546.88 [719; 2975]	1665.51 [999; 3249.68]	0.088	ns	0.539	ns
LMNB	719.35 [462; 1165.20]	565.52 [322; 1107.76]	695.51 [403; 1130.19]	0.095	ns	0.559	ns
MYOSIN	5445.5 [3797; 7898.40]	4752.61 [2936; 7835]	5174.03 [3150; 8257]	0.471	ns	0.844	ns
NCL	269.78 [183; 529.89]	451.59 [282; 715.53]	473.25 [268; 844.86]	**0.005**	0.195	**0.002**	0.066
PECR	1248.71 [504; 2446.61]	1253.69 [518; 3951.37]	1859.99 [483; 4310.12]	0.747	ns	0.35	ns
PLA2R	26.6 [16; 35]	23.2 [11; 44]	21.9 [10; 40]	0.698	ns	0.47	ns
PPIA	1236.23 [563; 2214.00]	1078.98 [368; 2481.46]	934.58 [379; 3070.29]	0.496	ns	0.495	ns
PRKCH	1250.54 [675; 2402.76]	1078.95 [558; 2162.58]	1238.58 [741; 2326.87]	0.61	ns	0.717	ns
PRKCZ	4818.3 [2481; 10938.33]	4861 [1820; 8434.61]	5241.49 [2250; 8916]	0.436	ns	0.682	ns
PTPRN	573.63 [363; 1642.01]	667.76 [339; 1165.11]	656.43 [332; 1741.82]	0.536	ns	0.882	ns

REG3A	397.06 [237; 630.94]	489.07 [268; 844.98]	512.27 [281; 933.64]	0.082	ns	**0.033**	ns
TNFA	452.11 [226; 858.56]	566.19 [309; 1107.93]	546.58 [341; 941.34]	0.263	ns	0.177	ns
TUBA1B	519.27 [330; 784.74]	638.78 [364; 1190.66]	632.82 [331; 1152.15]	0.18	ns	0.328	ns
VM	1217.79 [859; 2242.02]	1453.78 [594; 3456.03]	1519.77 [664; 3962.71]	0.945	ns	0.524	ns

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann−Whitney U test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 11. The difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between three groups in patients not receiving desensitization treatment (n = 366)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 36)		No rejection (n = 142)		TCMR (n = 188)		*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
	n	%	n	%	n	%				
Collagen I*	4	11.8	3	2.2	3	1.7	**0.012**	0.472	**0.002**	0.087
Collagen II*	22	64.7	108	79.4	157	86.3	0.071	ns	**0.002**	0.086
Collagen III*	17	50	65	47.8	106	58.2	0.818	ns	0.373	ns
Collagen IV*	11	32.4	21	15.4	35	19.2	**0.024**	0.938	0.086	ns
Collagen V*	1	2.9	4	2.9	6	3.3	1	ns	0.914	ns
Fibronectin*	1	2.9	1	0.7	1	0.6	0.286	ns	0.181	ns
AGRIN	8	22.2	32	22.5	59	31.4	0.968	ns	0.271	ns
AGT	12	33.3	43	30.3	55	29.3	0.723	ns	0.624	ns
ARHGDIB	8	22.2	59	41.6	81	43.1	**0.033**	ns	**0.019**	0.745
AURKA	16	44.4	71	50	92	48.9	0.551	ns	0.621	ns
CD36	3	8.3	4	2.8	11	5.9	0.128	ns	0.573	ns
CHAF1B	9	25	36	25.4	49	26.1	0.965	ns	0.894	ns
CXCL10	18	50	82	57.8	103	54.8	0.403	ns	0.598	ns
CXCL11	27	75	102	71.8	137	72.9	0.704	ns	0.792	ns
CXCL9	17	47.2	85	59.9	118	62.8	0.171	ns	0.081	ns
EIF2A	8	22.2	36	25.4	45	23.9	0.697	ns	0.825	ns
ENO1	19	52.8	78	54.9	105	55.9	0.817	ns	0.734	ns
FLRT2	23	63.9	92	64.8	130	69.2	0.92	ns	0.534	ns
GAPDH	29	80.6	122	85.9	163	86.7	0.423	ns	0.334	ns
GDNF	18	50	77	54.2	100	53.2	0.65	ns	0.725	ns
GSTT1	10	27.8	28	19.7	37	19.7	0.292	ns	0.274	ns
HNRNPK	33	91.7	126	88.7	170	90.4	0.611	ns	0.815	ns
IFIH1	16	44.4	60	42.3	91	48.4	0.812	ns	0.663	ns
IFNG	33	91.7	112	78.9	150	79.8	0.078	ns	0.091	ns
LG3	5	13.9	38	26.8	58	30.9	0.107	ns	0.038	ns
LMNA	6	16.7	19	13.4	34	18.1	0.612	ns	0.839	ns
LMNB	8	22.2	28	19.7	39	20.7	0.738	ns	0.842	ns

MYOSIN	11	30.6	46	32.4	65	34.6	0.833	ns	0.641	ns
NCL	1	2.8	5	3.5	8	4.3	0.825	ns	0.679	ns
PECR	16	44.4	66	46.5	102	54.3	0.827	ns	0.28	ns
PLA2R	4	11.1	11	7.8	18	9.6	0.516	ns	0.777	ns
PPIA	15	41.7	63	44.4	80	42.6	0.771	ns	0.921	ns
PRKCH	26	72.2	90	63.4	138	73.4	0.32	ns	0.883	ns
PRKCZ	20	55.6	80	56.3	112	59.6	0.933	ns	0.653	ns
PTPRN	9	25	22	15.5	46	24.5	0.179	ns	0.946	ns
REG3A	35	97.2	142	100	187	99.5	0.046	ns	0.189	ns
TNFA	3	8.3	6	4.2	8	4.3	0.315	ns	0.3	ns
TUBA1B	7	19.4	45	31.7	59	31.4	0.149	ns	0.15	ns
VM	33	91.7	123	86.6	168	89.4	0.411	ns	0.676	ns

High MFI sample percentile percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 12. Comparison of MFI values in patients except those who were high titer of HLA-DSA after desensitization treatment (n = 365)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR group (n = 36)	No rejection (n = 141)	TCMR group (n = 188)	*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
Collagen I*	49.96 [18.44; 110.51]	44.67 [18.60; 81.82]	51.71 [25.60; 90.27]	0.36	ns	0.938	ns
Collagen II*	145.19 [27.15; 279.43]	202.89 [121; 315.02]	247.39 [146.65; 394.46]	**0.042**	ns	**0.003**	0.117
Collagen III*	91.47 [62.15; 186.27]	87.8 [47.52; 134.50]	106.54 [66.09; 154.86]	0.302	ns	0.765	ns
Collagen IV*	11.82 [0.00; 54.59]	0.54 [0.00; 23.45]	7.14 [0.00; 32.98]	0.083	ns	0.348	ns
Collagen V*	33.15 [19.10; 58.51]	25.1 [3.18; 40.91]	29.79 [7.03; 47.01]	**0.035**	ns	0.139	ns
Fibronectin*	17.96 [7.77; 28.26]	17.39 [4.89; 39.38]	21.76 [11.91; 49.24]	0.713	ns	0.112	ns
AGRIN	47.7 [15.97; 133.96]	54.56 [18.66; 142.67]	51.92 [13.14; 241.40]	0.46	ns	0.572	ns
AGT	376.28 [218; 1251.22]	378.29 [189; 936.46]	341.01 [189.48; 899.10]	0.581	ns	0.478	ns
ARHGDIB	845.6 [551.21; 1852.09]	1918.8 [995; 3856.01]	1792.34 [851; 4375.15]	**<0.001**	**0.004**	**<0.001**	**0.006**
AURKA	2547.5 [1123; 4454.93]	3071.02 [1284; 5935]	2867.03 [1251; 5702.70]	0.325	ns	0.411	ns
CD36	70.58 [31.97; 167.38]	79.48 [39.88; 164.25]	75.82 [41.86; 156.21]	0.442	ns	0.298	ns
CHAF1B	3780.91 [2690; 8334]	3187.12 [1313; 6931]	3144.14 [1344; 7559.84]	0.118	ns	0.166	ns
CXCL10	230.64 [172; 338.74]	254.9 [153; 509.50]	233.67 [139.76; 451.48]	0.577	ns	0.897	ns
CXCL11	271.51 [180; 401.07]	286.76 [163; 529.72]	282.22 [172.14; 525.62]	0.702	ns	0.635	ns
CXCL9	260.05 [149; 543.31]	367.81 [234; 653.55]	404.47 [215; 687.16]	**0.029**	ns	**0.013**	0.507
EIF2A	1606.04 [533; 3535.89]	1196.54 [411; 4306.22]	1583.27 [488; 3826.23]	0.271	ns	0.926	ns

ENO1	2310.83 [1133; 4993]	2684.13 [831; 5192.83]	2419.61 [777; 4836.16]	0.884	ns	0.631	ns
FLRT2	489.47 [343; 830.70]	602.9 [304.67; 1269.11]	616.4 [351.10; 1155.28]	0.485	ns	0.275	ns
GAPDH	772.12 [264; 1983.86]	1221.99 [398; 2833.49]	1119.89 [448; 2890.56]	0.192	ns	0.095	ns
GDNF	650.69 [462; 840.73]	633.76 [403; 1126.00]	647.48 [404.65; 1173.85]	0.457	ns	0.393	ns
GSTT1	786.36 [415; 2987.74]	448.71 [182; 1418.22]	480.63 [227; 1731.76]	**0.049**	ns	0.123	ns
HNRNPK	775.87 [606; 1064.14]	997.8 [591.50; 1730.11]	917.98 [573.01; 1951.61]	0.331	ns	0.298	ns
IFIH1	1862.49 [706; 3884.43]	1575.12 [661; 3845.36]	1865.57 [689; 3625.71]	0.925	ns	0.831	ns
IFNG	557.76 [422; 822.64]	616.28 [338; 1094.55]	641.66 [377; 1184.21]	0.827	ns	0.7	ns
LG3	781.14 [504; 1399.49]	1055.28 [506; 2380.21]	1289.63 [580; 2545.98]	0.226	ns	**0.037**	ns
LMNA	2151.5 [1293; 3388.86]	1556.17 [738; 2891.97]	1665.51 [979; 3249.68]	**0.039**	ns	0.259	ns
LMNB	682.96 [445; 1018.70]	589.83 [330; 1109.33]	695.51 [403; 1111.19]	0.259	ns	0.908	ns
MYOSIN	5606.55 [3821; 8290]	5318.71 [3118; 8224]	5251.18 [3150; 8320.95]	0.299	ns	0.417	ns
NCL	269.78 [181; 542.07]	454.42 [281; 743.10]	473.25 [270; 846.16]	**0.008**	0.312	**0.003**	0.117
PECR	1248.71 [504; 2624.37]	1502.33 [577; 4415.75]	1859.99 [483; 4310.12]	0.615	ns	0.378	ns
PLA2R	26.65 [14.38; 37.80]	23.27 [10.85; 46.56]	21.96 [10.11; 40.13]	0.893	ns	0.562	ns
PPIA	1241.65 [530; 2214.00]	1121.78 [370; 2508.48]	934.58 [388.40; 3109.32]	0.79	ns	0.663	ns
PRKCH	1336.58 [722; 2366.25]	1091.14 [564; 2170.34]	1238.58 [741; 2326.87]	0.408	ns	0.969	ns
PRKCZ	5390.28 [2481; 11171]	4975.31 [1851; 8915]	5241.49 [2250; 8714.01]	0.271	ns	0.298	ns
PTPRN	703.3 [408.00; 1502.01]	690.45 [343; 1250.31]	656.43 [336.15; 1787.08]	0.455	ns	0.688	ns

REG3A	463.45 [259; 643.36]	497.48 [266; 844.35]	522.16 [281.26; 933.64]	0.345	ns	0.143	ns
TNFA	500.54 [226; 1090.00]	569.85 [319; 1220.30]	552.57 [349.99; 953.82]	0.353	ns	0.307	ns
TUBA1B	579.78 [358; 801.98]	668.37 [370; 1216.43]	632.82 [338; 1152.15]	0.359	ns	0.626	ns
VM	1161.37 [829; 2242.02]	1457.74 [604; 3482.88]	1519.77 [702; 3869.71]	0.59	ns	0.334	ns

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann−Whitney U test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 13. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody in patients except those who were high titer of HLA-DSA after desensitization treatment (n = 365)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 36)		No rejection (n = 141)		TCMR (n = 188)		*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
	n	%	n	%	n	%				
Collagen I*	4	11.8	3	2.2	3	1.7	**0.013**	0.49	**0.002**	0.087
Collagen II*	20	58.8	109	80.7	157	86.3	**0.007**	0.281	**<0.001**	**0.005**
Collagen III*	17	50	63	46.7	104	57.1	0.728	ns	0.441	ns
Collagen IV*	12	35.3	20	14.8	35	19.2	**0.006**	0.251	**0.037**	ns
Collagen V*	1	2.9	5	3.7	6	3.3	0.83	ns	0.914	ns
Fibronectin*	1	2.9	1	0.7	1	0.6	0.289	ns	0.181	ns
AGRIN	8	22.2	35	24.8	59	31.4	0.745	ns	0.271	ns
AGT	12	33.3	42	29.8	55	29.3	0.68	ns	0.624	ns
ARHGDIB	9	25	57	40.4	81	43.1	0.088	ns	**0.043**	ns
AURKA	15	41.7	73	51.8	93	49.5	0.279	ns	0.391	ns
CD36	2	5.6	4	2.8	11	5.9	0.421	ns	0.945	ns
CHAF1B	10	27.8	35	24.8	50	26.6	0.716	ns	0.883	ns
CXCL10	20	55.6	82	58.2	103	54.8	0.778	ns	0.932	ns
CXCL11	27	75	101	71.6	137	72.9	0.687	ns	0.792	ns
CXCL9	15	41.7	86	61	118	62.8	**0.037**	ns	**0.018**	0.71
EIF2A	8	22.2	36	25.5	45	23.9	0.682	ns	0.825	ns
ENO1	20	55.6	79	56	104	55.3	0.959	ns	0.979	ns
FLRT2	24	66.7	92	65.3	131	69.7	0.873	ns	0.72	ns
GAPDH	27	75	122	86.5	164	87.2	0.091	ns	0.058	ns
GDNF	20	55.6	78	55.3	100	53.2	0.98	ns	0.794	ns
GSTT1	10	27.8	30	21.3	37	19.7	0.405	ns	0.274	ns
HNRNPK	34	94.4	125	88.7	171	91	0.305	ns	0.491	ns
IFIH1	18	50	63	44.7	92	48.9	0.567	ns	0.907	ns
IFNG	33	91.7	111	78.7	150	79.8	0.075	ns	0.091	ns
LG3	4	11.1	39	27.7	56	29.8	**0.039**	ns	**0.02**	0.797
LMNA	6	16.7	19	13.5	34	18.1	0.624	ns	0.839	ns
LMNB	8	22.2	27	19.2	38	20.2	0.679	ns	0.785	ns

MYOSIN	13	36.1	49	34.8	66	35.1	0.879	ns	0.908	ns
NCL	1	2.8	6	4.3	8	4.3	0.685	ns	0.679	ns
PECR	16	44.4	69	48.9	102	54.3	0.63	ns	0.28	ns
PLA2R	4	11.1	11	7.8	18	9.6	0.525	ns	0.777	ns
PPIA	16	44.4	65	46.1	80	42.6	0.859	ns	0.834	ns
PRKCH	26	72.2	92	65.3	138	73.4	0.428	ns	0.883	ns
PRKCZ	21	58.3	83	58.9	112	59.6	0.954	ns	0.89	ns
PTPRN	8	22.2	25	17.7	47	25	0.537	ns	0.723	ns
REG3A	35	97.2	141	100	187	99.5	**0.047**	ns	0.189	ns
TNFA	4	11.1	7	5	8	4.3	0.173	ns	0.094	ns
TUBA1B	8	22.2	46	32.6	59	31.4	0.226	ns	0.271	ns
VM	32	88.9	123	87.2	169	89.9	0.788	ns	0.856	ns

High MFI sample percentile percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test.

[*] 2 patients from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 14. Comparison of MFI value between three groups after excluding patients who were high titer of HLA-DSA at the time of ABMR diagnosis (n = 377)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 28)	No rejection (n = 152)	TCMR (n = 197)	*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
Collagen I*	66.56 [17.19; 119.84]	45.3 [18.55; 82.03]	51.53 [25.04; 88.78]	0.143	ns	0.356	ns
Collagen II*	144.7 [22.83; 328.81]	197.3 [119.44; 316.79]	239.6 [148.61; 385.33]	0.138	ns	**0.027**	ns
Collagen III*	111.37 [65.50; 218.53]	84.68 [47.01; 140.09]	107.5 [65.65; 154.58]	0.08	ns	0.482	ns
Collagen IV*	25.85 [0.00; 59.79]	0.35 [0.00; 23.63]	6.25 [0.00; 31.29]	**0.012**	0.468	0.05	ns
Collagen V*	45.05 [22.72; 72.50]	26.05 [3.71; 41.88]	30.89 [8.68; 47.87]	**0.007**	0.273	**0.03**	ns
Fibronectin*	21.01 [10.53; 31.07]	17.34 [5.28; 37.17]	20.68 [11.03; 48.20]	0.667	ns	0.58	ns
AGRIN	47.7 [23.98; 133.96]	59.04 [19.05; 153.21]	54.74 [13.83; 240.73]	0.474	ns	0.571	ns
AGT	366.6 [210.94; 830.25]	426.9 [201.88; 970.61]	343.5 [192.37; 909.44]	0.754	ns	0.948	ns
ARHGDIB	712.92 [551.2; 1613.52]	1840.37 [992; 3858.59]	1864.27 [884; 4354.73]	**<0.001**	**0.002**	**<0.001**	**0.002**
AURKA	2151.35 [1112.0; 4024]	3125.2 [1307; 5860.37]	2968.19 [1287; 5786]	0.183	ns	0.224	ns
CD36	62.35 [31.05; 125.46]	84.65 [41.05; 185.69]	76.16 [42.74; 169.59]	0.266	ns	0.24	ns
CHAF1B	4516.28 [2937.1; 5801]	3398.88 [1318; 6977]	3183.35 [1392; 7379]	0.292	ns	0.335	ns
CXCL10	251 [180.62; 306.80]	257.71 [160.8; 502.90]	243.01 [141.1; 469.36]	0.605	ns	0.917	ns
CXCL11	307.18 [205.8; 400.29]	291.94 [178.3; 510.20]	296.24 [172.3; 555.26]	0.87	ns	0.849	ns
CXCL9	269.57 [121.5; 464.06]	375.85 [238.2; 647.35]	416.52 [215.7; 800.96]	**0.022**	0.858	**0.009**	0.351

EIF2A	1039 [290.90; 2768.09]	1396.4 [430.4; 4248.79]	1608.88 [492; 3850.5]	0.247	ns	0.15	ns
ENO1	2191.04 [848; 2942.9]	2744.49 [849; 5086.2]	2445.96 [854; 4680.77]	0.338	ns	0.507	ns
FLRT2	441.05 [332.7; 803.75]	627.94 [315.9; 1297.38]	617.88 [351.3; 1162.50]	0.288	ns	0.185	ns
GAPDH	729.39 [292.2; 1588.14]	1224.02 [449; 2980.65]	1148.55 [448; 2892.51]	0.213	ns	0.114	ns
GDNF	608.87 [443.5; 840.73]	645.81 [416.8; 1100.75]	655.56 [404.9; 1181.52]	0.401	ns	0.399	ns
GSTT1	1289 [221.89; 2987.74]	454.76 [196.5; 1450.18]	487.69 [240.4; 1752.99]	0.09	ns	0.212	ns
HNRNPK	718.4 [579.59; 962.56]	980.54 [601.6; 1701.57]	970.42 [585.4; 1963.76]	0.066	ns	0.051	ns
IFIH1	958.77 [607.2; 3004.99]	1581.19 [663; 4710.56]	1867.32 [730; 4124.67]	0.354	ns	0.233	ns
IFNG	554.68 [458.7; 822.64]	665.19 [347.5; 1215.21]	641.94 [379.7; 1209.26]	0.972	ns	0.804	ns
LG3	748.36 [396.7; 1265.74]	1040.17 [522; 2372.86]	1325.02 [580; 2516.71]	**0.03**	ns	**0.003**	0.117
LMNA	2131.76 [1210; 3161]	1557.05 [751; 2919.65]	1722.08 [987; 3243.71]	0.108	ns	0.523	ns
LMNB	656.08 [445; 991.27]	598.93 [330; 1109.41]	694.16 [404; 1107.44]	0.257	ns	0.728	ns
MYOSIN	4983.85 [3797; 6535]	5295.04 [3112; 8225]	5430.94 [3159; 8371]	0.875	ns	0.622	ns
NCL	261.5 [175.94; 442.57]	452.6 [285.73; 725.95]	482.01 [273.3; 862.79]	**0.001**	**0.045**	**<0.001**	**0.011**
PECR	1227.21 [432.9; 2088]	1541.03 [563; 4429.5]	2072.69 [494; 4304.35]	0.238	ns	0.095	ns
PLA2R	27.77 [18.47; 38.95]	24.8 [11.78; 47.13]	22.36 [10.68; 41.61]	0.885	ns	0.582	ns
PPIA	1241.65 [563.1; 1759]	1202.24 [380.8; 2729]	959.68 [391.6; 3201.28]	0.969	ns	0.792	ns
PRKCH	1387.15 [508.1; 2086]	1105.61 [578.5; 2173]	1257.19 [752; 2313.9]	0.878	ns	0.682	ns
PRKCZ	5083.37 [2403.9; 9413]	4995.73 [1871; 8780.9]	5513.93 [2371; 8999]	0.705	ns	0.99	ns

PTPRN	703.3 [388.00; 1445.17]	689.53 [348.4; 1235.54]	681.19 [346.8; 1780.60]	0.758	ns	0.891	ns
REG3A	364.33 [254.6; 609.38]	505.25 [286.4; 844.66]	513.42 [283.2; 932.42]	0.061	ns	0.036	ns
TNFA	452.11 [245.3; 737.25]	584.28 [322.6; 1231.01]	562.94 [355.0; 1016.04]	0.134	ns	0.089	ns
TUBA1B	465.8 [298.74; 784.74]	684.45 [374.6; 1244.57]	649.33 [340.8; 1183.48]	0.053	ns	0.127	ns
VM	1368.48 [814; 2274.21]	1567.68 [604; 3556.85]	1573.1 [714; 3838.88]	0.714	ns	0.453	ns

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann−Whitney U test.

[*] 1 patient from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 15. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between three groups after excluding patients who were high titer of HLA-DSA at the time of ABMR diagnosis (n = 377)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR (n = 28)		No rejection (n = 152)		TCMR (n = 197)		*P* value[a]	Corrected *P* value[a]	*P* value[b]	Corrected *P* value[b]
	n	%	n	%	n	%				
Collagen I*	5	18.5	3	2.1	3	1.6	**<0.001**	**0.007**	**<0.001**	**<0.001**
Collagen II*	16	59.3	116	79.5	165	86.4	**0.023**	0.913	**<0.001**	**0.017**
Collagen III*	15	55.6	67	45.9	109	57.1	0.355	ns	0.882	ns
Collagen IV*	12	44.4	22	15.1	35	18.3	**<0.001**	**0.016**	**0.002**	0.078
Collagen V*	2	7.4	5	3.4	7	3.7	0.335	ns	0.36	ns
Fibronectin*	1	3.7	1	0.7	1	0.5	0.178	ns	0.105	ns
AGRIN	5	17.9	38	25	63	32	0.415	ns	0.128	ns
AGT	7	25	47	30.9	59	30	0.53	ns	0.59	ns
ARHGDIB	6	21.4	61	40.1	88	44.7	0.06	ns	**0.02**	0.766
AURKA	11	39.3	81	53.3	100	50.8	0.173	ns	0.256	ns
CD36	2	7.1	5	3.3	11	5.6	0.332	ns	0.741	ns
CHAF1B	6	21.4	38	25	52	26.4	0.686	ns	0.574	ns
CXCL10	16	57.1	92	60.5	110	55.8	0.737	ns	0.896	ns
CXCL11	24	85.7	112	73.7	144	73.1	0.173	ns	0.151	ns
CXCL9	12	42.9	95	62.5	125	63.5	0.052	ns	0.037	ns
EIF2A	2	7.1	38	25	47	23.9	**0.037**	ns	**0.045**	ns
ENO1	15	53.6	87	57.2	111	56.4	0.719	ns	0.782	ns
FLRT2	18	64.3	102	67.1	138	70.1	0.771	ns	0.536	ns
GAPDH	22	78.6	132	86.8	172	87.3	0.253	ns	0.209	ns
GDNF	14	50	85	55.9	106	53.8	0.563	ns	0.706	ns
GSTT1	8	28.6	32	21.1	40	20.3	0.379	ns	0.318	ns
HNRNPK	26	92.9	136	89.5	179	90.9	0.583	ns	0.729	ns
IFIH1	12	42.9	69	45.4	98	49.8	0.804	ns	0.495	ns
IFNG	27	96.4	122	80.3	157	79.7	**0.037**	ns	**0.032**	ns
LG3	1	3.6	41	27	59	30	**0.007**	0.278	**0.003**	0.123
LMNA	3	10.7	19	12.5	36	18.3	0.791	ns	0.323	ns
LMNB	6	21.4	29	19.1	40	20.3	0.773	ns	0.89	ns

MYOSIN	6	21.4	52	34.2	71	36	0.184	ns	0.127	ns
NCL	0	0	7	4.6	9	4.6	0.247	ns	0.248	ns
PECR	11	39.3	75	49.3	110	55.8	0.328	ns	0.1	ns
PLA2R	1	3.6	11	7.2	20	10.2	0.475	ns	0.263	ns
PPIA	11	39.3	72	47.4	86	43.7	0.43	ns	0.662	ns
PRKCH	19	67.9	99	65.1	146	74.1	0.78	ns	0.484	ns
PRKCZ	16	57.1	90	59.2	121	61.4	0.838	ns	0.664	ns
PTPRN	5	17.9	27	17.8	49	24.9	0.99	ns	0.416	ns
REG3A	28	100	152	100	196	99.5	ns	ns	0.706	ns
TNFA	3	10.7	7	4.6	8	4.1	0.195	ns	0.127	ns
TUBA1B	6	21.4	53	34.9	65	33	0.164	ns	0.218	ns
VM	25	89.3	133	87.5	177	89.9	0.791	ns	0.927	ns

High MFI sample percentile percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test.

[*] 1 patient from the ABMR group, 6 patients from the no rejection group, and 6 patients from TCMR group were excluded; [a] ABMR vs. no rejection; [b] ABMR vs. TCMR

Table 16. Comparison of MFI values between ABMR patients with high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at pre-transplantation (n = 45)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR with presence of HLA-DSA (n = 14)	ABMR without presence of HLA-DSA (n = 31)	*P* value	Corrected *P* value
Collagen I*	27.91 [15.74; 47.52]	52.82 [19.23; 115.66]	0.158	ns
Collagen II*	145.19 [90.47; 217.81]	174.34 [28.35; 291.31]	0.948	ns
Collagen III*	80.79 [63.54; 90.23]	94.05 [62.98; 199.36]	0.288	ns
Collagen IV*	0 [0.00; 16.15]	16.46 [0.00; 55.16]	0.061	ns
Collagen V*	28.01 [21.12; 44.84]	36.2 [18.53; 61.21]	0.429	ns
Fibronectin*	16.33 [0.00; 31.26]	19 [7.79; 28.71]	0.54	ns
AGRIN	77.84 [24.37; 150.44]	47.4 [19.58; 96.85]	0.524	ns
AGT	515.39 [380.62; 748.40]	378.82 [224.60; 1176.65]	0.54	ns
ARHGDIB	1648.38 [751.88; 2435.21]	742.85 [532.41; 1565.97]	0.17	ns
AURKA	3746.45 [2193.42; 5225.41]	1907.12 [1081.50; 4149.47]	0.111	ns
CD36	103.53 [28.61; 164.12]	74.84 [35.05; 155.50]	0.883	ns
CHAF1B	5024.24 [3519.48; 6259.65]	3709 [2684.35; 8726.79]	0.864	ns
CXCL10	248.77 [152.30; 305.05]	215.28 [175.92; 321.05]	0.922	ns
CXCL11	296.44 [197.20; 387.79]	250.02 [185.80; 340.59]	0.713	ns
CXCL9	424 [171.74; 658.46]	261.34 [153.87; 491.35]	0.239	ns
EIF2A	2080.2 [1176.97; 3097.40]	1207.43 [405.10; 3831.73]	0.59	ns
ENO1	2387.24 [1944.54; 3774.07]	1659 [955.52; 4971.53]	0.492	ns
FLRT2	715.09 [425.10; 1045.72]	446.44 [334.78; 808.50]	0.17	ns
GAPDH	1347.58 [811.96; 2011.45]	755.26 [267.84; 2097.51]	0.23	ns
GDNF	474.16 [419.33; 691.65]	644 [498.45; 853.25]	0.22	ns
GSTT1	1228.22 [509.11; 2175.63]	732.72 [304.68; 3050.17]	0.508	ns
HNRNPK	853.26 [649.93; 927.95]	731.15 [576.18; 1169.95]	1	ns
IFIH1	1712.92 [862.73; 2840.97]	1752.98 [649.88; 3930.36]	0.825	ns
IFNG	457.19 [354.37; 686.19]	555.87 [411.89; 810.88]	0.27	ns
LG3	1070.8 [489.35; 1351.29]	775.17 [516.25; 1440.76]	0.844	ns

LMNA	1766.37 [1416.52; 2551.29]	1909 [1172.67; 3404.31]	0.54	ns
LMNB	625.12 [439.88; 775.46]	694 [458.90; 1085.13]	0.405	ns
MYOSIN	8203.61 [5343.06; 9577.23]	5406 [3781.85; 7689.49]	0.066	ns
NCL	326.28 [234.50; 450.47]	268.88 [178.18; 583.17]	0.615	ns
PECR	1837.38 [1059.98; 2503.37]	1243.41 [490.05; 2302.73]	0.391	ns
PLA2R	32.67 [13.06; 44.40]	26.7 [19.83; 39.87]	0.922	ns
PPIA	1695.19 [1341.23; 2897.61]	1232.02 [530.30; 1999.00]	0.047	ns
PRKCH	1288.04 [791.47; 1796.89]	1293 [747.05; 2616.00]	0.508	ns
PRKCZ	6861.1 [5500.66; 7844.96]	4653.92 [2190.0; 11262.7]	0.292	ns
PTPRN	1147.87 [437.62; 2375.76]	621.37 [404.00; 1513.57]	0.59	ns
REG3A	393.83 [273.37; 477.01]	488.79 [257.33; 646.45]	0.477	ns
TNFA	714.93 [404.48; 1716.06]	464 [221.20; 930.48]	0.211	ns
TUBA1B	726.63 [576.69; 1033.95]	506.36 [338.31; 789.48]	0.22	ns
VM	2257.53 [1183.16; 2921.74]	1139.31 [817.36; 2127.70]	0.059	ns

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann−Whitney U test.

* 2 patients from the ABMR without presence of HLA−DSA group were excluded

Table 17. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between ABMR patients with high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at diagnosis (n = 45)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR diagnosed with presence of HLA-DSA (n = 14)		ABMR diagnosed without presence of HLA-DSA (n = 31)		*P* value	Corrected *P* value
	n	%	n	%		
Collagen I*	1	7.1	4	13.8	0.524	ns
Collagen II*	10	71.4	17	58.6	0.416	ns
Collagen III*	3	21.4	16	55.2	**0.037**	ns
Collagen IV*	2	14.3	11	37.9	0.114	ns
Collagen V*	1	7.1	1	3.5	0.59	ns
Fibronectin*	0	0	1	3.5	0.482	ns
AGRIN	3	21.4	7	22.6	0.931	ns
AGT	4	28.6	10	32.3	0.805	ns
ARHGDIB	5	35.7	7	22.6	0.356	ns
AURKA	8	57.1	13	41.9	0.344	ns
CD36	1	7.1	2	6.5	0.931	ns
CHAF1B	1	7.1	9	29	0.102	ns
CXCL10	8	57.1	17	54.8	0.885	ns
CXCL11	10	71.4	24	77.4	0.665	ns
CXCL9	9	64.3	13	41.9	0.165	ns
EIF2A	0	0	8	25.8	**0.036**	ns
ENO1	11	78.6	15	48.4	0.058	ns
FLRT2	11	78.6	20	64.5	0.346	ns
GAPDH	12	85.7	24	77.4	0.52	ns
GDNF	5	35.7	17	54.8	0.235	ns
GSTT1	3	21.4	9	29	0.593	ns
HNRNPK	13	92.9	29	93.6	0.931	ns
IFIH1	7	50	15	48.4	0.92	ns
IFNG	12	85.7	29	93.6	0.393	ns
LG3	1	7.1	4	12.9	0.569	ns
LMNA	0	0	6	19.4	0.077	ns
LMNB	2	14.3	7	22.6	0.52	ns
MYOSIN	8	57.1	9	29	0.072	ns
NCL	0	0	1	3.2	0.497	ns
PECR	8	57.1	13	41.9	0.344	ns
PLA2R	0	0	4	12.9	0.159	ns
PPIA	10	71.4	12	38.7	**0.042**	ns
PRKCH	10	71.4	23	74.2	0.846	ns
PRKCZ	12	85.7	16	51.6	**0.029**	ns
PTPRN	4	28.6	7	22.6	0.665	ns
REG3A	14	100	30	96.8	0.497	ns
TNFA	1	7.1	3	9.7	0.782	ns
TUBA1B	5	35.7	6	19.4	0.237	ns
VM	13	92.9	28	90.3	0.782	ns

High MFI sample percentile percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test. * 2 patients from the ABMR without presence of HLA-DSA group were excluded

Table 18. Comparison of MFI values between ABMR patients with presence of high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at ABMR diagnosis (n = 45)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR diagnosed with presence of high titer of HLA-DSA (n = 17)	ABMR diagnosed without presence of high titer of HLA-DSA (n = 28)	*P* value	Corrected *P* value
Collagen I*	29.62 [17.68; 50.04]	66.56 [17.19; 119.84]	0.141	ns
Collagen II*	157.18 [77.35; 246.98]	144.7 [22.83; 328.81]	0.678	ns
Collagen III*	84.4 [57.32; 91.34]	111.37 [65.50; 218.53]	0.108	ns
Collagen IV *	0.17 [0.00; 13.93]	25.85 [0.00; 59.79]	0.022	0.858
Collagen V*	25.07 [17.91; 30.56]	45.05 [22.72; 72.50]	0.023	0.897
Fibronectin*	10.54 [0.00; 22.60]	21.01 [10.53; 31.07]	0.211	ns
AGRIN	61.71 [21.25; 202.88]	47.7 [23.98; 133.96]	0.512	ns
AGT	700.4 [373.74; 1246.29]	366.69 [210.94; 830.25]	0.128	ns
ARHGDIB	1600.67 [705; 2437.67]	712.92 [551.21; 1613.52]	0.134	ns
AURKA	3634.19 [1907; 5920.55]	2151.35 [1112; 4024.27]	0.106	ns
CD36	105.33 [56.61; 168.53]	62.35 [31.05; 125.46]	0.497	ns
CHAF1B	4740.35 [3266; 6760.71]	4516.28 [2937; 5801.93]	0.623	ns
CXCL10	214 [141.85; 334.69]	251 [180.62; 306.80]	0.598	ns
CXCL11	240.68 [142.42; 324.41]	307.18 [205.80; 400.29]	0.157	ns
CXCL9	377.33 [194.72; 694.58]	269.57 [121.50; 464.06]	0.186	ns
EIF2A	3034.56 [1289; 4861.61]	1039 [290.90; 2768.09]	0.01	0.39
ENO1	4024.09 [1656; 5659]	2191.04 [848; 2942]	0.055	ns
FLRT2	729.52 [411.83; 891.71]	441.05 [332.77; 803.75]	0.282	ns
GAPDH	1339.97 [579; 2724]	729.39 [292.26; 1588.14]	0.367	ns
GDNF	585.36 [428.14; 716.78]	608.87 [443.56; 840.73]	0.558	ns
GSTT1	568.9 [467.60; 2027.00]	1289 [221.89; 2987.74]	0.87	ns
HNRNPK	899.59 [765.06; 1197.47]	718.4 [579.59; 962.56]	0.128	ns
IFIH1	2089.12 [1021; 4022.21]	958.77 [607.25; 3004.99]	0.147	ns
IFNG	438.94 [342.84; 718.71]	554.68 [458.78; 822.64]	0.122	ns
LG3	979.36 [745.28; 1981.36]	748.36 [396.71; 1265.74]	0.073	ns
LMNA	1466.29 [1331; 2800.36]	2131.76 [1210; 3161.11]	0.925	ns

LMNB	662.58 [465.99; 952.26]	656.08 [445.29; 991.27]	0.743	ns
MYOSIN	8046.75 [6885.9; 11301]	4983.85 [3797.28; 6535]	**0.01**	0.39
NCL	360.5 [266.08; 738.07]	261.5 [175.94; 442.57]	0.153	ns
PECR	2003.2 [1151; 3053.31]	1227.21 [432; 2088.02]	0.092	ns
PLA2R	27.34 [12.04; 45.85]	27.77 [18.47; 38.95]	0.842	ns
PPIA	1821.35 [1232; 2689]	1241.65 [563; 1759]	0.175	ns
PRKCH	1248.42 [957; 1985]	1387.15 [508; 2086]	0.725	ns
PRKCZ	7181.22 [4020; 11080]	5083.37 [2403; 9413]	0.242	ns
PTPRN	1122.65 [447; 2598]	703.3 [388.00; 1445.17]	0.399	ns
REG3A	488.79 [276.08; 652.63]	364.33 [254.68; 609.38]	0.512	ns
TNFA	719.88 [392.57; 1542.12]	452.11 [245.35; 737.25]	0.271	ns
TUBA1B	661.03 [532.19; 1020.74]	465.8 [298.74; 784.74]	**0.049**	ns
VM	1201.14 [1009; 2624]	1368.48 [814; 2274]	0.512	ns

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from Mann−Whitney U test.

[*] 1 patient from the ABMR with presence of high titer of HLA−DSA and 1 patient from the ABMR without presence of high titer of HLA−DSA were excluded

Table 19. Comparison of the difference in the ratio of samples with high MFI for non-HLA antibody between ABMR patients with high titer of HLA-DSA and without high titer of HLA-DSA at ABMR diagnosis (n = 45)

Antigen for non-HLA antibody	ABMR diagnosed with presence of HLA-DSA (n = 17)		ABMR diagnosed without presence of HLA-DSA (n = 28)		*P* value	Corrected *P* value
	n	%	n	%		
Collagen I*	0	0	5	18.5	0.067	ns
Collagen II*	11	68.8	16	59.3	0.534	ns
Collagen III*	4	25	15	55.6	0.051	ns
Collagen IV*	1	6.3	12	44.4	**0.008**	0.327
Collagen V*	0	0	2	7.4	0.265	ns
Fibronectin*	0	0	1	3.7	0.436	ns
AGRIN	5	29.4	5	17.9	0.366	ns
AGT	7	41.2	7	25	0.256	ns
ARHGDIB	6	35.3	6	21.4	0.308	ns
AURKA	10	58.8	11	39.3	0.203	ns
CD36	1	5.9	2	7.1	0.869	ns
CHAF1B	4	23.5	6	21.4	0.869	ns
CXCL10	9	52.9	16	57.1	0.783	ns
CXCL11	10	58.8	24	85.7	0.042	ns
CXCL9	10	58.8	12	42.9	0.299	ns
EIF2A	6	35.3	2	7.1	**0.017**	0.649
ENO1	11	64.7	15	53.6	0.463	ns
FLRT2	13	76.5	18	64.3	0.392	ns
GAPDH	14	82.4	22	78.6	0.758	ns
GDNF	8	47.1	14	50	0.848	ns
GSTT1	4	23.5	8	28.6	0.711	ns
HNRNPK	16	94.1	26	92.9	0.869	ns
IFIH1	10	58.8	12	42.9	0.299	ns
IFNG	14	82.4	27	96.4	0.108	ns
LG3	4	23.5	1	3.6	**0.039**	ns
LMNA	3	17.7	3	10.7	0.507	ns
LMNB	3	17.7	6	21.4	0.758	ns

MYOSIN	11	64.7	6	21.4	0.004	0.144
NCL	1	5.9	0	0	0.194	ns
PECR	10	58.8	11	39.3	0.203	ns
PLA2R	3	17.7	1	3.6	0.108	ns
PPIA	11	64.7	11	39.3	0.098	ns
PRKCH	14	82.4	19	67.9	0.286	ns
PRKCZ	12	70.6	16	57.1	0.367	ns
PTPRN	6	35.3	5	17.9	0.187	ns
REG3A	16	94.1	28	100	0.194	ns
TNFA	1	5.9	3	10.7	0.581	ns
TUBA1B	5	29.4	6	21.4	0.546	ns
VM	16	94.1	25	89.3	0.581	ns

High MFI sample percentile percentiles are presented. *P* values were from Chi-square test.

[*] 1 patient from the ABMR with presence of HLA-DSA and 1 patient from the ABMR without presence of HLA-DSA were excluded.

Table 20. Regression analysis to investigate the factors associated with acute antibody mediated rejection (n = 394)

Exposure	Univariable Model		Multivariable model	
	HR for ABMR (95% CI)	*P* value	HR for ABMR (95% CI)	*P* value
Sex (M vs. F)	**1.790 (0.959 – 3.340)**	**0.067**	1.222 (0.591 – 2.530)	0.589
Age(1 SD inc.)	**1.015 (0.991 – 1.039)**	**0.214**	1.004 (0.978 – 1.030)	0.819
DSA (yes vs no)	**5.386 (2.561 – 11.326)**	**<0.001**	**4.055 (1.715 – 9.585)**	**0.001**
Number of previous tpl. (1 inc.)	0.896 (0.266 – 4.546)	0.896		
Dialysis period before tpl. (1mo. Inc.)	1.002 (0.996 – 1.008)	0.449		
Underlying HTN (yes vs. no)	**2.486 (1.122 – 5.506)**	**0.025**		
Underlying DM (yes vs. no)	1.125 (0.574 – 2.203)	0.732		
pre−tpl. eGFR (1 SD inc.)	1.005 (0.905 – 1.115)	0.931		
DDKT vs. LDKT	1.189 (0.625 – 2.259)	0.598		
HLA mismatch (1/6 inc)	**1.454 (1.185 – 1.784)**	**<0.001**	**1.444 (1.154 – 1.806)**	**0.001**
ATG induction	**7.186 (3.680 – 14.031)**	**<0.001**		
IL−2 inhibitor induction	0.582 (0.253 – 1.339)	0.203		
ARHGDIB (≥ 75 percentile)	**0.488 (0.244 – 0.977)**	**0.043**	**0.435 (0.209 – 0.904)**	**0.026**
LG3 (≥ 75 percentile)	**0.311 (0.119 – 0.811)**	**0.017**	**0.318 (0.119 – 0.851)**	**0.022**
Collagen I (≥ 75 percentile)	**7.259 (2.115 – 24.918)**	**0.002**	**11.093 (2.857 – 43.067)**	**0.001**
Collagen II (≥ 75 percentile)	**0.336 (0.170 – 0.665)**	**0.002**	**0.295 (0.141 – 0.618)**	**0.001**
Collagen IV (≥ 75 percentile)	**2.129 (1.046 – 4.331)**	**0.037**	**2.500 (1.155 – 5.412)**	**0.020**

Sex, Age, HLA mismatch and DSA adjusted in multivariable model. Hypertension and Diabetes have a covariant relationship with Age. And ATG induction has a covariant relationship with presence of DSA.

Table 21. Comparison of MFI before transplantation and at diagnosis of ABMR in ABMR patients (n = 34)

Antigen for non-HLA antibody	At Pre-Transplantation (n=34)	At ABMR diagnosis(n=34)	*P* value
Collagen I	48.69 [16.70; 108.62]	75.86 [19.21; 171.29]	0.326
Collagen II	171.25 [30.04; 264.30]	7.55 [3.37; 50.61]	**<0.001**
Collagen III	96.62 [63.35; 184.05]	93.97 [49.50; 198.83]	0.98
Collagen IV	4.36 [0.00; 52.23]	35.1 [16.74; 57.43]	**0.012**
Collagen V	26.49 [15.28; 68.59]	31.16 [20.37; 55.64]	0.427
Fibronectin	18.58 [1.34; 32.26]	22.31 [16.66; 29.21]	0.158
AGRIN	55.07 [24.31; 130.61]	70.5 [33.63; 127.36]	0.878
AGT	453.61 [216.29; 825.26]	457.49 [310.57; 845.00]	0.663
ARHGDIB	845.6 [572.25; 1668.57]	425 [336.50; 703.16]	**0.002**
AURKA	2009.34 [1134; 4230.52]	1520 [800.75; 2530.09]	0.074
CD36	74.86 [35.03; 161.25]	51.09 [24.26; 135.00]	0.073
CHAF1B	3673.91 [1897; 6222.44]	3172.5 [1475.20; 4496.25]	**0.002**
CXCL10	259 [192.32; 346.95]	213.36 [150.00; 301.18]	**0.025**
CXCL11	312.88 [228.99; 388.50]	250 [173.02; 356.33]	0.172
CXCL9	275.99 [163.30; 537.60]	75.5 [58.75; 124.23]	**<0.001**
EIF2A	1121.17 [526; 2863.63]	692.8 [437; 1836.25]	0.139
ENO1	1673.69 [859; 3727.88]	2188.5 [938; 3792.32]	0.27
FLRT2	523.5 [340.07; 856.10]	443.5 [340.22; 660.55]	**0.022**
GAPDH	729.39 [307.35; 1457.32]	215.5 [165.74; 473.10]	**0.001**
GDNF	608.87 [419.33; 821.36]	381.5 [236.43; 607.30]	**0.003**
GSTT1	847.5 [384.21; 2783.40]	1043.24 [596.44; 3112.91]	0.871
HNRNPK	729.48 [589.30; 945.41]	505 [427.00; 963.04]	0.116
IFIH1	964.72 [621.69; 3588.01]	688 [343.66; 1964.83]	**0.007**
IFNG	549.91 [402.69; 800.18]	523.87 [382.50; 846.72]	0.993
LG3	698.6 [389.40; 1293.22]	374 [298.15; 730.68]	**0.007**
LMNA	1529.41 [1082; 2987.21]	1457.73 [910.00; 1909.94]	**0.041**

LMNB	591.67 [411.08; 782.23]	570.75 [367.87; 955.93]	0.191
MYOSIN	5212.59 [3903; 7659.79]	4223.85 [2127; 5934.75]	**0.011**
NCL	284.67 [172.65; 548.17]	162.5 [101.60; 384.09]	0.118
PECR	1119 [343.52; 2380.11]	1059 [568.83; 1822.76]	0.228
PLA2R	27.81 [18.66; 45.39]	19.5 [10.11; 24.60]	**0.023**
PPIA	1270.26 [577; 2384.00]	1008.48 [635; 2254.51]	0.139
PRKCH	1290.41 [653; 1983.08]	1276.39 [849; 1897.69]	0.831
PRKCZ	5419.62 [3404; 11033]	5851.51 [2100; 9296.79]	0.222
PTPRN	703.3 [400.00; 1852.67]	683.64 [356.17; 1708.40]	0.139
REG3A	364.33 [258.92; 597.60]	298.57 [189.96; 501.56]	0.376
TNFA	479.5 [216.10; 912.92]	362 [242.25; 580.20]	0.096
TUBA1B	612.22 [326.42; 848.97]	345.29 [196.75; 675.25]	**0.005**
VM	1173.36 [887; 2690.12]	691.45 [430.25; 1273.00]	**<0.001**

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from paired Wilcoxon signed rank test.

Table 22. Comparison of MFI before transplantation and at diagnosis of ABMR in ABMR patients (excluding patients with high titer of HLA-DSA at diagnosis of ABMR) (n = 26)

Antigen for non-HLA antibody	At Pre-Transplantation (n=26)	At ABMR diagnosis (n=26)	*P* value
Collagen I	49.41 [15.42; 114.87]	92.72 [13.67; 186.67]	0.469
Collagen II	**182.65 [25.09; 264.30]**	11.01 [4.82; 100.48]	**0.041**
Collagen III	113.73 [63.35; 246.64]	109.31 [60.37; 244.86]	0.694
Collagen IV	9.7 [0.00; 54.59]	**42.44 [10.62; 60.54]**	**0.04**
Collagen V	33.15 [15.28; 72.91]	40.79 [20.41; 74.74]	0.424
Fibronectin	18.58 [7.77; 28.26]	22.58 [16.66; 29.93]	0.209
AGRIN	49.27 [26.07; 122.30]	74.5 [35.61; 128.86]	0.741
AGT	268.86 [188.88; 721.50]	407.75 [298.25; 830.37]	0.62
ARHGDIB	**712.92 [500.25; 1219.69]**	439.26 [364.60; 892.12]	**0.041**
AURKA	1852.85 [1050.51; 3883.13]	1567.01 [782.00; 2530.09]	0.269
CD36	49.84 [29.15; 115.87]	48.09 [23.32; 135.00]	0.187
CHAF1B	**3424.02 [1205.13; 5385.05]**	2471.68 [1256.44; 3848.27]	**0.017**
CXCL10	251 [192.32; 303.80]	226.92 [164.10; 310.33]	0.091
CXCL11	307.18 [246.59; 388.50]	271.98 [175.32; 399.11]	0.292
CXCL9	**220.8 [133.37; 449.86]**	83.5 [69.89; 138.60]	**0.008**
EIF2A	812.73 [353.65; 2547.92]	692.8 [451.00; 1161.52]	0.603
ENO1	1490.33 [782.75; 2519.33]	1668.69 [897.96; 3286.95]	0.713
FLRT2	445.54 [336.00; 757.00]	443.5 [337.17; 774.42]	0.096
GAPDH	**519.52 [270.20; 1186.63]**	271.08 [180.75; 593.30]	**0.028**
GDNF	**554.17 [384.99; 800.36]**	394.38 [279.29; 719.58]	**0.023**
GSTT1	847.5 [272.77; 2783.40]	1075.37 [608.96; 2994.24]	0.603
HNRNPK	718.4 [589.30; 904.49]	578.42 [453.50; 1279.17]	0.648
IFIH1	864.41 [595.91; 2398.28]	734.11 [343.66; 2170.84]	0.069
IFNG	504.23 [402.69; 800.18]	544.84 [407.71; 924.58]	0.568
LG3	581.63 [381.48; 845.34]	374 [298.15; 554.38]	0.052

LMNA	1774.19 [959.17; 2987.21]	1549.03 [819.09; 2140.75]	0.058
LMNB	573.17 [382.28; 757.11]	488.07 [329.46; 767.37]	0.131
MYOSIN	4858.32 [3766.43; 6387.25]	4188.48 [2127.33; 6003.95]	0.101
NCL	229.37 [161.25; 467.54]	202.8 [120.48; 384.09]	0.657
PECR	812.32 [277.59; 1996.35]	875.81 [412.48; 1822.76]	0.469
PLA2R	24.12 [11.31; 34.80]	15.51 [10.00; 23.29]	0.233
PPIA	929.97 [535.87; 1657.27]	922.49 [580.36; 2254.51]	0.439
PRKCH	1310.34 [501.11; 1960.75]	1276.39 [840.98; 1897.69]	0.869
PRKCZ	5210.32 [2754.1; 10769.0]	6795.33 [2313.09; 9712.92]	0.809
PTPRN	573.63 [372.00; 1195.12]	634.58 [356.17; 906.13]	0.395
REG3A	288.1 [258.14; 580.68]	325.64 [194.00; 501.88]	0.77
TNFA	403.04 [172.64; 628.25]	415.54 [242.25; 614.13]	0.751
TUBA1B	**515.61 [280.27; 764.25]**	360.3 [190.21; 675.25]	**0.03**
VM	**1143.69 [717.48; 2044.17]**	691.45 [436.75; 1273.00]	**0.002**

Median and interquartile ranges are presented. *P* values were from paired Wilcoxon signed rank test.

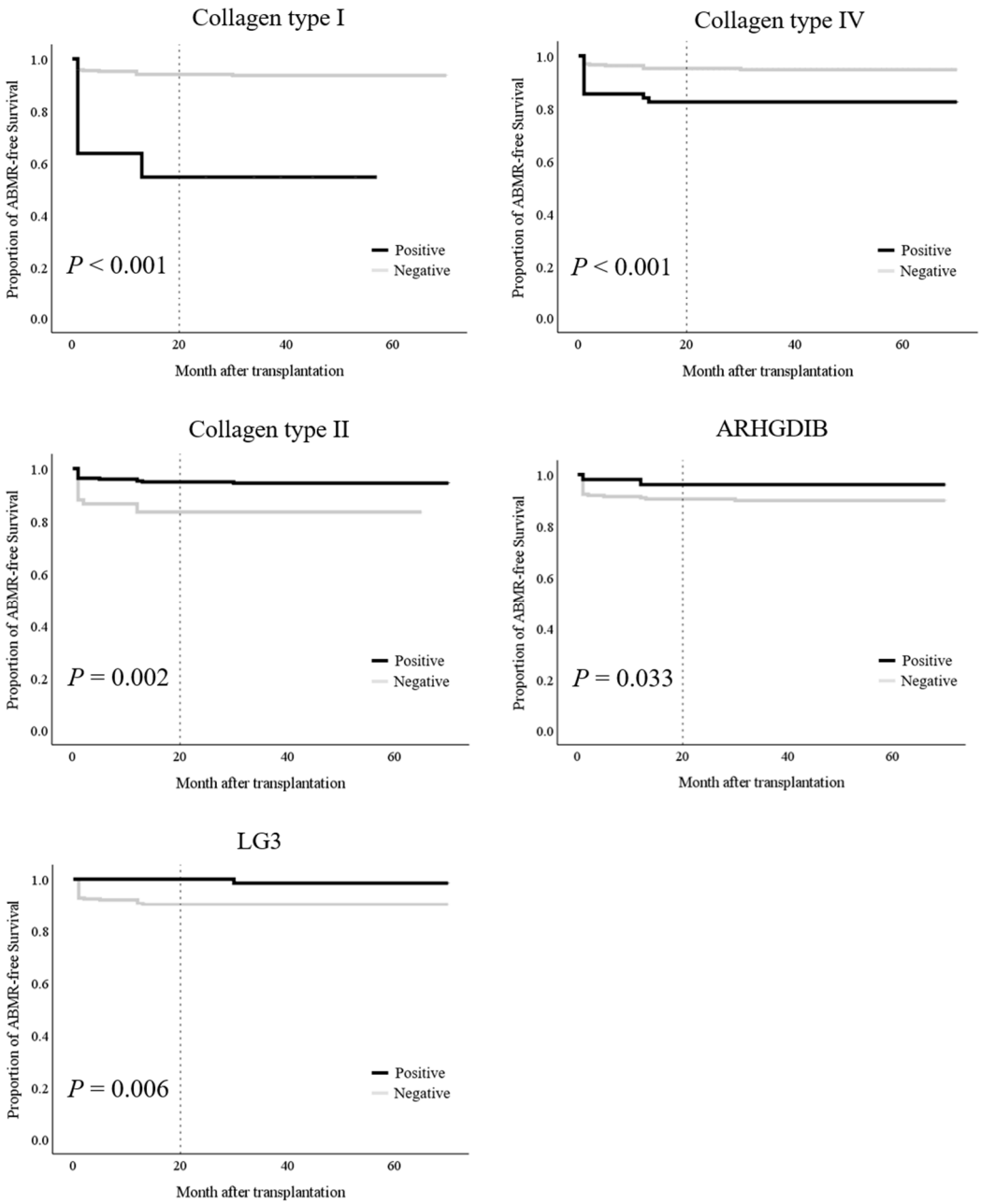

Figure 1. Kaplan-Meier curves for occurrence of ABMR without high titer of HLA-DSA at the time of ABMR diagnosis (n=364). The black line indicates high MFI antibody positive, and the gray line indicates high MFI antibody negative. The vertical dotted line indicates 20-month time point after transplantation.

고 찰

본 연구의 결과에서 총 394명의 환자를 분석하였을 때, 이식 전 환자 검체에서 항체들 중 anti-ARHGDIB, NCL, LG3, CXCL9, collagen type II antibody는 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군에 비해 MFI 값이 낮은 경향을 보였으며 anti-GSTT1, collagen type I, collagen type IV, collagen type V는 ABMR 군에서 no rejection 군과 TCMR 군에 비해 MFI 값이 높은 경향을 보였다. 특히 anti-ARHGDIB, LG3, collagen type II antibody는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 낮았으며, 다변수 로지스틱 회귀분석 상 ABMR의 발생을 줄이는 경향을 보이며, 생존곡선 분석 상에서 시간에 따른 ABMR의 발생이 고항체강도를 보이지 않는 군에서 유의하게 높았다. 반면 anti-collagen type I과 collagen type IV antibody에서는 ABMR 군에서 다른 두 군에 비해 고항체강도 검체의 비율이 높았으며, 다변수 로지스틱 회귀분석 상 ABMR의 발생을 증가시키는 경향을 보이며, 생존곡선 분석 상에서 시간에 따른 ABMR의 발생이 고항체강도를 보였던 군에서 유의하게 높았다.

위 결과들을 정리하면 이식 전 Anti-ARHGDIB, LG3, collagen type II antibody가 고항체강도를 보이는 경우는 ABMR의 발생을 protect하는 양상을 보여주었다. Murine의 이식 심장에서 낮은 농도의 anti-MHC class I antibody는 내피세포의 survival signaling을 활성화하고 세포의 증식을 일으킬 수 있다는 보고가 있었으며(25), human aortic endothelial cell에서도 저농도의 anti-HLA class I antibody에 대한 노출은 ABMR 매개 세포사멸에 대한 내성을 유도하는 PKA pathway가 존재한다는 보고가 있었다(26). 위와 같은 과정은 같은 수용체에 결합하는 항체이더라도, 고농도 항체환경에서는 이식 장기에서 보체의 활성화를 통해 MAC을 activation하여 이것이 endothelial cell에서 inflammatory한 환경을 만들고 mTOR의 증가를 통해서 거부반응을

일으키는 기전과 다르게, 저농도의 항체환경에서는 이것이 보체를 활성화하지 못하고 mTOR의 감소를 일으켜 오히려 ABMR에 대해 protective한 accommodation 효과를 내기 때문이라고 설명되고 있다(27). 본 연구에서 발견되었던 anti-ARHGDIC, LG3, collagen type II antibody의 경우도 이러한 accommodation 효과를 통해서 ABMR이 감소되는 양상을 보여주었을 가능성이 있으며, 항체 농도에 따라 해당 항체들이 endothelial cell에 대해 어떤 작용을 나타내는지에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편, collagen antibody들에서 해당 type에 따라서 ABMR과 연관이 있거나, 혹은 반대로 ABMR을 감소시키는 영향이 있는 antibody을 발견할 수 있었다. 본 연구에서 anti-collagen type I antibody와 anti-collagen type IV antibody의 경우는 ABMR의 증가와 연관이 있는 것으로 나타났지만, anti-collagen type II antibody는 오히려 ABMR의 감소와 연관이 있는 것으로 나타났다. 이는 신장조직을 구성하고 있는 collagen의 타입의 차이에 따른 것으로 생각된다. Collagen은 인체 내에서 매우 풍부하게 존재하는 단백질로, 구조와 기능에 따라서 collagen type I부터 가장 최근 밝혀진 collagen type XXIX까지 총 29종류의 타입이 발견되었다(28, 29). Collagen type I의 경우는 collagen중 인체에서 가장 많이 존재하는 타입으로 알려져 있으며, 신장의 경우는 collagen type I과 type III가 가장 많이 존재한다고 알려져 있다. Collagen type IV는 신장의 basement membrane에서 가장 많이 존재하는 collagen이다(30). 반면, collagen type II의 경우는 관절 연골과 유리연골과 같은 연골부위에 주로 존재하는 collagen이다(31). 따라서, 항체가 신장조직에 결합되어 발생되는 ABMR의 경우 신장 조직에 풍부하게 존재하는 collagen에 대한 항체인 anti-collagen type I 또는 IV antibody가 ABMR과 더욱 영향이 있을 것이다. Collagen의 경우 chronic kidney disease등의 상황에서도 degradation 되는 기전이 있다고 알려져 있으며(32), 이식 장기의 ischemic-reperfusion injury 상황

에서 matrix metalloproteinase 또는 collagenase 등의 enzyme들에 의해서 degradation이 된다는 연구가 있었던 만큼(33), 이러한 collagen이 degradation되는 기전에 의해 이식신의 endothelial cell, basement membrane, 또는 extracellular matrix에 존재하던 collagen이 혈장에 노출되거나, neo-epitope를 형성하여(34), 이러한 새로 노출된 항원부위에 anti-collagen antibody가 작용함으로써 ABMR 발생의 위험인자가 되었다는 것을 생각해볼 수 있다. 또한 신장에서 비교적 적은 양이 존재하였던 anti-collagen type II의 경우 ABMR의 감소와 영향이 있는 것에 대하여는 다른 면역기전 등에 의한 것인지 알아보기 위해 추후 연구가 필요할 것으로 보인다.

이전의 연구들에서 ABMR과 연관이 있다고 알려진 non-HLA antibody 중 하나인 anti-AT1R antibody의 경우(17), Table 5에서 이식 전 anti-AT1R antibody가 ABMR 군에 비해 no rejection과 TCMR 군에서 더 높은 고항체강도 검체의 비율을 보인 바 있다. 이러한 차이는 이전의 anti-AT1R antibody 연구의 경우 이식 후 ABMR 진단 시 anti-AT1R antibody가 ABMR 군에서 더 높음을 보인 것으로, 이식 전의 검체에서 연구를 진행한 본 연구와 이러한 차이점에서 다른 결과가 도출되었을 수 있을 것이다. 또한, Alison J. et al.에 따르면 이식 전 높은 anti-AT1R antibody는 이식 후 early TCMR의 발생과 상관관계가 있다는 보고가 있었다(35). 따라서 본 연구에서도 이식 전 AT1R이 고항체강도 였던 환자들에서 TCMR의 발생이 유의하게 증가하였던 만큼, ABMR보다는 TCMR의 형태로 거부반응이 일어난 환자의 비율이 많아 이런 차이가 생겼을 가능성도 생각해 볼 수 있었다. 이는 추후 이식 후 ABMR와 TCMR 환자에서의 진단시점 검체에 대해서도 anti-AT1R antibody검사를 시행하여 이를 확인해 볼 수 있을 것이다.

이전의 네덜란드에서 진행된 연구에서 신장이식 환자에서 이식 전 anti-ARHGDIB antibody이 높은 경우 고역가 HLA-DSA의 유무와는 독립적으로 DDKT에서 graft failure의 위험이 증가한다는 보고가 있

었다(36). 이는 본 연구와는 상반되는 결과로, 해당 연구는 1995년부터 2005년까지 신장이식을 받은 환자들을 대상으로 연구하여, 본 연구에서 약 90% 이상이 induction therapy를 시행한 것에 비해, 해당 연구에서는 약 20% 정도에서만 induction therapy를 시행하는 등 치료방법에서 차이가 있다. 또한, 재이식인 환자의 비율도 본 연구에서는 약 4%인 것에 비해 이전의 연구에서는 약 17%로 환자 구성에서의 차이도 존재하며, 이식 후 2년간 death censored graft은 본 연구에서는 약 1.5% 이상인 것에 비해 이전의 연구에서는 약 10%가량으로 이식 후 결과에서도 차이가 존재하였다. 따라서, 이러한, 환자의 구성, 치료법 등의 차이에 의해서 본 연구와는 상반되는 부분이 존재하는 결과가 나왔을 가능성을 배제할 수 없다. 하지만, 해당 연구는 20년동안 추적관찰을 하였고, 본 연구는 최대 5년간 추적관찰을 한 만큼, 본 연구에서도 추후 추적관찰을 통해 장기적인 결과를 비교하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

Table 21과 Table 22에서 이식 전에 비해서 이식 후의 antibody를 비교 시 유일하게 anti-collagen type IV에서만 유의미한 MFI의 증가가 있었음을 확인할 수 있었다. 이러한 현상은 이전에 감작되었던 항원에 대해 그 후 이차적인 항체면역반응이 더 강하게 나타나는 anamnestic response에 의해서 나타났을 가능성을 의심할 수 있다(37). 앞서 언급한 바와 같이 collagen type IV는 신장에서 glomerular basement membrane을 이루는 주요 단백질이다(30). 또한, 최근의 연구 들에서 diabetes mellitus 환자에서 kidney injury와 urinary collagen type IV의 증가가 상관관계가 있으며, chronic kidney disease 환자의 병기 진행 과정에서 collagen의 구성의 변화가 있었다는 보고가 있었다(38, 39). 따라서, chronic kidney disease의 진행 과정 중, collagen IV또는 degraded collagen IV이 노출되고, 이에 따라 이미 감작되어 있던 B-cell들이 신장이식 후 ischemic injury에 의해 노출된 collagen type IV 항원에 재감작되어 이전보다 더 큰 항원-항체반응을 일으켰다고 생각해 볼 수 있다.

이식 전 검체에서 anti-collagen type I antibody가 고항체강도를 보였던 환자는 총 11명이었으며, 이 중 이식 후 ABMR이 진단된 경우는 5명이었다. 특히, ABMR이 진단된 5명 중 이식 전 HLA-DSA가 고역가이었던 경우는 1명이었으며, 5명 모두 ABMR진단시에는 HLA-DSA가 고역가가 아니었다. 따라서, 해당 5명의 경우 ABMR의 기전에서 HLA-DSA은 배제 가능하므로, non-HLA antibody의 영향이 좀 더 중요해지는 환자들이라 볼 수 있다. 추후 anti-collagen type I antibody에 대해 고항체강도를 보이는 환자들에 대한 더 긴 기간의 추적관찰을 통해서 anti-collagen type I antibody가 신이식 환자의 장기적 예후에도 어떠한 영향을 미치는지에 대해 연구할 수 있을 것이다.

본 연구에서 ABMR이 발생한 환자들의 평균 진단까지 걸린 시간의 중앙값은 12일이었으며, 이식 후 1개월 이내에 ABMR이 진단된 경우는 27명 (60.0%), 24개월 이내에 ABMR이 진단된 경우는 40명 (88.9%)로 최장 5년간의 추적관찰 기간 중 절반 이상의 ABMR 환자들에서 1개월 이내에 ABMR이 진단되었으며, 대부분의 환자가 2년 이내 ABMR이 진단되었다. 따라서, 본 환자들에서도 이식 전 이미 생성되어 있던 non-HLA antibody들이 ABMR의 발생에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없고, 이식 전 특정 non-HLA antibody들이 높은 경우 HLA-DSA는 고역가가 아니더라도 탈감작 치료를 시행 후 이식을 하는 것이 예후에 더 좋은 영향을 미칠 수도 있다는 예상을 할 수 있었다. 이에 대하여는 더 큰 규모의 전향적 연구를 통한 검증이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

신이식을 시행한 환자에서 신이식 전 검체에서 anti-collagen type I이 고항체강도이었던 환자(HR = 11.093, P = 0.001), anti-collagen type IV가 고항체강도이었던 환자(HR = 2.500, P = 0.020)의 경우 이식 후 이식신에서 ABMR이 발생할 위험이 유의하게 높았으며, 신이식 전 검체에서 anti-ARHGDIB, LG3, collagen type II가 고항체강도이었던 환자들에서는 ABMR이 발생할 위험이 유의하게 낮았다. 본 연구를 통하여 이식 전 anti-collagen type I과 type IV는 ABMR에 대한 위험인자가 될 수 있으며, anti-ARHGDIB, LG3, collagen II의 경우 ABMR에 대한 방어인자가 될 수 있음을 확인하였다. 이는 이식 전 신이식에 대한 예후를 예측하는 바이오마커로 해당 non-HLA antibody들을 사용할 수 있으며, ABMR의 발병 기전을 연구하고 신장이식 환자의 치료방향을 결정하는데 도움을 주는 자료로서 사용될 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Butt Z, Yount SE, Caicedo JC, Abecassis MM, Cella D. Quality of life assessment in renal transplant: review and future directions. Clin Transplant. 2008;22(3):292-303.
2. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(4):a014977.
3. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2021;21 Suppl 2:21-137.
4. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J, Skora I, Lichodziejewska-Niemierko M, Debska-Slizien A, et al. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. Transplant Proc. 2016;48(1):50-4.
5. Mulley WR, Kanellis J. Understanding crossmatch testing in organ transplantation: A case-based guide for the general nephrologist. Nephrology (Carlton). 2011;16(2):125-33.
6. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(1):182-92.
7. Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. Kidney Int. 2014;85(2):258-64.
8. Everly MJ. Incidence and hazards of alloantibodies in renal transplantation. Clin Transpl. 2013:313-7.
9. Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ,

Loss GE. Antibody-Mediated Rejection: A Review. Ochsner J. 2017;17(1):46-55.

10. Morath C, Zeier M, Dohler B, Opelz G, Susal C. ABO-Incompatible Kidney Transplantation. Front Immunol. 2017;8:234.

11. Koo TY, Yang J. Current progress in ABO-incompatible kidney transplantation. Kidney Res Clin Pract. 2015;34(3):170-9.

12. Susal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2013;18(4):438-44.

13. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(4):922-36.

14. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. Clin Transplant. 2014;28(4):494-507.

15. Senev A, Coemans M, Lerut E, Van Sandt V, Daniels L, Kuypers D, et al. Histological picture of antibody-mediated rejection without donor-specific anti-HLA antibodies: Clinical presentation and implications for outcome. Am J Transplant. 2019;19(3):763-80.

16. Cardinal H, Dieude M, Hebert MJ. The Emerging Importance of Non-HLA Autoantibodies in Kidney Transplant Complications. J Am Soc Nephrol. 2017;28(2):400-6.

17. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. N Engl J Med.

2005;352(6):558-69.

18. Zou Y, Stastny P, Susal C, Dohler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. N Engl J Med. 2007;357(13):1293-300.

19. Lefaucheur C, Viglietti D, Bouatou Y, Philippe A, Pievani D, Aubert O, et al. Non-HLA agonistic anti-angiotensin II type 1 receptor antibodies induce a distinctive phenotype of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019;96(1):189-201.

20. Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, Marrari M, Chaux G, Levine DJ, et al. A 3-Center Study Reveals New Insights Into the Impact of Non-HLA Antibodies on Lung Transplantation Outcome. Transplantation. 2017;101(6):1215-21.

21. Min JW, Lee H, Choi BS, Park CW, Yang CW, Kim YS, et al. Clinical Impact of Pre-transplant Antibodies Against Angiotensin II Type I Receptor and Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain A in Kidney Transplant Patients. Ann Lab Med. 2018;38(5):450-7.

22. Sanchez-Zapardiel E, Castro-Panete MJ, Castillo-Rama M, Morales P, Lora-Pablos D, Valero-Hervas D, et al. Harmful effect of preformed anti-MICA antibodies on renal allograft evolution in early posttransplantation period. Transplantation. 2013;96(1):70-8.

23. Yang B, Dieude M, Hamelin K, Henault-Rondeau M, Patey N, Turgeon J, et al. Anti-LG3 Antibodies Aggravate Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Long-Term Renal Allograft Dysfunction. Am J Transplant. 2016;16(12):3416-29.

24. Angaswamy N, Klein C, Tiriveedhi V, Gaut J, Anwar S, Rossi A, et al. Immune responses to collagen-IV and fibronectin in renal transplant recipients with transplant glomerulopathy. Am J Transplant. 2014;14(3):685-93.
25. Jindra PT, Hsueh A, Hong L, Gjertson D, Shen XD, Gao F, et al. Anti-MHC class I antibody activation of proliferation and survival signaling in murine cardiac allografts. J Immunol. 2008;180(4):2214-24.
26. Narayanan K, Jendrisak MD, Phelan DL, Mohanakumar T. HLA class I antibody mediated accommodation of endothelial cells via the activation of PI3K/cAMP dependent PKA pathway. Transpl Immunol. 2006;15(3):187-97.
27. Kenta I, Takaaki K. Molecular Mechanisms of Antibody-Mediated Rejection and Accommodation in Organ Transplantation. Nephron. 2020;144 Suppl 1:2-6.
28. Ricard-Blum S. The collagen family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a004978.
29. Soderhall C, Marenholz I, Kerscher T, Ruschendorf F, Esparza-Gordillo J, Worm M, et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. PLoS Biol. 2007;5(9):e242.
30. Miner JH. Renal basement membrane components. Kidney Int. 1999;56(6):2016-24.
31. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. Int J Med Sci. 2009;6(6):312-21.
32. Zakiyanov O, Kalousova M, Zima T, Tesar V. Matrix

Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. Kidney Blood Press Res. 2019;44(3):298-330.

33. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radomski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. Circulation. 2000;101(15):1833-9.

34. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? Fibrogenesis Tissue Repair. 2014;7(1):4.

35. Gareau AJ, Wiebe C, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Rush DN, et al. Pre-transplant AT1R antibodies correlate with early allograft rejection. Transpl Immunol. 2018;46:29-35.

36. Kamburova EG, Gruijters ML, Kardol-Hoefnagel T, Wisse BW, Joosten I, Allebes WA, et al. Antibodies against ARHGDIB are associated with long-term kidney graft loss. Am J Transplant. 2019;19(12):3335-44.

37. Rossen RD. The anamnestic response of the secretory immune system: A review. Dev Biol Stand. 1975;28:224-36.

38. Cawood TJ, Bashir M, Brady J, Murray B, Murray PT, O'Shea D. Urinary collagen IV and piGST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes--a pilot study. Am J Nephrol. 2010;32(3):219-25.

39. Rasmussen DGK, Boesby L, Nielsen SH, Tepel M, Birot S, Karsdal MA, et al. Collagen turnover profiles in chronic kidney disease. Sci Rep. 2019;9(1):16062.

Abstract

Association of Pre-operative non-HLA Antibodies with Kidney Allograft Rejection

Inseong OH

Laboratory Medicine, Department of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Introduction: Non-human leukocyte antigen (HLA) antibodies are thought to have an impact on kidney allograft rejection. We analyzed the titers of non-HLA antibodies in kidney transplant recipients at the time of transplantation and screened which antibodies are associated with kidney allograft rejection.

Method: The study included 394 pre-operative sera from kidney transplant recipients with biopsy-proven antibody-mediated rejection (ABMR) (n=45), T-cell mediated rejection (TCMR) (n=197) and controls without rejection (n=152) at SNUH between 2015 and 2021. Median fluorescent intensity (MFI) of a total of 39 types of non-HLA antibodies was analyzed using the LABScreen Autoantibody assay (One lambda, Canoga Park, CA, USA), which is a multiplex bead immunoassay method, and anti-MICA antibody was

analyzed by LABScreen Mixed assay (One lambda, Canoga Park, CA, USA). Anti-AT1R antibody was analyed using EIA-AT1RX (One lambda, Canoga Park, CA, USA), which is a enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In the three groups, MFI values and high MFI sample rates for each antibody were compared. In multivariable logistic regression analysis, the effect of DSA and HLA mismatch are adjusted. Survival analysis was analyzed using the Kaplan-Meier method.

Result: In multivariable analysis, occurrence of ABMR was related to the increase of anti-collagen type I (≥ 75% reference background value, HR = 11.1, P = 0.001) and the increase of anti-collagen type IV antibody (HR = 2.5, P = 0.020). The occurrence of ABMR was decreased with the increase of anti-ARHGDIB (HR = 0.4, P = 0.026), anti-collagen type II (HR = 0.3, P = 0.001) and anti-LG3 (HR = 0.3, P = 0.022). Survival analysis showed increased incidence of ABMR in the anti-collagen type I and type IV antibody high MFI groups, and decreased incidence of ABMR in the anti-ARHGDIB, LG3 and collagen type II antibody high titer groups.

Conclusion: The increase of anti-collagen type I and type IV antibody titers at the time of transplantation was related to ABMR of kidney allografts. The increase of anti-ARHGDIB, anti-collagen II and anti-LG3 antibody titers was related to the decreased occurrence of ABMR. Further researches are needed on the mechanism by which each antibody acts in the rejection of kidney allografts.

Keywords : Kidney transplantation, Non-human leukocyte antigen antibody, Antibody-mediated rejection, T-cell mediated rejection

Student Number : 2020-27071