

---

# CD15s抗原を利用した血液型不適合移植および 異種移植の免疫抑制剤の調節

---

課題番号：15591717

平成15年度～16年度科学研究費補助金基盤研究(C)  
研究成果報告書



平成17年3月



研究代表者 石田 英樹  
東京女子医科大学 医学部助手

---

# CD15s抗原を利用した血液型不適合移植および 異種移植の免疫抑制剤の調節

---

課題番号：15591717

平成15年度～16年度科学研究費補助金基盤研究(C)  
研究成果報告書

平成17年3月

研究代表者 石田 英樹  
東京女子医科大学 医学部助手

## [はしがき]

生体腎移植が末期腎不全患者の透析に代替する確立した治療法となってから久しくなる。免疫抑制剤の進歩によって移植腎正着率が90%以上になる一方で、当科においても移植後一ヶ月以内の早期に移植腎を喪失するケースも相変わらず年間1～2名は経験する。このようなケースでは従来の免疫抑制剤では克服できない場合が少なからずあり生体間での移植であることを考慮すると早急な対応が希望される。こういった患者におこる拒絶反応は抗HLA抗体を介する液性拒絶反応が中心であると考えられている。通常ヒトは人間の同種抗原である抗HLA抗体を持たないが、他人の血液を輸血されたり、感染症また過去に移植を施行されることによって感作され抗体を持つようになると考えられている。抗体をもった患者の成績は持たない患者に比較して不良である。特に移植後早期の拒絶反応は激烈であり移植腎喪失にまでいたる。この種の拒絶反応は通常の免疫抑制では効果なく、液性免疫能を強力に阻害する薬剤が不可欠であるとされている。

欧米でも同様なケースの患者が移植待機患者に山積されてきている。解決策として用いられている方法は、1) 血漿交換による抗体除去、2) 大量ガンマグロブリン治療、そして3) 抗CD20抗体であるリツキサン治療、である。

われわれはこれらの薬剤を組み合わせることで、患者の液性免疫をモニターしながら患者によって異なったテーラーメイドの免疫抑制を行っている。特に3) 抗CD20抗体であるリツキサンの使用時には、フローサイトメトリーでの解析時に抗CD20抗体および抗CD15s抗体を使用している。リツキサンは従来、非ホジキンリンパ腫瘍に対する適応が通っている抗悪性腫瘍薬であるが、移植医療でこういった患者に対する液性免疫能抑制のための使用がこころみられてからはまだ間もない。リンパ腫瘍の場合は、一般的に用いられている投与量は375 / であるがほぼ脾臓内に存在するメモリーBリンパ球は壊滅する。今回の研究では2年にわたって容量を調節しながら末梢血中に残存するBリンパ球を解析し、また、手術時にとられた脾臓内のBリンパ球を免疫染色し、治療困難である高感作者に対する抑制剤の適応量を決定した。フローサイトメトリーではB細胞の数のみならず、活性を抗CD15s抗体をもちいることによって調べた。過去の研究では、休止期では発現しないCD15s抗原が活性期では賦活化するとわれわれは報告してきた(文献参照)。数量のみならず活性においても免疫抑制の状態を綿密にモニターし、最終的に治療困難である抗HLA抗体陽性例患者治療の参考にしたいと考えている。

もう一方の対象患者は血液型不適合移植患者である。1989年に当科では血液型不適合移植における免疫抑制は手術中の脾臓摘出を施行している。しかし、特に小児における脾臓摘出は異論が絶えない。脾臓は細菌のフィルターであるために、摘出後にはとくに肺炎球菌の抗原量が爆発的に増加すると報告されている。そのため、スウェーデンを中心に脾臓摘出を施行しないでこの種の移植(不適合移植)を試行するプロトコールが行われてきている。高感作者同様、血液型不適合で脾臓摘出を試行しない患者に対してもリツキサンを投与し脾臓内のBリンパ球を根絶する。フロー解析において術後のB細胞のモニターをおこない液性免疫能を観察する。

もっとも問題となっている高感作者や血液型不適合患者に対する新たな免疫抑制によって改革的な時期をむかえているのかもしれない。今回の研究では液性免疫能による拒絶反応の抑制が主眼である。

## 研究組織

研究代表者 石田英樹（東京女子医科大学医学部助手）

研究分担者 田邊一成（東京女子医科大学医学部助教授）

研究分担者 宮本直志（東京女子医科大学医学部助手）

研究分担者 白川浩希（東京女子医科大学医学部助手）

## 研究経費

平成 15年度 1,300 千円

平成 16年度 1,100 千円

計 2,400 千円

学 会 誌

- 1) Ishida H, Koyama I, Tanabe K. Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations. *Transplantation* 2000; 70: 681-685
- 2) Ishida H, Koyama I, Tanabe K. Sialyl LewisX monitoring as a means to select antirejection therapy in patients with rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69(10): 2208-2211
- 3) Ishida H, Koyama I, Toma H. Clinical utility of monitoring sialyl Lewis X (CD15s) antigen on peripheral lymphocytes for the diagnosis and treatment of rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 59-63
- 4) Ishida H, Toma H, Agishi T. Monitoring sialyl lewis X (CD15s) on peripheral lymphocytes for the diagnosis of acute rejection. *Nephrol Diag Transplant* 2000; 15: 286-287
- 5) Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H. Prospective analysis and successful treatment of thrombotic microangiopathy in renal allografts under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2001; 34: 3688-3690
- 6) Galili U, Ishida H, Tanabe K, Toma H. Anti-gal A/B, a novel anti-blood type antibody identified in recipients of ABO-incompatible kidney allografts. *Transplantation*. 2002 Dec 15; 74(11): 1574-1580
- 7) Ishida H, Tanabe K, Furusawa M, Ishizuka T, Tokumoto T, Shimmura H, Toma H. Mycophenolate mofetil suppresses the production of anti-blood type antibodies after renal transplantation across the blood barrier. *Transplantation* 2002 Oct 27; 74(8): 1187-1189
- 8) Ishida H, Tanabe K, Toma H, The evaluation of graft irradiation as a method of preventing hemolysis after ABO mismatched renal transplantation. *Transpl Int* 2002 Sep; 15(8): 421-424

- 9) Ishida H, Tanabe K, Toma H. Sialyl LewisX monitoring as an early detector of B cell dependent rejection. *Transplant Proc* 2002; 34: 1760-1762
- 10) Omoto K, Tanabe K, Ishida H. Adverse events in renal transplantation under tacrolimus/MMF immunosuppression. *Transplant Proc* 2002; 34: 1821-1822
- 11) Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H. Prospective analysis of TMA after renal transplantation: Comparison between cyclosporine and Tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2002; 34: 1819-1820
- 12) Toda F, Tanabe K, Ishida H. Tacrolimus trough level adjustment after administration fluconazole to kidney recipients. *Transplant Proc* 2002; 34: 1733-1735
- 13) Tanabe K, Ishida H, Toma H. Improved outcome of minor-mismatched living renal allografts under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2002; 34: 1668-1670
- 14) Nanri M, Tanabe K, Ishida H. Poor graft survival in patients historically positive for anti-donor antibody after living related renal transplantations. *Transplant Proc* 2002; 34: 1583
- 15) Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H. Synergic effect of high-dose mizoribine and low-dose tacrolimus on renal allograft survival in nonhuman primates. *Transplant Proc* 2002; 34: 1428
- 16) Ishida H, Furusawa M, Toma H. Outcome of an ABO incompatible renal transplant without splenectomy. *Transpl Int* 2002; 15: 56-58
- 17) Hideki Ishida, Kazunari Tanabe, et al. Therapeutic apheresis therapy for ABO-incompatible renal transplantations. *Therapeutic apheresis*. 7(6). 520-528. 2003

- 18)Hideki Ishida, Hiroshi Toma. Organ Donation Problems in Japan and Countermeasures. Saudi J Kidney Dis Transplantation.15(2).125-128. 2004
- 19)Hideki Ishida, Kazunari Tanabe, Miyuki Furusawa, et al. Efficacy of IgM anti-blood type antibody monitorin by ELISA after renal transplantation across the blood barrier. Transplant proc.36. 2178-2181. 2004
- 20)Hideki Ishida, Kazunari Tanabe, et al. Hepatits C virus decreases in patients with maintainance hemofiltration therapy. Artificial Organs. 28. 316-318. 2004
- 21)Hideki Ishida, Kazunari Tanabe, et al. Evaluation of flow cytometric panel reactive antibody (Flow PRA) in renal transplant recipients-Examination of 238 cases of renal transplantation-.Transpl Int (in print)2005

## 口頭発表

- 1) 石田英樹、田邊一成、徳本直彦、新村浩明、東間紘、血液型不適合腎移植後の患者に認められた抗A抗体、抗B抗体以外の抗血液型抗体、第38回日本移植学会総会、2002、東京
- 2) 石田英樹、田邊一成、新村浩明、東間紘、FK,MMF,ステロイド3剤長期投与による血液型不適合腎移植患者の生着成績、第38回日本移植学会総会、2002、東京
- 3) 石田英樹、田邊一成、東間紘、タクロリムス使用例の腎移植成績、第38回日本移植学会総会、2002、東京
- 4) 石田英樹、前感作抗体とIVI g 治療について、第38回日本移植学会総会シンポジウム、2002、東京
- 5) 石田英樹、田邊一成、徳本直彦、新村浩明、東間紘、血液型不適合腎移植後の患者に認められた抗A抗体、抗B抗体以外の抗血液型抗体、第32回日本免疫学会総会学術総会、2002、東京
- 6) 石田英樹、田邊一成、徳本直彦、新村浩明、東間紘、ELISA法による抗血液型抗体の検出、第35回日本腎移植臨床研究会、2002、神奈川
- 7) 石田英樹、古澤美由紀、石塚敏、田邊一成、徳本直彦、新村浩明、東間紘、血液型不適合腎移植における抗血液型抗体の新しい検出法、ELISA、第90回日本泌尿器科総会、2002、東京
- 8) 石田英樹、田邊一成、古澤美由紀、新村浩明、東間紘、血液型不適合腎移植後の患者血液中にみとめられた抗Gal抗体の上昇、ABO血液型不適合移植研究会第5回学術集会、2002、名古屋
- 9) 石田英樹、高木敏男、田邊一成、東間紘、腎移植後4年目に腸結核を合併した1例、第18回腎移植、血管外科研究会、2002、登別
- 10) 森川志保、田邊一成、石田英樹、東間紘、Polysurgery後のABO血液型不適合生体腎移植の1例、第35回日本腎移植臨床研究会、2002、神奈川

- 11) 野崎大司、田邊一成、石田英樹、東間紘、移植腎動脈狭窄に対しPTAを施行した2例、第35回日本腎移植臨床研究会、2002、神奈川
- 12) 高木敏男、田邊一成、石田英樹、東間紘、高齢者に対する生体腎移植の1例、第35回日本腎移植臨床研究会、2002、神奈川
- 13) Galili U, Ishida H, Tanabe K, Toma H. Anti-gal A/B, a novel antibody comprising much of the anti-blood group immune response to ABO mismatched kidney allografts. 28th Annual Meeting of AST, 2002, WashingtonDC
- 14) Setoguchi K, Ishida H, Tanabe K, Toma H. Local graft irradiation successfully prevents hemolysis in ABO mismatched renal transplantation. 28th Annual Meeting of AST, 2002, WashingtonDC
- 15) 横山和秀、田邊一成、石田英樹、原因不明のnephrocalcinosisによる慢性腎不全に対して生体腎移植を施行した1例、第35回日本腎移植臨床研究会、2002、神奈川
- 16) 荒木元朗、石田英樹、戸田房子、生態腎移植における抗ドナー抗体陽性歴の生着率に及ぼす影響の検討、第90回日本泌尿器科学会総会、2002、東京
- 17) 横山和秀、田邊一成、石田英樹、腎移植における動脈瘤再建例の検討、第90回日本泌尿器科学会総会、東京
- 18) 瀬戸口誠、田邊一成、石田英樹、Minor-mismatch生体腎移植における術後放射線照射の意義について、第90回日本泌尿器科学会総会、東京
- 19) 宮崎博喜、石田英樹、田辺一成、難治性急性拒絶反応を生じ急速に移植腎廃絶へと至ったWegener肉芽腫の1例、第45回日本腎臓学会学術総会、大阪
- 20) 田邊一成、徳本直彦、石田英樹、腎移植における血栓性微小血管症の成因の検討、第47回日本透析医学会学術集会総会、東京
- 21) Ishida H, Tanabe K, Shimmura H. ELISA assay for determining changes in activity of anti-blood type IgG antibodies in patients with abo incompatible allografts.

International Congress of The Transplantation  
Society. 2002, Miami, USA

- 22) Setoguchi K, Tanabe K, Ishida H, Evaluation of graft irradiation to prevent hemolysis after ABO mismatched renal transplantations. International Congress of The Transplantation Society. 20 02, Miami, USA
- 23) Ishida H, Tanabe K, et al. Efficacy of IgM anti-blood type antibody monitoring by ELISA after renal transplantation across the blood barrier. American Transplant Cogress. 2003. Washington.
- 24) Ishida H Tanabe K, et al. Need for preoperative removal of anti-HLA antibody in highly sensitized recipients. International Congress of the Transplantation Society. 2004 Vienna