
CD15s抗原検出を利用した腎移植における 免疫抑制剤の投与中止法

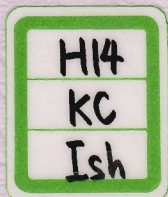
課題番号：13671258

平成13年度～14年度 科学研究費補助金基盤研究（C）
研究成果報告書



平成15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抗原検出を利用した腎移植における 免疫抑制剤の投与中止法

課題番号：13671258

平成13年度～14年度 科学研究費補助金基盤研究（C）
研究成果報告書

平成15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]

固形臓器移植における急性拒絶反応時の患者末梢血リンパ球にはCD15sが大量に発現していた。この事実をもとに、実際の臨床の移植医療において、いかに早く患者体内における免疫賦活を察知し急性拒絶反応の惹起を予知できるか、CD15s抗原の発現量をあらかじめ測定しておくことで免疫抑制剤の有効な減量に寄与できるか、このような免疫検査がヒト同種移植のみならず異種移植にも応用できうるか、を本研究の目標として実験を行った。

ヒト同種移植では、2000年にわれわれが発表したように、拒絶反応時にCD15s抗原は末梢血リンパ球上に強く発現していた。これは血液型不適合腎移植の際に特に顕著となっていた。不適合移植時には通常脾臓を摘出するが、1度だけ脾臓を摘出せずに同移植を施行した。移植後3日目までは移植腎機能は順調であったが、その後CD15s抗原の著しい上昇とともに機能は悪化し移植腎機能は廃絶した。CD15s抗原は特に、CD19陽性細胞（B細胞系）上に特に強く発現していた。CD15sはリンパ球であればT細胞、B細胞を問わず、休止細胞を除く活性化リンパ球上に発現するといわれている。このケースもまた、脾臓を取らなかったことによる脾臓内部に存在していたメモリーB細胞の再賦活化によって、血液型抗体が急速に産生された結果、移植腎血管内皮細胞を強力に障害したためではないかと考えられた。

この経験をもとにわれわれは臨床の場において特に血液型不適合移植の患者においてCD15sの測定を行い、比較的CD15s抗原の発現の強い患者に対しては免疫抑制剤の減量は控え、また逆に発現の弱い患者に対しては、減量を積極的に行うことを試みており現在のところ問題なく経過している。移植医療における免疫寛容状態の導入をする指標としてCD15s抗原の測定は大きく寄与できるものと考えられる。

今後、この測定を同種移植のみならず異種移植にも応用したいと考えている。ブタやイヌの臓器をヒトに移植することで、同種よりも強力に起こってくる拒絶反応を一刻も早く予知することで適切な免疫抑制剤を追加あるいは減量することで患者に副作用なく安全な術後管理ができうるものと考えている。

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講師)

研究分担者 徳本直彦 (東京女子医科大学医学部助手)

研究分担者 小山一郎 (東京女子医科大学医学部助手)

研究分担者 東間 紘 (東京女子医科大学医学部教授)

研究経費

平成 13年度 1,500 千円

平成 14年度 1,400 千円

計 2,900 千円

学 会 誌

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Ishida H, Tanabe K, Toma H. Sialyl LewisX monitoring as an early detector of B cell dependent rejection. Transplant Proc 2002; 34: 1760-1762
- 5) Omoto K, Tanabe K, Ishida H. Adverse events in renal transplantation under tacrolimus/MMF immunosuppression. Transplant Proc 2002; 34: 1821-1822
- 6) 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
- 7) Toda F, Tanabe K, Ishida H. Tacrolimus trough level adjustment after administration fluconazole to kidney recipients. Transplant proc 2002; 34: 1733-1735
- 8) Tanabe K, Ishida H, Toma H. Improved outcome of minor-mismatched living renal allografts under tacrolimus immunosuppression. Transplant Proc 2002; 34: 1668-1670
- 9) 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

- 10) 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
- 11) Ishida H, Furusawa M, Toma H. Outcome of an ABO incompatible renal transplant without splenectomy. *Transpl Int* 2002; 15: 56-58
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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

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IVIg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、生体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