

異種心移植での抗ドナ-赤・白血球・補体
阻害抗体投与による拒絶反応抑制法の研究

課題番号; 07671339

平成7年度~平成8年度科学研究費補助金一般研究(C)研究成果報告書

平成 9年3月



研究代表者 早坂 勇太郎
(東京女子医科大学医学部講師)

異種心移植での抗ドナー赤・白血球・補体
阻害抗体投与による拒絶反応抑制法の研究

課題番号： 07671339

平成7年度~平成8年度科学研究費補助金一般研究(C)研究成果報告書

平成 9 年3月

研究代表者 早坂 勇太郎
(東京女子医科大学医学部講師)

〔はしがき〕

本研究は、モルモット(ドナー)とラット(レシピエント)間の異種discordant心移植において、ドナーに対する術前処理として、抗ドナー赤血球/白血球・抗体を術前のレシピエントに投与し、術後の超急性絶反応の抑制を目的としている。

Discordant異種移植では、レシピエントの補体活性化にともなう術後の超急性絶反応が最大の問題あり、抗体依存性ならびに非依存性の補体活性が盛んに検討されてきた。

従来から、異種ポリクローナル抗体やモノクローナル抗体は、移植後の急性拒絶反応を抑制するため、抗レシピエント血球異種抗体が術前のレシピエントに投与されてきた。一方、本研究では、*in vitro*の実験で、ラット補体活性化がラットIgG抗体に依存する成績を基に、ラットIgG抗体の反応を阻害(マスキング)する、抗ドナー異種ポリクローナル抗体を術前のレシピエントに投与した。この結果、投与量に相関してモルモット移植心が生着延長するという良好な成績がえられた。しかし、抗ドナー異種ポリクローナル抗体を術前のドナー(モルモット)に投与するとアナフィラキシー・ショックを生ずる率が高く、また、移植臓器の灌流時に添加した場合でも移植心の生着時間が幾分延長したにすぎなかった。

現在、術前の長期ドナー全血輸血によるLong-Term DST(LT-DST;5回/週x4週)による抗ラットIgM/IgGイデオタイプ同種抗体の産生と抗ラットIgM/IgGイデオタイプ異種抗体による拒絶反応抑制を検討している。これらの抗イデオタイプ異種抗体は、ラット抗モルモットIgM/IgG抗体に特異的であり、血液中の既存(自然)抗体の抑制(超急性拒絶反応抑制)、ならびに既存(自然)抗体産生細胞死(B細胞寛容)も期待され、すでに検討を開始している。

研究組織

研究代表者	早坂 勇太郎	(東京女子医科大学医学部講師)
研究分担者	藤田 省吾郎	(東京女子医科大学医学部助手)
研究分担者	新開 真人	(東京女子医科大学医学部助手)
研究代表者	船越 陽一	(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	村上 徹	(東京女子医科大学医学部助手)

研究経費

平成	7 年度	1, 5 0 0	千円
平成	8 年度	8 0 0	千円
	計	2, 3 0 0	千円

【学会誌】

1. Hideik Suga, Hideki Ishida, Masaaki Kimikawa, Yutarou Hayasaka, Satoshi Teraoka, Tetsuzo Agishi, Kazuo Ota.
Prolong of Cardiac Xenograft Function After Reduction of Natural Antibodies Using Double Filtration Plasmapheresis
ASIO Transaction 37 (3) : 273-274, 1991.
2. 君川 正昭, 佐藤 雄一, 新開 真人, 菅 英育, 早坂 勇太郎, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
二重濾過血漿交換及び体外脾灌流を応用した異種心移植の試み
移植27 (3) : 273-279, 1992.
3. 菅 英育, 早坂 勇太郎, 佐藤 雄一, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫, 小口 清.
アセトン処理組織粉末を用いた異種自然抗体の試み
日本外科学会雑誌93 (5) : 563, 1992.
4. M. Kimikawa, T. Agishi, S. Teraoka, H. Suga, Y. Hayasaka & K. Ota.
Prolongation of Cardiac Xenograft Survival by Double Filtration Plasmapheresis and Ex Vivo Xenoantibody Adsorption.
Transplantation Proceeding 24 (2) : 447, 1992.
5. H. Suga, Y. Hayasaka, Y. Sato, M. Kimikawa, S. Teraoka, T. Agishi, K. Ota, K. Oguchi.
Adsorption of Natural Antibodies with Acetone-Treated Tissue Powder.
Transplantation Proceeding 24 (2) : 704, 1992.

6. Yuichi Sato, Masaaki Kimikawa, Hideiku Suga, Yutarou Hayasaka, Satoshi Teraoka, Tetsuzo Agishi.
Prolongation of Cardiac Xenograft Survival by Double Filtration Plasmapheresis and Ex Vivo Immunoabsorption.
ASIO Journal 38 (3) : 673-675, 1992.
7. T. Kawano, M. Kimikawa, H. Ishida, H. Suga, Y. Hayasaka, S. Fuchinoue, S. Teraoka, T. Agishi & K. Ota.
The application of Double Filtration Plasmapheresis and Ex Vivo Natural Antibodies to Xenotransplantation.
Therapeutic Plasmapheresis (X) ; 240-243, 1992.
proceeding of the Eleven Symposium on Therapeutic Plasmapheresis, Tokyo
Edited by J. Yamagata, N. Inoue, S. Nakagawa, ICAOT press, Cleveland, 1992.
8. 劉輝, 阿岸鉄三, 菅英育, 中島一朗, 早坂勇太郎, 寺岡慧, 野沢真澄, 太田和夫.
異種心移植における自然抗体除去に対する安定化ヘモグロビン溶液を用いた全血置換の効果
人工臓器 22 (3) : 993-998, 1993.
9. M. Shinkai, M. Kimikawa, H. Suga, T. Agishi, Y. Hayasaka, S. Teraoka, K. Ota, K. Ichinohe, H. Nakajima & M. Abe.
Prolongation of Cardiac Xenograft Survival by Double Filtration Plasmapheresis and ex vivo Xenoantibody Adsorption.
Therapeutic Plasmapheresis (XII) ; 357-361, 1993.
Edited by T. Agishi, A. Kawamura, M. Mineshima, VSP, Utrecht

10. H. Liu, T. Agishi, T. Kawai, Y. Nakagawa,
T. Takahashi, Y. Hayasaka, S. Teraoka,
M. Nozawa & K. Ota.
Removal of Immunoglobulins by Exchange
Blood Transfusion Utilizing PHP Solution
Therapeutic Plasmapheresis (XII); 389-391, 1993.
Edited by T. Agishi, A. Kawamura, M. Mineshima,
VSP, Utrecht
11. T. Agishi, H. Liu, H. Suga, Y. Hayasaka, K. Ota.
SIGNIFICANT PROLONGATIO OF GUNIEA PIG HEART
CONTRACTION TRANSPLANTED IN RAT AFTER REMOVAL
OF ANTI-XENO-ANTIBODIES BY WHOLE BODY RINSE-
OUT (WBRO) WITH HEMOGLOBIN SOLUTION
Artificial Cells, Blood Substitutes, and
immobilization
Biotechnology 22 (3) : 789-794, 1994.
12. F. Fujita, Y. Hayasaka, M. Shinkai, S. Fuchinoue,
T. Agishi and K. Ota.
Prevention of hyperacute xenograft rejection
by polyclonal antibodies against donor blood
cells
Transplantation Proceeding 28 (2) : 726-727, 1996.
13. 藤田 省吾, 早坂 勇太郎, 村上 徹, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
抗異種血球ポリクローナル抗体による異種移植心の生着延長効果に関する研究
Organ Biology 3 (1) : 57-66, 1996.
(日本臓器保存生物医学会)

【抄録】

1. 君川 正昭, 菅 英育, 石田 英樹, 大崎 慎一, 早坂 勇太郎, 河合 達郎, 淵之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
二重濾過血漿交換および体外臓器灌流による免疫吸着を併用した異種心移植の検討
移植 26 : 198. 1991.
2. 佐藤 雄一, 早坂 勇太郎, 君川 正昭, 春口 洋昭, 石田 英樹, 大崎 慎一, 菅 英育, 河合 達郎, 淵之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
アセトン処理組織粉末による異種自然抗体の吸着の試み
移植 26 : 269, 1991.
3. 君川 正昭, 新開 真人, 佐藤 雄一, 早坂 勇太郎, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
異種移植における自然抗体除去に対して二重濾過血漿交換及び体外臓器灌流による免疫吸着を応用した試み
第30回日本人工臓器学会大会予稿集 : 99, 1992.
4. 劉 輝, 阿岸 鉄三, 菅 英育, 君川 正昭, 中島 一郎, 山形 桂仁, 松崎 竜児, 早坂 勇太郎, 寺岡 慧, 野沢 真澄, 太田 和夫.
異種心臓移植における自然抗体除去に対する安定化ヘモグロビン溶液を用いた全血置換の効果
第30回日本人工臓器学会大会予稿集 : 184, 1992.
5. Yuichi Sato, Masaaki Kimikawa, Masato Shinkai, Hideiku Suga, Yutarou Hayasaka, Satoshi Teraoka, Tetsuzo Agishi & Kazuo Ota.
PROLONGATION OF CARDIAC XENOGRAFT SURVIVAL
USIN DOUBLE FILTRATION PLASMAPHERESIS (DFPP)
AND EX VIVO IMMUNOADSORPTION
ASAIO Abstracts 21 : 3, 1992.
6. 新開 真人, 君川 正昭, 劉 輝, 阿岸 鉄三, 早坂 勇太郎, 菅 英育, 澤田 登起彦, 淵之上 昌平, 寺岡 慧, 太田 和夫.
異種移植における自然抗体除去の試み (血漿交換及び血液交換を中心に)
第31回日本人工臓器学会大会予稿集 : 19, 1993.

7. 阿岸 鉄三, 劉 輝, 君川 正昭, 佐藤 雄一, 早坂 勇太郎, 尊田 和徳,
高橋 公太, 太田 和夫.
医工学的免疫調節
移植28 (第29回移植学会総会臨時号) : 153, 1993.
8. 君川 正昭, 新開 真人, 村上 徹, 澤田 登起彦, 菅 英育, 瀧之上 昌平,
早坂 勇太郎, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
異種移植における超急性拒絶反応発生機序について
移植28. (第29回移植学会総会臨時号) : 218, 1993.
9. Liu H, Agishi T, Nakajima I, Hayasaka Y,
Teraoka S & Ota K.
THE EFFECT OF TOTAL BLOOD EXCHANGE TRANS-
FUSION WITH PHP SOLUTION ON CARDIAC XENO-
TRANSPLANTATION
ASAIO Abstracts 39 : 5, 1993.
10. Liu H, Agishi T, Nakajima I, Hayasaka Y,
Teraoka S & Ota K.
THE EFFECT OF TOTAL BLOOD EXCHANGE TRANS-
FUSION WITH PHP SOLUTION ON CARDIAC
XENOTRANSPLANTATION
Artificial Organs 18 (2) : 141, 1994.
11. 藤田 省吾, 早坂 勇太郎, 村上 徹, 船越 陽一, 中島 一郎, 河合 達郎,
瀧之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
抗異種血球ポリクローナル抗体による異種移植心の生着延長効果
日本移植学会雑誌30 : 137, 1995.
12. 早坂 勇太郎, 藤田 省吾, 村上 徹, 新開 真人, 船越 陽一, 河合 達郎,
瀧之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
Long Term DSTによる抗ドナー異種既存 (赤血球凝集) 抗体の抑制に
関する検討.
日本移植学会雑誌30 : 309, 1995.

13. T. Murakami, S. Fugita, Y. Hayasaka, M. Shinkai,
Y. Funakoshi, T. Kawai, S. Fuchinoue, S. Teraoka,
T. Agishi, K. Ota.

PREVENTIO OF HYPERACUTE XENOGRAFT REJECTION
BY POLYCLONAL ANTIBODIES AGAINST DONOR
LYMPHOCYTES AND RED CELLS

INFA and WAITS 1995 in Sapporo Abstract
: 99, 1995.

【口演】

1. 佐藤 雄一, 早坂 勇太郎, 君川 正昭, 春口 洋昭, 石田 英樹, 大崎 慎一, 菅 英育, 河合 達郎, 淵之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
異種移植における自然抗体除去に対するDFPP(Double Filtration)アセトン処理組織粉末による異種自然抗体の吸着の試み
第27回日本移植学会総会, 1991.
2. Suga H., Hayasaka Y., Kimikawa Y., Teraoka S., Agishi T., Ota K., Oguchi K.
Adsorption of Natural Xenoantibodies with Acetone-Treated Tissue Powder.
First International Congress on Xenotransplantation, 1991.
3. Kimikawa M., Agishi T., Teraoka S., Suga H., Hayasaka Y., Ota K., Oguchi K.
Prolongation of Cardiac Xenograft survival by Double Filtration Plasmapheresis (DFPP) and Ex vivo Xenoantibody Adsorption.
First International Congress on Xenotransplantation, 1991.
4. 君川 正昭, 新開 真人, 佐藤 雄一, 早坂 勇太郎, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
異種移植における自然抗体除去に対して二重濾過血漿交換および体外臓器灌流による免疫吸着を応用した試み
第30回日本人工臓器学会大会, 1992.
5. 劉 輝, 阿岸 鉄三, 菅 英育, 君川 正昭, 中島 一朗, 山形 桂仁, 松崎 竜児, 早坂 勇太郎, 寺岡 慧, 野沢 真澄, 太田 和夫.
異種移植における自然抗体除去に対する安定化ヘモグロビン溶液を用いた全血置換の効果
第30回日本人工臓器学会大会, 1992.

6. Yuichi Sato, Masaaki Kimikawa, Masato Shinkai, Hideiku Suga, Yutarou Hayasaka, Satoshi Teraoka, Tetsuzo Agishi & Kazuo Ota.

PROLONGATION OF CARDIAC XENOGRAFT SURVIVAL
USING DOUBLE FILTRATION PLASMAPHERESIS (DFPP)
AND EX VIVO IMMUNOADSORPTION

38th ASAIO, 1992.

7. 君川 正昭, 新開 真人, 村上 徹, 澤田 登起彦, 菅 英育, 瀧之上 昌平, 早坂 勇太郎, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.

異種移植における超急性拒絶反応発生機序について

第29回日本移植学会総会, 金沢, 1993.

5. 阿岸 鉄三, 劉 輝, 君川 正昭, 佐藤 雄一, 早坂 勇太郎, 尊田 和徳, 高橋 公太, 太田 和夫.

医工学的免疫調節

第29回日本移植学会総会, 金沢, 1993

6. 新開 真人, 君川 正昭, 劉 輝, 阿岸 鉄三, 早坂 勇太郎, 菅 英育, 澤田 登起彦, 瀧之上 昌平, 寺岡 慧, 太田 和夫.

異種移植における自然抗体除去の試み(血漿交換及び血液交換を中心に)

第31回日本人工臓器学会大会, 四日市, 1993

7. T. Agishi, H. Liu, H. Suga, Y. Hayasaka & K. Ota.

SIGNIFICANT PROLONGATION OF GUINEA PIG
HEART CONTRACTION TRANSPLANTED IN RAT
AFTER REMOVAL OF ANTI-XENO-ANTIBODIES
BY WHOLE BODY RINSE-OUT (WBRO) WITH HEMO-
GLOBIN SOLUTION

Vth ISBS, San Diego, 1993.

8. Liu H., Agishi T., Suga H., Nakashima I.,
Hayasaka Y., & Ota K.
THE EFFECT OF TOTAL BLOOD EXCHANGE
TRANSFUSION WITH PHP SOLUTION ON
CARDIAC XENOTRANSPLANTATION
39th ASAIO, New Orleans, 1993.
9. Liu H., Agishi T., Suga H., Nakashima I.,
Hayasaka Y., Teraoka S & Ota K.
THE EFFECT OF TOTAL BLOOD EXCHANGE
TRANSFUSION WITH THE PHP SOLUTION ON
CARDIAC XENOTRANSPLANTATION
The 5th International Congress of
the World Apheresis Association,
Houston, USA, 1994.
10. 船越 陽一, 水田 敏信, 早坂 勇太郎, 君川 正昭, 菅 英育,
阿岸 鉄三, 太田 和夫.
異種移植における Immuno Affinity Gel による異種抗体の
吸着除去
第95回日本外科学会総会, 名古屋, 1995.
11. 藤田 省吾, 早坂 勇太郎, 村上 徹, 船越 陽一, 中島 一郎,
河合 達郎, 瀧之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
抗異種血球ポリクローナル抗体による異種移植心の生着延長効果
第2回日本臓器保存生物医学会総会, 東京, 1995.
12. 藤田 省吾, 早坂 勇太郎, 村上 徹, 船越 陽一, 中島 一郎,
河合 達郎, 瀧之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
ワークショップ21; 抗異種赤血球/白血球ポリクローナル抗体による
異種移植心の生着延長効果
第31回日移植学会総会, 京都, 1995.

13. 早坂 勇太郎, 藤田 省吾, 村上 徹, 新開 真人, 船越 陽一,
河合 達郎, 淵之上 昌平, 寺岡 慧, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
Long Term DSTによる抗ドナー異種既存(赤血球凝集)抗体
の抑制に関する検討.
第31回日移植学会総会, 京都, 1995.
14. S. Fugita, Y. Hayasaka, T. Murakami, M. Shinkai,
Y. Funakoshi, T. Kawai, S. Fuchinoue, S. Teraoka,
T. Agishi, K. Ota.
PREVENTION OF HYPERACUTE XENOGRAFT REJECTION
POLYCLONAL ANTIBODIES AGAINST DONOR
LYMPHOCYTES AND RED CELLS
3rd International Congress Xenotransplantation,
Boston, USA, 1995.
15. S. Fugita, Y. Hayasaka, T. Murakami, M. Shinkai,
Y. Funakoshi, T. Kawai, S. Fuchinoue, S. Teraoka,
T. Agishi, K. Ota.
Prevention of hyperacute xenograft rejection
by polyclonal antibodies against donor
lymphocytes and red cells.
INFA and WAITS 1995 in Sapporo, 1995.
16. 早坂 勇太郎, 藤田 省吾, 新開 真人, 阿岸 鉄三, 太田 和夫.
ラット抗モルモット赤血球溶血抗体と凝集抗体に関する検討
第4回異種移植シンポジウム, 名古屋, 1997.

【出版物】

1. 早坂 勇太郎, 他共著 (猪子 英俊編), 移植と免疫《免疫学ハイライト》, 中外医学社, 1993年9月10日.
2. 早坂 勇太郎, 他共著 (磯部 光章編), 移植免疫の最前線, 羊土社, 1994年12月20日