

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 田邊 起

### 学位論文題名

#### ABO 血液型不適合移植腎組織における血管内皮 Chimerism の検討

##### 【背景と目的】

血管内皮 Chimerism とは移植臓器の血管内皮においてドナー細胞がレシピエント細胞に置換される現象で、古くにはこの現象は寛容の誘導と仮説がなされ、移植片に良好な結果をもたらすものと考えられていた。しかし現在では血管内皮 Chimerism の検出と解釈は困難であり、予後とは無関係と結論づけられている。ABO 不適合腎移植は容易に血管内皮 Chimerism を検出することが可能である。本研究では ABO 血液型不適合移植の腎生検検体と抗血液型抗体の免疫組織染色を用いて、血管内皮 Chimerism を検出した。また、Chimerism を起こしている症例が血管内皮障害を受けた抗体関連型拒絶反応や Calcineurin Inhibitors (CNI) による慢性血管毒性の症例に多いことをつきとめ、その予後を検討した。

##### 【対象と方法】

ABO 不適合腎移植症例の A 型から B 型の 28 例、B 型から A 型の 21 例の計 49 例の移植腎生検を使用した。免疫組織染色は抗 A 型抗体として Abcam 社、Blood Group A Antigen antibody(HE-193)を、抗 B 型抗体として Abcam 社、Blood Group B Antigen antibody(HEB-29)を用いた。fluorescence in situ hybridization (FISH)法はプローブとして Abbott 社、CEP X/Y DNA Probe Kit を用いた。血管内皮 Chimerism の判定は患者背景を知らない 2 名の病理医により行われた。ドナーの腎組織にレシピエントの抗血液型抗体陽性の血管内皮を認めた場合に Chimerism 有りと判定した。実際の臨床病理診断と Chimerism の関係を検討した。

##### 【結果】

49 例の腎生検採取時期は中央値 21 ヶ月（1 ヶ月から 226 ヶ月）であった。フォロー期間中に 9 例（18.4%）が移植腎機能を喪失していた。49 例の最終病理診断は抗体関連型拒絶反応が 9 例、ボーダーラインの T 細胞型性拒絶反応が 6 例、再発性 IgA 腎症が 3 例、BK polyomavirus (BKV) 腎症が 1 例、CNI による慢性血管毒性が 5 例、正常もしくは軽度の尿細管間質変化例が 25 例であった。

Chimerism の頻度は 48 例中 12 例（24.5%）に血管内皮 Chimerism を認めた。12 例中 7 例が抗体関連型拒絶反応の症例だった。また、12 例中 8 例が移植腎機能廃絶を認めていた。Chimerism を認めた 6 症例に FISH を施行したところ Chimerism を認めた女性腎の傍尿細管毛細血管内皮に男性細胞の発現が確認された。臨床病理診断と Chimerism の関係を明らかにするために、全体を 5 群に分類した。拒絶なし群 25 例（拒絶なし症例、軽度の尿細管間質線維化症例）、抗体関連型拒絶群 9 例（急性／慢性抗体関連型拒絶反応）、T 細胞関連型拒絶群 6 例（ボーダーライン変化、T 細胞性拒絶反応）、薬剤毒性群 5 例、そ

の他 4 例 (IgA 腎症、BKV 腎症) に分類された。抗体関連型拒絶反応群で 9 例中 7 例 (78%) に Chimerism を認めており、他群に比べ有意に多かった ( $p < 0.001$ )。Chimerism 群と No-chimerism 群の 3 年、5 年、8 年生着率はそれぞれ 83.3% vs. 97.1%、74.1% vs. 97.1%、症例で 46.3% vs. 97.1% で Chimerism 症例で有意に移植腎生着率が低下していた。

#### 【考察】

移植組織片がレシピエント由来の細胞に置き換わる現象は、古くから寛容の誘導との仮説がなされ、移植腎に良好な結果をもたらすと考えられてきた。これまでに肺、肝臓、心臓など他臓器においても同様の現象が報告されてきた。これまでの研究では血管内皮 Chimerism 現象が寛容の誘導し予後良好を示すのか、また逆のサインなのか、または全く無意味なものなのかは結論が付いていない。Chimerism の検出が困難な理由の一つはその検出法にある。多くの論文で FISH 法での XY 染色体の検出が行われている。すなわち XX で構成される女性の細胞群から XY である男性の細胞を検出する方法である。本研究においても一部の症例の確認目的で FISH 法を施行したが、移植腎、特に拒絶反応を伴う症例では、もともと血管内腔や間質、尿細管に多数のレシピエント由来の浸潤細胞があり、血管内皮細胞が仮にレシピエント型に置き換わっていてもそれを区別するのは極めて難しかった。一方、免疫組織染色は比較的容易で広い視野で観察も可能であり、腎の血液型抗原の発現部位は腎血管内皮、糸球体内皮、傍尿細管毛細血管で一定であるとするコンセンサスがあり、ABO 不適合腎移植であれば容易に血管内皮 Chimerism を検出することが可能で、症例数、生検数の多い本邦ではその予後との関係を示すことができると考えられた。本研究の臨床病理診断と Chimerism の関係で示したように、Chimerism は抗体関連型拒絶反応の症例に多く確認できた。抗体関連型拒絶反応は抗血液型抗体や抗 HLA 型抗体に代表されるドナーに対する抗体がレシピエントの内皮細胞を傷害することが診断の条件となっている。抗体関連型拒絶反応に対して、尿細管炎や間質炎が拒絶反応の指標となる T 細胞性拒絶反応で Chimerism は認めなかった。今回対象となった T 細胞性拒絶反応はいずれもボーダーライン変化程度の比較的軽症のものが多く、一概に比較できないが、ドナーに対する抗体を持たず内皮細胞がターゲットではないこの拒絶反応ではレシピエント細胞による置換が起こらない可能性がある。また、有意ではないが CNI などの薬剤による慢性血管毒性症例においても Chimerism が確認された。CNI の長期大量投与は、腎の輸出入細動脈のれん縮を惹起し、その結果、細動脈の障害、細動脈内皮の硝子様変性を起こすことが報告されている。これは CNI 慢性血管毒性症例に Chimerism を認めた原因と関連するかもしれないが、CNI の至適投与量が確立されてきた現代において薬剤血管毒性の症例は少なくなっており、今後の症例の蓄積が難しい。レシピエント細胞による置換のメカニズムはまだ解明されていない。メサンギウム細胞においては少数の報告で骨髄由来細胞によるリモデリングが報告されているが、内皮細胞においては、骨髄由来の内皮前駆細胞が内皮の修復に関与している可能性が示されているに過ぎない。そもそも対象となる症例が少なく、診断も難しい現象に関して、ヒト検体での研究には限界がある。一方、ラット腎移植の慢性障害モデルを作成し、平滑筋細胞や小葉間レベルの腎動脈内皮はドナー細胞でリモデリングされ、糸球体内皮や傍尿細管毛細血管内皮はレシピエント細胞によりリモデリングされるという報告がある。

#### 【結論】

血管内皮 Chimerism は寛容の誘導を示すものではなく、抗体関連型拒絶反応や慢性血管毒性による血管内皮障害の痕跡と考えられた。