

〔国際学会印象記〕

第4回国際異種移植学会印象記 第23回アメリカ HLA 学会(ASHI)印象記 第5回アジア-オセアニア移植学会印象記

佐田 正晴

国立循環器病センター研究所、実験治療開発部

第4回国際異種移植学会

第4回国際異種移植学会は1997年9月7日から11日の5日間、フランスのナント市で開催された。ナント市はパリの南西約400Km、著名なワインを産出するロワール川河口に広がる小都市で、昨年第12回国際HLAワークショップが開催されたサン・マロ市の南に位置している。“ナントの勅令”で知られているが中世フランスにおいてはブルターニュ公領の首都で“西のパリ”として栄華を極めた。またナント市は“80日間世界一周”“海底2万里”などで知られるジュール・ブエルヌの生誕地でもある。

- 学会概略 -

学会はブルターニュ大公城に程近い“La Cite des Congres”で開催された。学会としてはまだ4回目で発足してから間もないが、欧米の深刻なドナー不足を反映し世界の臓器移植の主流が同種から異種に移りはじめたこともあり、世界中から多くの演題が寄せられた。今回の参加者は700名を越え、341演題（採択率：34%）が選ばれた。国別演題数では常に移植医療の最先端をいくアメリカが約40%を占め、次にホスト国のフランス、次期ホスト国の日本がつづき以下はイギリス、オーストラリアの順で20ヶ国より演題が寄せられた。

今回の学会内容は以下の4点に集約される。

1. Natural antibodies
2. Mixed chimerism
3. Gene therapy
4. Genetic engineering of donor

異種移植の実験は小動物を用い免疫抑制剤の効果判定、レシピエントの免疫応答機構の解明が主であったが、1993年Whiteらはヒトの補体系の活性化を抑制する同種特異的膜上補体抑制因子DAF(Decay accelerating factor)遺伝子をブタの受精卵に導入し発現させることに成功しそれ以後、大動物を用いた異種移植実験が活発に行われるようになった。今回、各種のヒト遺伝子をブタに導入する試みやブタをドナー、靈長類をレシピエントにした異種移植実験のデータ解析が一方のメイントピックスで、近未来を見越したドナーの遺伝子改造やレシピエントに対するペプチドワクチン、積極的な免疫寛容の導入などがもう一方のトピックスであった。

異種移植を行う際、問題となるのはレシピエント血清中に存在する異種抗体(preformed natural antibodies)で超急性拒絶反応の引き金となる。ブタをドナーに、靈長類をレシピエントとした異種移植において異種抗体はドナー血管上皮細胞表面に発現しているglycoproteinとglycolipidsのepitopeであ

る α -galactosyl epitope (Gal α (1,3) Gal α (Gal)) に直接作用しドナー細胞を破壊する事が明確となった。ヒトが既に持っている異種抗体も同様に作用しドナー血管細胞を破壊し超急性拒絶反応を引き起こそ。その他異種抗体として IgG 1, IgG 2a, IgG 2b, IgM が明らかになった。対策としては非常に受動的であるが吸着カラムを用い血清中の異種抗体を除去、あるいは血漿交換直後に移植を行うことが有効である。移植後 ELISA によるこれら抗体価のスクリーニングを行い免疫抑制剤の増減を行う。Sachs らはブタからバブーンへの骨髄移植実験において、レシピエントの X 線全身照射後ドナーの骨髄移植と CD 20 $^+$ 細胞を除去した自己骨髄移植により異種抗体の産生が強く抑制され免疫寛容導入の可能性を示唆した。同時に行われた、in vitro の系でブタ組織細胞に対する α -Gal 抗体も抑制されることが明らかとなり異種抗体の制御に対する新しい知見として高い評価を得た。ドナー側の処理に関しては DAF に代表されるヒトの補体活性抑制遺伝子の導入が検討されていたが複数の遺伝子を導入しかつ発現させなければならないという意見が大半で道は遠い。

ハーバード大学の別のグループは X 線照射した α 1,3-galactosyl transferase knockout マウスに α 1,3 Gal $^+$ および α 1,3 Gal $^-$ 骨髄移植を行い靈長類に対する抗 α 1,3 Gal 異種抗体の変動を検討した。移植後、移入したこれら細胞はキメラの状態で存在し抗体産生も著しく抑制され、異種抗体産生 B 細胞と T 細胞の免疫寛容状態を導入出来たことを報告した。その他ブタ胎児胸腺をマウスに移植後ヒト胎児胸腺を移植しマウス内にヒトおよびブタ由来の CD 4 $^+$, CD 8 $^+$ リンパ球を共存させる試みなどが報告された。

実験的に細胞レベルでのキメラ状態は完成しつつあるが、安定かつ恒久的に存続させるには至っていない。Sachs らは分子レベルでキメリズムを作成する目的でブタのクラス II 遺伝子を靈長類の骨髄細胞に導入する試みを行っている。SLA-DR 遺伝子をレトロウイルスによりバブーンの自己骨髄細胞に導入後、ホストに再移入し SLA-DR 遺伝子の発現について検討を行った。そして 40 週以上にわたり導入

された遺伝子の発現を認め恒久的な免疫寛容の可能性を示唆した。現在 NIH ミニブタのクラス II 遺伝子をヒト T および B リンパ球に導入する試みを行っているそうである。

ヒト遺伝子をブタ受精卵に導入しブタの細胞表面に発現させる試みは世界中で行われているが殆ど成功していない。特にヒトに対する異種ドナーの最有力候補であるミニブタに関しては全く成功していない。そのためブタ細胞に各種ヒト遺伝子を移入する実験系が大半を占めている。大動物を用いた異種移植の研究はほんの端緒についたばかりであるが、確実に臨床応用に向かいつつあるのを今回の学会で痛感した。

第23回アメリカ HLA 学会 (ASHI)

第23回アメリカ HLA 学会 (ASHI) は 1997 年 9 月 14 日から 19 日までジョージア州アトランタ市のハイアット・リジエンシー・アトランタホテルで開催された。古くは南部の首都として栄え、郊外にはかつての大プランテーションと大邸宅が散在している。またキング牧師や近代ゴルフの基礎を築いた聖ジョニー・ジョーンズの生誕地としても知られている。全米の犯罪統計で治安ワーストワンの汚名を返上すべくオリンピック以降、治安が良くなつたとはいえ夜は皆外出を極力控えている。郊外にはハリウッドを凌ぐ超高級住宅地があると思えば市内には廃墟のようなスラム街が存在し両極端のアメリカがそこにある。

学会に先だって 2001 年にシアトルで開催される 13 th International Histocompatibility Workshop and Conference (Chairman : John A. Hansen) の pre-workshop が行われ各コンポーネント・チェアマンより概要が紹介され同時にアンケート用紙も配布された。主要コンポーネントとしては、

1. Anthropology
2. Peptide
3. HLA and Disease
4. HLA and Cancer
5. NK-receptor/KIR
6. Typing pf Marrow/Stem Cell Donors

7. Technology Developement

で詳細はこれから本誌でも頻繁に紹介されるので割愛する。

本会では297題が採択され発表された。毎年、数多くのワークショップを提供するのがASHIの特徴であるが今回も以下に示すような多くの話題が盛り込まれた。

- Workshop 1 : Fundamentals of the HLA System
- Workshop 2 : Post-Transplantation Monitoring
- Workshop 3 : Flow Cytometry : An Introduction
- Workshop 4 : Advanced Flow Cytometry
- Workshop 5 : DNA typing : Class I
- Workshop 6 : DNA typing : Sequencing and Other Technology
- Workshop 7 : Basic Statistics in the Laboratory
- Workshop 8 : Change in Healthcare : Redefining the Manager's Role
- Workshop 9 : Current Concepts in Antibody Screening vs Crossmatching
- Workshop 10 : Marrow Transplantation : Current Issues
- Workshop 11 : Current Status of HLA Diversity : Novel Approaches and Implications for Transplantation and Disease Associations

その他にPlenary Sessionとして、1. Functions of HLA, 2. Applications of HLA また Basic Science Symposiumとして、1. Antigen Presentation, 2. Structure-Function of T Cell Receptors and MHC, Clinical Science Symposiumとして、1. Histo-compatibility and Other Advances in Stem Cell Transplantation, 2. Antibody Detection in Transplantationが組まれた。

上記のように本会では移植前後における抗HLA抗体の検出と解析が一つのメインテーマであった。移植直前のクロスマッチによりレシピエントが選択されることは常識であるが、移植後レシピエントの血清中に出現する抗ドナー抗原抗体やPRAを如何に捕らえ拒絶反応のモニタリングに利用するか、他の非侵襲的なモニタリングはないか、またそれら

モニタリングにより免疫抑制剤投与量の調整を行えるか、が本テーマの目的である。ワークショップではpost-transplant monitoringとして以下の項目について方法論とデータが紹介された。

1. Serological test : Anti-HLA antibodies (LCT, Flow cytometry), Soluble HLA antigens (Elisa)

移植後レシピエント血清中に抗ドナー抗原抗体あるいはPRAの出現を認めたレシピエントの60%は5年以内に移植臓器の廃絶あるいは慢性拒絶反応となり予後は不良であった。特に移植後のFlow cytometry crossmatchで陽性を示したレシピエントの80%に急性拒絶反応を認め、Flow crossmatchの移植後モニタリングとしての有用性が示された。ElisaによるsolubleドナーHLA抗原の検索では検出される時期と急性拒絶反応発生時期が完全に一致するだけでなく臨床的に見逃された拒絶反応も見知され、Flow crossmatchと組み合わせることにより早期かつ正確に拒絶反応を検出する可能性が示唆された。

2. Monitoring of Graft Infiltrating Cells

心移植の拒絶反応は現在でも右室心筋生検による病理診断がゴールデンスタンダードであるがdiffuseにくるタイプの拒絶反応に対して誤診する場合がある。拒絶組織にはIL2 receptorを発現したactivated T細胞の浸潤が認められるため生検材料にrecombinant IL2を添加し48時間培養し増殖度のスコアリングと産生されるIL2濃度の測定を行い生検組織中のactive T細胞活性と拒絶反応についての比較検討がなされた。心、腎生検材料を用いた解析では拒絶反応の程度と完全に一致し病理診断の誤診も予測できることから生検材料を用いた有用な拒絶反応診断法として評価された。

その他、CML activityによるモニタリング、ドナー細胞とのMLRによる増殖度を基にした免疫抑制剤の投与量増減の試み、生検材料のgenotypingによるmicrochimerismの解析などが発表された。

本会のもう一つの話題はクラスIのDNA typingで、13回国際HLAワークショップの標準法が

PCR-SSOP になったことも反映して SSOP 法による middle resolution, high resolution タイピング用の probe sequence とタイピング結果が米国赤十字から発表された。

機器展示では Micro PCR-SSP によるクラス I DNA typing キット (A, B, C抗原), デスクトップ型ともいえるマイクロゲル (約 20 cm四方) によるシーケンサー装置一式 (たぶんウイルス診断用に開発されたものを HLA に転用したと思われる) が注目された。

欧米の移植施設で現在一番問題となっているのは、恒久的なドナー臓器不足と再移植数の増加である。今回多くのワークショップで移植後の拒絶反応モニターリングと如何に早く拒絶を察知し再移植を防ぐか、が活発に議論された。本邦でも学会でこのような議論をする日が早く来ることを期待したい。

第5回アジア-オセアニア移植学会

第5回アジア-オセアニア移植学会は1997年12月4日～7日までフィリピン・マニラ市のシャングリラ・プラザホテルで開催された。12月とはいえ日本の真夏並の気候で蒸し暑い。町中は高速道路の建設ラッシュと老朽化したビルの建て替え、いたる所で道路工事が行われ30年前の東京のようだ。信号機の8割は全く作動していない、命がけで道路を横断しなければならない。町中の交通手段は路線バス(殆ど日本からの中古バスで塗装がそのままなので例えば“京急バス”と“阪急バス”が仲良く走っている)、派手な外装のジプニー(乗合タクシー)とエアコン付きタクシーしかなく、想像を絶する大渋滞がいたる所で起こっている。大渋滞の合間に人が櫛の歯のように行き交い、混沌とした中に秩序が保たれている。

本会は3日間で3つのPlenary session, 3つのPlenary lecture, 16のSymposia を含む517題の一般演題が発表されるという超過密スケジュールで行われた。Plenary session でコロンビア大学のM.A.Hardyは、“移植における倫理”について講演を行った。欧米において多くの国が“脳死を人の死”と位置づけ“人は神のもとで平等”というキリスト教思想にもとづき臓器を摘出し分配し移植を行って

きた。しかし現実には全てのレシピエントに行き当たるだけの臓器提供が無いためレシピエントの社会的地位、財力や社会に対する知的還元を考慮した不公平な移植が行われてきた。また臓器提供に対する“報酬の授受”は欧米社会では忌み嫌われてきたが、深刻な臓器不足を反映しこの考えを緩和し受け入れようとする一部の国が出てくると共に、血縁間移植が再評価されるつつある。臓器売買に関しても再議論の余地ありとする考え方もある。更にこれまで臓器提供の対象者から外れていた、例えば受刑者、精神病患者や無脳新生児からの臓器提供も真剣に前向きに討論する必要がある。アジア-オセアニア地域の異人種間の移植にふれ、中近東を含めたアジア地区は人種の垣根であるばかりでなく、歴史、宗教、風習、習慣など多くの点で異なっている。異人種間の移植にはこれら人種の背景を十分考慮し、なおかつ政府や地域組織における相互理解のもと移植を行わなければならないことを力説した。最後に異種移植にふれ異種臓器を移植されるレシピエントに対し十分なインフォームドコンセントがなされなければならないだけでなく、社会に対しても同様な同意が必要でかつ異種ドナーとなる動物の倫理についても議論されるべきであることを強調した。

以前からアジアの幾つかの国では非血縁生体腎の売買が公然となされ、国際学会でもたびたび問題となり欧米各国から強い批判を受けていた。また血縁生体腎移植や部分肝移植も欧米で市民権を得ていたとは言い難かったが、最近では積極的に受け入れられ夫婦間移植も当たり前になりつつある。“売り手と買い手の間で商談が成立すれば第三者が口を挟む筋ではない”という自由経済理念が欧米移植業界で静かに進行中というのも臓器不足のなせる技なのだろうか、皮肉な現象である。