

〔国際学会印象記〕 第12回ヨーロッパ組織適合性学会 (EFI) 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12回ヨーロッパ組織適合性学会 (EFI) は早春の3月25日から27日の3日間、ドイツ国境に近いフランス・ストラスブール市で開催された。ストラスブール市はアルザス地方最大の町で EU 会議場が置かれヨーロッパの中心地として知られているが、ワインやフォアグラをはじめグルメ垂涎の地でもある。学会は4つの plenary session, I: HLA, sequence, structure, function, II: Transplantation, III: MHC expression, regulation in health and diseases, IV: Gene manipulation and immune function, 5つの Teachingsession および6つの Abstract session より構成され各セッション共に活発な討論がなされた。今回の学会で印象に残った幾つかの発表を紹介しようと思う。

今年の Ceppellini lecture は「移植片拒絶における液性免疫」と題して P.I.Terasaki 教授が行った。最初に30年間にわたって蓄積された死体腎移植における PRA, direct crossmatch と移植成績と意義についてのレビューを行い、最近の知見について言及した。最近10年間の著しい移植成績の向上は、特異的免疫抑制剤であるサイクロスポリンの導入、crossmatch 法の改良と共に移植医の crossmatch に対する認識と価値観の変化に負うところが大きいことを強調した。欧米では従来から行われてきた LCT による PRA, crossmatch から抗体検出感度のより高い flow cytometry に移行することにより生着率を著しく向上させてきた。Flow cytometry による negative crossmatch あるいは negative PRA のレシピエントに移植することで2次移植が大幅に減少し、その結果ドナー臓器の有効利用にも一役買っている。

次に Terasaki は最近アメリカで施行されている夫婦間移植を含む非血縁生体腎移植1000症例の解析を行い、2 haplo-mismatch 群と1 haplo-mismatch 群との間で1年生着に差を認めない事を報告した。一方、死体腎移植に関しては ABDR 0-mismatch 群で1年生着が73%あるのに対し6-mismatch 群では56%と有意に低く、また生着しなかった移植症例ではドナーの年齢が高い(45才以上)傾向が強いことが解析結果から明らかになった。HLA 適合度の良否と共にドナーの年齢や PRA の陽性率が移植成績に強く反映されることを示した。最後に長期生着を達成するために ELISA や flow cytometry を用いレシピエント血清中の PRA や抗ドナー抗原特異抗体のモニターリングが最も重要であることを強調した。

臓器移植に関しては、Opelz が世界300施設より集計された最新の CTS データを紹介した。死体腎移植では DR 抗原の適合度が短期、長期生着率に強く反映され ABDR 全てを含んだ適合度の検討では1年、5年生着共に0~2-mismatch 群と比較し3~6-mismatch 群に著しい生着率の低下を認めた。同様の傾向は心、肺、膵移植でも認められたが肝移植では HLA 適合度と生着率に相関を見いだせなかった。肝移植でよく認められるマイクロキメリズム成立機構については HLA-mismatched antigen に依るところが大きいと考えられ今後の詳細な解析が望まれる。DP 抗原適合度に関しては2次移植や PRA 陽性のレシピエントで生着率に有意差を認め DP 抗原の有効性が明らかにされた。

骨髄移植に関しては、Hansen が Seattle Transplantation Group の解析データを紹介した。血清学的タイピングにより ABCDR が一致した 449 症例について DNA タイピングを再施行した結果、ABC で少なくとも 1 つ以上の相違が 35 % に、DR/DQ に関しては 25 % の相違が認められた。クラス I 抗原、特に C-mismatch により移植片廃絶率は増加するが DRB1 / DQB1 allele-mismatch が grade III, IV の GVHD を増加させることを示し、世界規模で骨髄移植を行う際、DNA タイピングを用いた正確な allele の決定と管理や免疫抑制プロトコールの標準化の必要性を強調した。

他の骨髄移植関係では死体腎移植と同様に、permissible mismatch の存在を示唆する発表が行われた。1 つは DP-mismatched pair を用いた MLC 解析から tolerable DP allele 存在の可能性と、移植前の HTLp-f (helper T ly. precursor frequency), CTLp-f (cytotoxic T Ly. pf) を用いた解析でクラス I, II-mismatch では TLp-f が高頻度であるにも関わらず A 1 / A 11, B 17 / B 14, Cw 6 / Cw 8-mismatch では陰性でこれら mismatch は permissible と考えられ、GVHD の予測にとっても重要であることが示唆された。骨髄移植ではクラス I 抗原の “blank” がしばしば問題となるが今回の発表でも血清学的に “blank” と判定され不幸な予後に陥った症例が報告された。これら症例では術前の CTLp-f で陰性と判定され移植されたが grade IV の GVHD により死亡した。CTLp-f テストでは “blank” 抗原の mRNA 量が少なかったため認識されず陰性と判定され移植後、強烈な CTL による抗原認識により GVHD が惹起されたと考えられクラス I の DNA タイピングの必要性が示された。今回の学会で欧米では移植分野へのクラス I DNA タイピング導入が急速に行われより正確な型合わせが日常化しつつある印象を強く持った。

HLA の構造と機能については DP のセントロメア側に規定された Ig の superfamily でクラス I 抗原の発現、TAP とクラス I の橋渡しをしている Tapsin や TAP とクラス I 分子の interaction についての報告、dendritic cell による MHC-peptide の認識

機構モデルや NK cell receptor によるクラス I 分子の認識仮説など興味深い発表が行われた。疾患感受性については transgenic mouse や knockout mouse を用いた疾患モデルと原因遺伝子の追求や、microsatellite の多型性解析をはじめ HLA 周辺遺伝子の解析が進み幾つかの疾患発症遺伝子が同定されつつある。

EFI は今まで日本からの参加者が殆ど無く寂しい限りであったが今回は多くの日本人が参加し昼夜を問わず楽しい学会となった。第 13 回 EFI は来春、クレタ島で開催される。

〔国際学会印象記〕 第 17 回国際移植学会に参加して

小林 孝彰

名古屋大学医学部, 第二外科

平成 10 年 7 月 12 日から 17 日まで、カナダのモントリオールで開催された第 17 回国際移植学会に出席しました。到着した日（7 月 12 日）はワールドカップ決勝戦でフランスがブラジルを破った直後ということもあって、街では車に乗った若者がフランスやブラジルの国旗を振り回して大騒ぎをしていました。乗り継ぎのバンクーバーでは、ワールドカップなど皆関心がないようであったのと比較すると、モントリオールはフランスの強い影響を受けていると感じました。街並みもどことなくフランスを感じさせるものがありました。案内表示や看板もフランス語と英語の両方でしたし、街の多くの人たちは、フランス語で話していました。しかし、当然彼らは、フランス語と英語のバイリンガルであり、こちらが、英語で話すと流暢な英語が返ってきます。暑い日本を飛び出し、日本よりも随分北に位置するモントリオールで涼しさを期待しましたが、強烈な陽射しのもと連日 33～34 度となり、避暑気分では出かけたのは大間違いでした。

学会では約 4000 人の参加があり、(a) 心・肺、(b) 腎、(c) 肝・小腸、(d) 膵臓・ラ島、(e) 細胞移植、(f) 人工臓器、(g) 骨髄、(h) 組織適合性抗原・免疫遺伝学、(i) 免疫生物学、(j) 移植実験、(k) 異種移植、(l) 臓器摘出、保存、(m) 免疫抑制（臨床）、(n) 免疫抑制（実験）、(o) 感染症・悪性腫瘍・長期合併症、(p) 倫理・経済・QOL (Quality of Life) のカテゴリーに分けて研究発表、討論が行われました。plenary session は 5 つのテーマで 20 題、symposium が 160 題、一般の口演発表は 363 題、ポスター発表は 723 題でした。一部のポスター発表には、ポスター会場と昼食会場をテレビ回線できなげ、スクリーン上で討論を行うという新企画がありました。昼食時に行ったため皆の興味は食事と

談話に移ってしまい、はっきり言ってこれは企画倒れでした。また、大多数のポスター発表には、今までのような特定の時間を設けて発表、討論する機会は与えられなかったため、ポスターを掲示しない（不参加）演題も少なからず見受けられました。学会は最終日を除いて、毎朝 7 時 15 分から国際学会ではお馴染みの早朝シンポジウムとそれに引き続き plenary session がありました。11 時頃から、一般演題の発表が行われました。時差ボケで眠ったのですが、朝食目当てで（といってもパンと飲み物だけです）早朝から出席し、何とか皆勤しました。

plenary session は教育講演的な内容がほとんどであり、「T cell activation」のテーマでは、MHC の構造と機能、T 細胞の signal transduction pathway についての講演がありました。その他に、「Molecular Modeling and Drug Design」、「Genes Transgenics Therapy and Tolerance」、「Organ Bridges and Bioartificial Device」、「Contemporary Issues in Xenotransplantation」の計 5 つのテーマで講演が行われました。Symposium も、ほとんどが教育的内容であり、「New Approach in Transplantation」のテーマでは、シクロスポリン、タクロリムス以後の新しい免疫抑制剤について解説がありました。とくに mycophenolate mofetil (MMF), anti-CD 25 (interleukin-2 receptor α chain) monoclonal antibody (basiliximab, daclizumab の 2 種類あります), rapamycin などについては、一般演題で数多くの臨床例が報告され、良好な結果が示されました。さらに、将来有望な薬剤として、FTY-20, ICAM-1 antisense oligonucleotide, anti-LFA-1 monoclonal antibody, CTLA 4-Ig, anti-CD 40 ligand monoclonal antibody などを使用した動物実験例も多数報告されていました。

異種移植の symposium では、超急性拒絶反応に

関与する抗 α Gal, IgM 抗体以外にも, 抗 α Gal, IgG 抗体がその後の細胞性拒絶反応や慢性拒絶反応に重要な役割を果たすことから, ドナー臓器の完全なる α Gal 抗原除去が必要であることや, 超急性拒絶反応を回避した後の acute vascular rejection での血管内皮細胞, サイトカイン, 凝固系活性化について講演がありました. また, 異種移植後の長期生着 (accommodation による) にレシピエント側因子として, Th 1 (T helper 1) から Th 2 サイトカインにシフトすることと, ドナー側因子として, protective 遺伝子である heme oxygenase-1 (HO-1) や抗アポトーシス遺伝子である A 20, Bcl-2, Bcl-XL 発現が重要であるとの話しがありました, これらも, 教科書的な発表にとどまり, 新しい情報は得られませんでした. 一般演題では, human decay accelerating factor (hDAF: 補体制御因子の一つ) 遺伝子を導入したトランスジェニックブタの新しい結果が報告され, ブタからヒヒへの異所性心移植で 99 日, サルへの腎移植で 78 日の生着が得られたとのことでした. しかし, 彼らのコントロール (遺伝子導入していない) ブタでも数日以上以上の生着が多数みられ, 我々の行ったブタからヒヒへの結果 (30 分から 1 時間で超急性拒絶反応がおきる) とは, 随分と差があるようでした. 彼らの使用している系のブタは α Gal 抗原の発現が少ないのでは?とも推測されますが, 詳細は不明です.

期待して出席した異種移植のセッションですが, α Gal 抗原を修飾 (減少) した遺伝子改変ブタの作出成功というようなブレークスルーとなる発表がなかったのは残念でした.

その他では, ブタの内在性レトロウイルス (porcine endogenous retrovirus: PoERV) のヒトへの感染性の問題や, 規制やガイドラインの必要性について話題となっていました. まだ少数例ですが, ブタの臓器灌流, 移植後に実際にヒトへ感染したという報告はありませんでした. 現在, 160 例以上のこのようなヒト血清を集め, PoERV の感染の有無について検査しているところです. また, アメリカでは, FDA によりストップしていた異種移植の臨床応用が, ブタの体外灌流 (肝臓を肝不全患者に用いる) に限って, その 2 週前に許可がおりたという

ことを参加者から聞きました. ウイルス感染の問題が解決されれば, 近い内に異種移植が行われると思います.

組織適合性抗原・免疫遺伝学のセッションでは symposium がわずか 4 題, 一般演題としてポスター発表が 21 題だけでした. symposium は「Impact of New Technology」のテーマで, すべて総論的な発表でした. スウェーデンの O.Olerup は, 血清学と遺伝子レベルの HLA タイピングを比較し, PCR による SSOP (classical, reverse), SSP, SBT などの方法が血清学に置き換わり HLA クラス I, II タイピングの主流となることを, ドイツの G.Opelz は, 免疫抑制療法の進歩により腎移植臨床例での HLA 適合効果は少なくなっているという考えに反対し, HLA タイピングの意義について強く主張しました. フランスの E.D.Carosella は HLA-G 発現が NK 細胞の攻撃を回避し, NK inhibitory receptor の ligand であると推測しました. これについては, 私共も胎盤のトロフォブラストに発現する HLA-G は母体の NK 細胞の攻撃を防ぐ役割があることに着目し, 異種移植において HLA-G 遺伝子を異種臓器に導入することが有用でないかと考えていました. 異種移植後の拒絶反応で超急性拒絶反応を回避した後生じる遅延型拒絶反応に NK 細胞が関与するからです. しかし, この学会 (5月に行われた ASTP: American Society of Transplant Physicians の学会でも発表された) でアメリカ, セントルイスのグループが HLA-G 遺伝子をブタ血管内皮細胞に導入することによりヒト NK 細胞による細胞傷害を阻害するというきれいなデータを発表したのを聞き, どこでも考えることは同じであり, 競争の激しさを感じました. ポスター発表では, フローサイトメトリークロスマッチについての発表が目立ちました. また, Opelz らは, アメリカで提唱された CREG (cross reactive group) matching に基づいてヨーロッパの腎移植例を検討した結果, CREG 適合よりも従来の HLA-A, B, DR 適合の影響がより強く, CREG matching の意義を疑問視する報告をしていました. 会議以外では, ネオゴシック様式で荘厳な趣のある北米最大級のノートルダム教会でモントリオールシンフォニーオーケストラによるコンサートがあり, 最終日前夜

には Windsor Station でガラパーティーが盛大に行われました。

この国際移植学会は、移植に関連する分野を全て含むため、一般の口演発表で8～9のセッションが並行して行われるくらい多くの発表があり、当然、すべてに出席することができません。むしろ、テーマを絞った小さい学会の方が、発表に興味をもって、白熱した討論が期待できます。このような大きな学会では、全体の大きな流れ、移植医療の動向をつかむのにはよいかもかもしれませんが、分野別では、目新しい発表は少ないようでした。日本からは、いつもながら多くの出席者がありましたが、世界から見れば、(生体肝移植を除き)日本は移植医療の developing country として位置づけられ、臨床に関連した発表ができない分、口演発表は多くありませんでした。同じアジアでも、韓国、台湾、タイ、中国、インドは着実に移植数を増やし、日本との差は広がる一方です。

また、ドナー不足を解決する方法として動物(ブタ)の臓器を利用する異種移植の研究は、世界で精力的に進められ臨床試験が始まろうとしています。日本でも、異種移植研究は活発に行われていますが、

写真1 学会会場である Palais des Congres (Montreal Convention Centre)



移植医療の発展なくしては、実現不可能であろうと思います。脳死移植が認められたにもかかわらず、まだ移植がおこなわれない現状を打破し、早く臨床を軌道にのせなければならぬと痛感しています。

平成11年10月24日から28日まで名古屋国際会議場で第5回国際異種移植学会(会長:高木弘)が開催されます。興味のある方は、是非ご出席くださいますようお願い致します。皆様のご参加をお待ちしております。



写真2 学会のひとつ、左より Dr. Cooper (アメリカ), 筆者, Dr. d'Apice (オーストラリア), Dr. Friend (イギリス), Dr. Sandrin (オーストラリア), Dr. Luo (カナダ)