

## 第 15 章 組織と臓器の移植

### 問 15-1

移植の目的はワクチンの目的とどのように違うか。

### 問 15-2

一卵性双生児以外のドナーから臓器移植を行った場合、何の処置もしなければ、原則としてほとんど確実に拒絶されるのはなぜか。

### 問 15-3

\_\_\_\_\_とは、同じ種の個体間で異なっている多型性の抗原を意味する用語である。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 異種抗原
- 免疫原
- 同種異系抗原
- 組織抗原
- 自己抗原

### 問 15-4

急性拒絶反応と慢性拒絶反応の違いについて述べよ。

### 問 15-5

- AB 型のドナーから O 型のレシピエントに臓器を移植した場合、たとえ HLA が完全に一致していて、免疫抑制剤を投与したとしても常に拒絶されるのはなぜか。また、このような拒絶反応は何と呼ばれるか。
- ドナーとレシピエント間の ABO 式血液型の不一致により上記のような拒絶反応を引き起こすと予想される、その他の血液型の組み合わせを挙げよ。
- 血液型抗原の不一致以外に、このような拒絶反応を引き起こす可能性が高い抗原の不一致を挙げよ。
- このような拒絶反応を防止するためには、手術前にどのような検査を行うべきか。

### 問 15-6

第 5 章において、MHC クラス I およびクラス II 遺伝子を数多くもち、そして発現すると、T 細胞に提示される病原体由来ペプチドの数や種類が増えるという利点があることを学んだ。もし多ければ多いほど有利なのであれば、なぜ MHC クラス I およびクラス II それぞれについて 3 つを超える遺伝子が進化の過程で選択されなかったのか。

### 問 15-7

- 急性拒絶反応を抑制する薬剤群を 3 つ挙げ、それぞれの薬剤群の例を示せ。
- それぞれの薬剤群はどのような副作用、毒性をもっているか。

### 問 15-8

シクロスポリン A はどのようにして免疫抑制剤として働くのか説明せよ。

### 問 15-9

移植片対宿主病はどのようにして引き起こされるか、次のうちから選べ。

- ドナーの成熟 T 細胞がレシピエントの組織に対して免疫応答を起こす。
- レシピエントの成熟 T 細胞がドナーの組織に対して免疫応答を起こす。
- ドナーとレシピエントの A, B, O 抗原の不一致による。
- ドナーとレシピエントの Rh (rhesus) 抗原の不一致による。
- ドナーの抗体が NK 細胞を刺激し、抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC) によってレシピエントの組織が破壊される。

### 問 15-10

- マウス単クローン抗体 (MoAb) は、どのようにして急性拒絶反応を抑制することができるのか。
- マウス抗体のどんな性質によって、生体内での効果が減弱し、繰り返し利用することができなくなるのか。

### 問 15-11

骨髄移植においてドナーとレシピエントの HLA が一致していなければならない理由として最も適当なものは、次のうちどれか。

- ドナーの骨髄はレシピエントの免疫系を再構築するのに十分な数の成熟 T 細胞を含んでいて、それがレシピエントの抗原提示細胞と相互作用するから。
- レシピエントの MHC 分子が胸腺において胸腺細胞を選択するが、選択された T 細胞は末梢ではドナー由来の MHC 分子と相互作用するから。
- ドナーの骨髄から再構築された T 細胞はレシピエントではなくドナーの HLA アロタイプによって拘束されているから。
- HLA が一致していないと、ドナーの胸腺細胞は負の選択を

受けるから。

- e. ドナーがHLA 不適合であると、骨髄から再構築されたT細胞は自己反応性になってしまうから。

### 問15-12

- A. HLA クラス I およびクラス II の完全に一致した姉妹から骨髄移植を受けた白血病の男児に、移植片対宿主病が起きる可能性が高いのはなぜか。
- B. この場合に起こる反応に関与するのは、通常どのエフェクター T 細胞か。また、その理由を述べよ。

### 問15-13

- A. 適切なドナーを選択する際の基準は、肝臓移植と骨髄移植の場合同じである。これは正しいか。
- B. その答えの根拠を述べよ。

### 問15-14

固形臓器移植と骨髄移植における実施計画の違いについて、臨床の観点から述べよ。

### 問15-15

次の記述のうち正しいものには○、誤っているものには×と記せ。

- a. ABO もしくは Rh 抗原の不一致により、細胞傷害性 T 細胞が活性化される。
- b. ABO, Rh 抗原以外にも、II 型過敏反応を引き起こす多型性抗原がある。
- c. 現在では、交差適合試験に代わって DNA を用いた試験が常用される。
- d. リンパ球と赤血球は HLA クラス I およびクラス II 抗原を発現する。
- e. 血小板輸血は、体液を補うとともに出血を防止する目的で行われる。

### 問15-16

Carter Petersen は HLA の一致する姉妹から骨髄移植を受け、移植は成功したかに思われた。しかし、彼は 25 日後に下痢を起こし、顔と首には点状の発疹が現れ、それが全身に広がり、また黄疸の症状も現れた。シクロスポリン A とメトトレキサートの投与によって症状の改善がみられた。この症状の説明とし

て最も適切なものは次のうちどれか。

- a. 急性移植片拒絶反応
- b. 移植片対宿主病
- c. サイトメガロウイルス感染
- d. II 型過敏反応
- e. 宿主対移植片病

### 問15-17

53 歳の Richard French は慢性骨髄性白血病と診断された。彼の兄 Don は HLA 半合致であり、骨髄の提供を申し出た。Richard のがん専門医は、移植前に成熟 T 細胞を除いた骨髄の使用を推進しているメディカルセンターを推薦した。T 細胞除去法を用いる根拠は次のうちどれか。

- a. T 細胞の除去はドナーから同種反応性の T 細胞をすべて取り除くことになるので、移植片対宿主病を未然に防ぐことができる。
- b. 成熟 T 細胞がドナーとレシピエントのキメラになっていることで、長期にわたる寛容が維持できる。
- c. Don は HLA 半合致であり、かつ男性であるので、主要組織適合抗原もしくは副組織適合抗原に対して同種反応が起こる危険性がまったくない。
- d. Don の年齢から考えて、採取した骨髄がレシピエントに生着する可能性は高くない。T 細胞の除去は幹細胞の含有量を相対的に上昇させることになる。
- e. T 細胞除去の過程で採取された骨髄に感染が起きる可能性があるとしても、免疫抑制剤の併用療法を用いる利点はある。

### 問15-18

44 歳の Danielle Bouvier は腎臓移植待機リストに登録していて、毎週透析を受けている。彼女の HLA ハプロタイプは、HLA-A: 0101/0301, HLA-B: 0702/0801, HLA-DRB1: 0301/0701 である。今日、医師が移植可能な腎臓のドナーが何人かいると彼女に告げた。彼女に最も適しているドナーは次のうちどれか。

- a. A: 0301/0201, B: 4402/0801, DRB1: 0301/0403
- b. A: 0301/2902, B: 1801/0801, DRB1: 0301/0701
- c. A: 2902/0201, B: 0702/0801, DRB1: 0301/13011
- d. A: 0101/0101, B: 5701/0801, DRB1: 0701/0701
- e. A: 0101/0301, B: 0702/5701, DRBA: 0403/0301

## 解 答

### 答 15-1

ワクチンは、きわめて特異的かつ長期にわたって維持される免疫応答を刺激して、将来病原体に出会ったときに感染を防御するために行われる。これに対して、移植の目的は、免疫応答を抑制して外来のエピトープをもっている移植臓器が拒絶されるのを防止することである。

### 答 15-2

一卵性双生児以外のドナーから移植を受ける場合、移植臓器に発現している HLA クラス I およびクラス II 分子はレシピエントのものとは違っているため、これらはレシピエントの免疫系によって「異物」と認識されてしまう。これらの分子に対してレシピエントの T 細胞が応答することで、急性拒絶反応が引き起こされるのである。この移植臓器とレシピエントの間の違いとは、HLA 分子そのものの違い、結合しているペプチドの違い、もしくはその両方である。一卵性双生児間での移植や自家移植の場合にのみ、移植臓器とレシピエントは遺伝的に同一であり、HLA 分子とその結合しているペプチドのいずれにも違いがなく、移植片拒絶は起こらない。HLA の一致する同胞の場合のように、同一の HLA クラス I およびクラス II をもつドナーとレシピエント間で移植を行ったとしても、ほとんどの場合 HLA 分子に結合しているペプチドに違いがある。このような違いは、ペプチドに特異的な同種反応性 T 細胞を刺激して、同種認識の直接経路を介して移植片拒絶反応を引き起こす。多くの種類の HLA クラス I およびクラス II アロタイプに関してドナーとレシピエントを一致させることは可能であるが、実際にはほとんどの移植は、1つもしくはそれ以上の HLA 遺伝子座の不一致がある状態で行われる。これらの HLA 型の違いがあるために、同種反応性 T 細胞クローンが直接もしくは間接同種認識経路で刺激され、移植片拒絶が引き起こされる。移植された臓器の破壊は、IV型過敏反応によって起こる。

### 答 15-3

c

### 答 15-4

急性拒絶反応は移植後 2～3 日以内に起きる。これは、臓器上の“外来”HLA 分子に対するレシピエントの同種反応性 CD4 T 細胞、CD8 T 細胞による適応免疫応答の結果引き起こされ、直接同種認識経路を介している。これに対して、慢性拒絶反応は数か月から数年後に起こり、抗 HLA クラス I および抗 HLA クラス II 抗体が原因であり、間接同種認識経路を介している。まずドナー由来の同種 HLA クラス I ペプチドをレシピエントの HLA クラス II アロタイプ上に提示しているレシピエントの樹状細胞によって、CD4 T 細胞が活性化される。次に、活性化された CD4 T 細胞がやはりドナー由来の同種 HLA ペプチドを提示している B 細胞を活性化す。この認識を伴う相互作用によって抗 HLA クラス I 抗体が(そして抗クラス II 抗体も同様に)産生されることになる。

### 答 15-5

A. 移植された臓器の組織上の A および B 血液型抗原に対する抗体が、レシピエントの血中にすでに存在しており、そのために超急

性拒絶反応が引き起こされ臓器は拒絶される。このような抗体は、ヒト細胞表面に発現している糖鎖と似た構造の糖鎖を細胞表面にもつ常在細菌に接することで生後早いうちに産生される。O 型の人は細菌の“A”抗原と“B”抗原に対する抗体をもっていることになる。なぜなら、この人は自分の細胞上に A および B 抗原をもっていないため、これらの抗原に対して寛容になっていないからである。移植臓器の全体にわたって張り巡らされた血管内皮細胞は A および B 抗原を発現しているため、レシピエントの血液中にすでに存在する抗 A 抗体、抗 B 抗体は即座にこれを攻撃する。すると移植臓器は酸素欠乏に陥り、漏れやすくなった血管からの出血によって充血する。超急性拒絶反応は移植直後に起こり、ひとたび反応が始まると治療法はない。

- B. 超急性拒絶反応の起きる他の組み合わせは、O 型レシピエントと A 型ドナー、O 型レシピエントと B 型ドナー、A 型レシピエントと B 型ドナー、B 型レシピエントと A 型ドナー、A 型レシピエントと AB 型ドナー、B 型レシピエントと AB 型ドナーである。
- C. レシピエントが、移植臓器の内皮細胞に発現している HLA クラス I 抗原に対する抗体をあらかじめもっている場合にも、超急性拒絶反応が起きる。妊娠中に胎児が母親の HLA アロタイプと異なる父親由来の HLA アロタイプを発現している場合、そのような抗体が産生されることがある。また、HLA 非適合輸血や臓器移植によっても産生されることがある。
- D. 超急性拒絶反応は、ドナーとレシピエントの A, B, O 抗原や HLA 抗原の型を決定し、交差適合試験を行うことによって予防できる。交差適合試験では、レシピエントの血清がドナーの白血球に結合する活性を測定する。

### 答 15-6

アイソタイプの種類がある一定の数を超えると、その数が増すにつれて負の選択によって除去される T 細胞の数が非線形的に増加するために、T 細胞レパートリーは減少する。アイソタイプが1つ増えるたびに末梢に出られる T 細胞数が減少して、T 細胞レパートリーの多様性が減ってしまうのである。

### 答 15-7

- A. 第 1 群：コルチコステロイド類。例：ヒドロコルチゾン、プレドニゾン  
 第 2 群：細胞傷害性薬剤。例：アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート  
 第 3 群：T 細胞活性化阻害剤。例：シクロスポリン A、タクロリムス (FK506)、ラパマイシン
- B. 第 1 群の副作用・毒性：体液貯留、体重増加、糖尿病、骨塩の喪失、皮膚の菲薄化。  
 第 2 群の副作用・毒性：すべての分裂細胞における非特異的 DNA 複製阻害による下痢や脱毛など。より特異的なものとしては、アザチオプリンによる肝臓障害やシクロホスファミドによる膀胱の障害。  
 第 3 群の副作用・毒性：腎毒性、B 細胞および顆粒球の活性化阻害。

**答 15-8**

シクロスポリン A は IL-2 の産生と高親和性 IL-2 受容体の発現を抑制し、T 細胞の活性化、増殖、分化を阻害する。シクロスポリン A は、カルシニューリンを不活化することで効果を発揮する。カルシニューリンはセリン/トレオニンホスファターゼであり、T 細胞受容体を介するシグナル伝達経路の初期に活性化され、転写因子 NFAT を脱リン酸化する。脱リン酸化は、通常細胞質にとどまっている NFAT が核に移動して IL-2 遺伝子や IL-2 受容体  $\alpha$  鎖遺伝子の転写を活性化するのに必須である。シクロスポリン A によるカルシニューリンの不活化は、このようにして IL-2 の産生と高親和性 IL-2 受容体の発現を抑制するのである。

**答 15-9**

a

**答 15-10**

- A. 拒絶反応の徴候が現れたときに、T 細胞の活性を抑制するために抗 CD3 マウス単クローン抗体が投与されることがある。CD3 は T 細胞にのみ発現しているため、この治療法はきわめて特異的である。抗 CD3 抗体は、CD3 と T 細胞受容体からなる複合体を架橋して、この複合体の細胞表面上への発現を低下させ、循環している T 細胞の数を減少させる。こうしてエフェクター T 細胞の活性が抑制されることにより、移植臓器が保護される。
- B. マウス単クローン抗体 (MoAb) はマウス以外の種においては抗原性を持ち、抗 MoAb 抗体応答を刺激する。繰り返し投与されることでその応答はより亢進し、その結果、MoAb が T 細胞に結合する前に MoAb-抗 MoAb 免疫複合体が形成され排除されてしまうので、マウス抗体は作用できなくなってしまう。サイズの小さい免疫複合体が形成された場合、すなわち MoAb の量が抗 MoAb 抗体の量よりも多い場合には、血清病に類似した III 型過敏反応が引き起こされることもある。したがって、マウス抗体の頻回投与は推奨されず、この種の免疫抑制療法は、1 回だけに限って拒絶反応が起こったときに使用されるべきである。

**答 15-11**

b

**答 15-12**

- A. 移植片対宿主病は、移植された骨髄中の T 細胞がレシピエントの組織の抗原に対して免疫応答を起こすことで発症する。HLA 抗原以外にも個人間で異なっていて免疫応答を引き起こすことができるタンパク質があるので、移植片対宿主病はドナーとレシピエントの HLA が一致している場合にも起こりうる。そのような抗原は副組織適合抗原と呼ばれる。女性から男性への骨髄の移植の場合に問題になる副組織適合抗原は、男性に特有のタンパク質 (Y 染色体上にコードされている) である場合がほとんどである。女性の T 細胞はこのようなタンパク質に対して寛容になっておらず、「異物」として認識してしまうのである。
- B. 細胞傷害性 CD8 T 細胞。副組織適合抗原は主に細胞内タンパク質である。レシピエントの細胞内のタンパク質は、正常なタンパク質分解、再利用の一環としてペプチドに分解される。こうしてできたペプチドは小胞体内に輸送されるので、HLA クラス I 分子によってレシピエントの細胞の表面に提示されることになる。

ドナーのものと異なるペプチドであればどのようなものでも、HLA クラス I 分子に結合したペプチドを認識するドナーの細胞傷害性 T 細胞によって非自己として認識されてしまう可能性がある。骨髄中に含まれているナイーブ CD8 T 細胞は、二次リンパ組織の樹状細胞によって副組織適合抗原を提示されることで活性化され、エフェクター機能をもつようになる。

この男児とその姉もしくは妹の間では HLA クラス I の型が共通なので、姉もしくは妹の T 細胞は男児の HLA によって提示される非自己ペプチドを認識することができると予想される。

**答 15-13**

- A. 正しくない。
- B. 骨髄移植の場合は HLA の不一致が移植の成否に影響するが、肝臓はドナーとレシピエントの間で HLA クラス I およびクラス II が大きく異なっている場合でも移植することができる。肝臓は血管に富む臓器ではあるが、腎臓など他の同様な臓器に比べると、超急性もしくは急性拒絶反応を起こしにくい。この現象には、肝臓においては HLA クラス I の発現レベルが低く、クラス II 分子が発現していないことが関与している。とはいえ、ドナーとレシピエントの ABO 式血液型を合わせる必要があり、移植患者には慢性拒絶反応を防止するために免疫抑制剤が投与される。

**答 15-14**

固形臓器移植と骨髄移植とは、移植手術を行い、術後の管理を行う医療従事者が異なる。固形臓器移植を受ける患者には移植外科医と移植内科医が対応するが、骨髄移植の場合には血液、がん、放射線医学の専門医が対応する。また、HLA の一致や免疫抑制療法の必要性が、どの臓器を移植するのかわによって異なる。骨髄移植では HLA の不一致によってその予後がより大きく影響されるし、また、レシピエントの免疫系は単に抑制されるのではなく、化学療法と放射線療法を併用した骨髄破壊的療法によって消失させられる。さらに、骨髄ドナーの数は必要な数を上回っているが、他の臓器については何千人もの患者がドナーの現れるのを待っている。最後に、骨髄のドナーは生きていて健康であるが、固形臓器のドナーは延命処置を受けていたか、もしくは致命的な事故で死亡している。

**答 15-15**

a : ×, b : ○, c : ×, d : ×, e : ×

**答 15-16**

正解は b である。論理的根拠：これは、Carter とその姉妹の副組織適合抗原が異なることによって引き起こされた移植片対宿主病 (GVHD) の症例である。斑状丘疹や黄疸は GVHD に伴う組織反応の特徴であり、II 型過敏反応やサイトメガロウイルス感染のそれとは異なる。骨髄破壊の前処置によって Carter の免疫細胞は消失させられているので、拒絶反応が起きる可能性もない。しかし、移植された骨髄に含まれる成熟 T 細胞が主要もしくは副組織適合抗原に反応する可能性はある。その場合、HLA は一致しており、かつドナーが女性なので、男性に特有なタンパク質抗原や多型性のあるタンパク質抗原には寛容になっておらず、そういった抗原に特異的に反応する成熟 T 細胞がドナーに存在していることになる。そのような抗原の例としては、兄弟の細胞上に HLA クラス I もしくはクラス II 分子によって提示される H-Y 抗原がある。これは骨髄移植であって固形臓器移植で

はないので、急性拒絶反応や宿主対移植片反応は考えなくてよい。

◎ 15-17

正解は a である。論理的根拠：HLA 半合致のドナーは、片方の HLA ハプロタイプをレシピエントと共有しているが、もう片方のハプロタイプはレシピエントのものと異なっている。半合致ドナー由来の骨髄には膨大な数の同種反応性 T 細胞が含まれており、レシピエントがドナーと共有していないほうの HLA アロタイプの HLA クラス I およびクラス II 遺伝子にコードされた HLA クラス I およびクラス II 分子に反応する。このような T 細胞は、重篤で生命に関わる移植片対宿主病を引き起こすことになる。そうならないように、レシピエントに移植される前に半合致ドナー由来の骨髄から T 細胞が除去される。半合致移植は HLA の一致したドナーがいない患者にのみ適用される。

家族はドナー候補としては好適である。なぜなら、両親の双方と同胞の 50% (平均で) は、Richard のような患者と HLA ハプロタイプの片方を共有していて、もう一方のハプロタイプは異なっているからである。Don は Richard と半合致であるが、Richard の姉妹である Margaret はどちらのハプロタイプも Richard と共有していないのでドナーにはなれない。

◎ 15-18

正解は d である。論理的根拠：ドナーとレシピエントの間で HLA クラス I およびクラス II アロタイプが一致していればいるほど、移植の予後はより良好になる。ドナー d は HLA-A, HLA-B, HLA-DR の合計 6 つの対立遺伝子のうち 5 つが共通である。これに対して、ドナー b やドナー e は 4 つ、ドナー a とドナー c は 3 つしか共有していない。