

## 第15章 組織と臓器の移植

### 問15-1

\_\_\_\_\_の人は万能レシピエントであり、どのドナーからでも輸血を受けられるが、同じ血液型の人にしか血液を提供できない。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- AB RhD<sup>+</sup>
- AB RhD<sup>-</sup>
- O RhD<sup>+</sup>
- O RhD<sup>-</sup>
- A RhD<sup>+</sup>

### 問15-2

血液型と輸血に関して、A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. O型血液型抗原	1. N-アセチルガラクトサミンを表現している人
b. HLAクラスI抗原	2. 新生児溶血性疾患に関係する
c. RhD抗原	3. 常在菌の菌体表面糖鎖と構造的に似ている
d. A型血液型抗原	4. 抗A抗体および抗B抗体をもっている人
e. AおよびB型血液型抗原	5. 妊娠期間には抗体産生を誘導するが、赤血球上には存在しない

### 問15-3

輸血を何度も受けた患者は\_\_\_\_\_。下線部に入る言葉は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 多種類の血液型抗原に対して免疫寛容になる
- 血清中にアロ抗体をもっていないので、万能ドナーであると考えられる
- 非ABO式および非Rh式血液型抗原に対する抗体をもつ可能性が高くなる
- 複数の血液型に反応するので、適当なドナーを探すときには問題になる
- 急性移植片拒絶反応の危険性が高いので、献血をするべきではない
- 輸血を受けたことがない患者に比べると、PRA(既存抗体)値が高くなる

### 問15-4

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか(当てはま

るものをすべて選べ)。

- 交差適合試験：輸血
- 経産婦：抗HLA血清
- II型過敏反応：臓器移植
- MHC分子：アロ抗原
- 抗体による臓器拒絶：免疫複合体の沈着
- 移植片拒絶反応：造血細胞によるレシピエント組織の損傷
- イソグラフト：同系移植
- ゼノグラフト：異なる種に属するドナーとレシピエント

### 問15-5

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 直接アロ認識経路：ドナーの抗原提示細胞
- プレドニゾン：プロドラッグ
- 自家移植：自分の皮膚の移植
- 超急性拒絶反応：既存抗体
- 混合リンパ球反応：放射線照射したドナー細胞
- ゼノグラフト：同じ種の遺伝的に異なる2個体間での移植
- HLA抗原の適合：DNAタイピングと血清学的検査
- 前房関連免疫偏向(ACAID)：HLA不適合の角膜移植は拒絶されやすい

### 問15-6

2008年に販売が中止されるまで、OKT3は免疫抑制剤として移植患者に使用されていた。この薬剤の最も深刻な合併症は次のうちどれか。

- 移植を受けた患者の炎症を増悪させる遺伝子群の異常発現上昇
- 病後の回復期に日和見感染に対する感受性を高める広範かつ持続性のリンパ球減少症
- 体液貯留、骨量低下、体重減少などの副作用
- マウス単クローン抗体とそれに対するヒトIgG抗体が形成する免疫複合体によるIII型過敏反応の誘導
- 骨髄、腸管上皮、毛包などの増殖細胞に富む組織の間接的な損傷

### 問15-7

III型過敏反応と関係のないものは次のうちどれか。

- 血管壁への免疫複合体の沈着
- 薬剤修飾による移植片細胞表面での非自己エピトープの出

現

- c. 補体の吸着
- d. 関節炎, 血管炎, 糸球体腎炎
- e. 炎症
- f. マウス単クローン抗体

#### 問15-8

ベラタセプトにない特性は次のうちどれか。

- a. B7に高親和性で結合するCTLA-4の一部を含んでいる。
- b. アロ反応性ナイーブT細胞に補助刺激シグナルが伝達されるのを妨げる。
- c. IgG1のヒンジ領域とFc領域をもつ。
- d. 移植された組織の非自己MHC分子をアロ反応性T細胞が認識するのを妨げる。
- e. 樹状細胞表面での補体の活性化を促進する。
- f. 可溶性の治療薬である。

#### 問15-9

- A. 骨髄破壊療法とは何か。
- B. 造血細胞移植において骨髄破壊療法を実施する理由を2つ説明せよ。

#### 問15-10

移植片対宿主病(GVHD)に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a. GVHDで症状が現れる主な組織は皮膚, 腸, 肝臓である。
- b. GVHDの重症度はHLAの不一致の程度に相関する。
- c. GVHDには, ドナーCD4およびCD8T細胞によるレシピエントの組織に対するアロ反応が関与する。
- d. 主要組織適合抗原はGVHDを誘導するが, 副組織適合抗原は誘導しない。
- e. GVHDは全身性のIV型過敏反応である。
- f. GVHDは自家造血細胞移植を受けた患者では発症しない。

#### 問15-11

ある患者が家族の一員から造血細胞移植を受け, その後に同じドナーから腎移植を受けた場合に起こると予測される状態は次のうちどれか。

- a. 患者の造血系は患者自身のアロ反応性T細胞とNK細胞細胞で完全に再構築されているため, 腎臓の急性拒絶反応が起こる。
- b. 移植された腎臓に含まれていたアロ反応性T細胞により移植片対宿主病が起こる。
- c. 最初に造血細胞移植によって活性化された患者の記憶

T細胞が二次免疫応答を起こす。

- d. 移植された腎臓上のアロ抗原に対する寛容が誘導され, 免疫抑制剤の長期投与が不要となる。

#### 問15-12

骨髄穿刺以外の, 自家もしくは同種造血細胞移植に用いることができる造血幹細胞の供給源を2つ挙げよ。

#### 問15-13

ブタの臓器をヒトに移植する際の障壁となることとして正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. ブタの内因性レトロウイルスがヒトに伝播すること
- b. ブタの臓器が大量のサイトカインを分泌し, ヒトに炎症を引き起こすこと
- c. ヒトはブタの内皮細胞上の糖鎖抗原に結合する既存抗体をもっていること
- d. ブタのMHC分子が強力な異種反応性T細胞応答を引き起こすこと
- e. ブタの補体制御タンパク質はヒトの補体を阻害しないこと

#### 問15-14

移植患者に投与されたときにコルチコステロイドが示す(i)生理作用と(ii)副作用をそれぞれ複数挙げよ。

#### 問15-15

Vanad Patelは, バイクの事故で意識を失った状態で救急治療室に搬送された。脛骨の開放骨折を含む重傷で, 緊急手術と輸血が必要であった。通常の血液検査で赤血球が抗A抗体にも抗B抗体にも反応しなかったため血液型はO RhD<sup>+</sup>型と判定されたが, 血液バンクにある複数のO型血液試料との交差適合試験で, そのすべてに対して交差反応性を示し不適合であることがわかった。血液バンクのスタッフによると, この患者はまれな血液型であるボンベイ型であった。彼の双子の兄弟Nadeeshは, 家族への知らせが届いてから数時間で救急治療室に到着し, 必要な血液を献血した。彼と彼の兄弟は, 以前, 十分な交差適合試験ができない状況で緊急輸血が必要になったときに備えて, 医療警告ブレスレットを着けておくように指導されていた。ボンベイ型について当てはまるのは次のうちどれか。

- a. ボンベイ型の人はO抗原を合成できないので, O抗原に対して寛容になっていない。
- b. ボンベイ型はRhD抗原の変異に起因するので, ボンベイ型の人はRhD抗原に寛容になっていない。
- c. ボンベイ型の人の血清は, RhD陰性の人にもみ輸血できる。
- d. O型の人の血清は, ボンベイ型の赤血球を凝集させると

考えられる。

- e. N-アセチルガラクトサミン(A型)もしくはガラクトサミン(B型)を、O抗原のコア糖脂質に付加する酵素が、ボンベイ型の人では欠損している。

**問15-16**

Carter Petersen は HLA の一致する姉妹から造血細胞移植を受け、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、顔と首には点状の皮疹が現れ、それが全身に広が

り、また黄疸の症状も現れた。これらの症状はシクロスポリンとメトトレキサートの投与によって改善がみられた。これら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. 移植片対宿主反応
- c. サイトメガロウイルス感染症
- d. II型過敏反応
- e. 宿主対移植片反応

## 解答

答 15-1

a

答 15-2

a : 4, b : 5, c : 2, d : 1, e : 3

答 15-3

c, d, f

答 15-4

c, f

答 15-5

f, h

答 15-6

d

答 15-7

b

答 15-8

d

答 15-9

- A. 骨髄破壊療法は、造血細胞移植を受ける前に患者の免疫系を無力化しておくことであり、細胞傷害性薬剤と放射線照射によって患者の骨髄を破壊する。
- B. この前処置は造血細胞の静脈内注射に先だて行われるが、その理由は、(i) 患者の免疫系を無力化して移植片拒絶反応を避けるため、(ii) ドナー由来の幹細胞が骨髄の間質細胞と接触して造血系の再構築を開始するのに必要な場所を確保するためである。

答 15-10

d

答 15-11

d

答 15-12

(i) ドナーもしくは患者自身の末梢血から得られる造血幹細胞は、骨髄に代わる幹細胞の供給源である。幹細胞を採取する前に、幹細胞を骨髄から血中に移動させるために G-CSF と GM-CSF が投与される。患者に移入される前に、血液標品中の CD34 を発現する幹細胞が濃縮される。(ii) 胎盤から得られる臍帯血はもう 1 つの造血幹細胞の供給源であるが、その量が限られているため、2 人の別々の臍帯血を混合して使用されることが多い。

答 15-13

a, c, e

答 15-14

(i) プレドニゾンのようなコルチコステロイドは、全遺伝子の約 1% の転写を活性化する。その遺伝子の 1 つに、NF $\kappa$ B の抑制性制御因子である I $\kappa$ B $\alpha$  がある。NF $\kappa$ B は本来、活性化された細胞の中で核に移行し炎症反応に重要な転写因子として機能するが、I $\kappa$ B $\alpha$  が発現していると細胞質にとどまって核に移行できない。また、コルチコステロイドは、リンパ球が二次リンパ組織や炎症が起こっている場所に移行するのを阻害し、ナイーブ T 細胞の活性化やエフェクター T 細胞の移植臓器への浸潤を防ぐ。さらに、コルチコステロイドの標的細胞中のエンドヌクレアーゼを活性化し、リンパ球や好酸球のアポトーシスによる細胞死を誘導する。(ii) コルチコステロイドには、体液貯留、体重増加、糖尿病、骨塩の喪失、皮膚の菲薄化などの副作用がある。

答 15-15

正解は a である。論理的根拠：血液型が O 型の人があもつ O 抗原(H 抗原ともいう)は、A 抗原や B 抗原と関連があり、A 型、B 型、AB 型の人では、O 抗原に酵素が作用して、それぞれ A 抗原、B 抗原、もしくはその両方が合成される。ボンベイ型(O<sub>h</sub>)の人は O 抗原が作られないので、O 抗原から A 抗原や B 抗原を合成する酵素の遺伝子が機能的に正常なのに A 抗原や B 抗原を作ることができない。このように、ボンベイ型の人は O 抗原に寛容になっていないので、A 抗原や B 抗原だけでなく O 抗原に対しても抗体を産生してしまう。ボンベイ型の人の血清は、同じ希少な血液型以外のすべての血液型(A, B, O)の赤血球に不適合となる。Vanad の血液型は当初 O RhD<sup>+</sup>型と判定された。ということは、赤血球上に RhD 抗原をもってい

るということであり、Vanad は RhD 抗原に対して寛容になっているため、血液ドナーの RhD 抗原は気にする必要はない。

◎15-16

正解は b である。論理的根拠：これは、Carter と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。斑状丘疹や黄疸がみられたのは 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症ではみられない。骨髄破壊的前処置によって Carter の免疫細胞は消失させられているので、拒絶反

応が起こる可能性もない。しかし、移植された骨髄に含まれる成熟 T 細胞が、主要組織適合抗原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、そして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。これは造血細胞移植であり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。