

腎移植の問題点と免疫寛容の誘導

堀田記世彦¹⁾，篠原信雄¹⁾，河合達郎²⁾

1) 北海道大学病院 泌尿器科

2) マサチューセッツ総合病院 Center for Transplantation Sciences, ハーバード大学医学部

I. はじめに

優れた免疫抑制剤の開発に伴い腎移植の短期成績は飛躍的に向上しているが、長期的には免疫抑制剤による合併症や慢性拒絶反応により移植臓器の機能不全となる症例を未だに多く経験する。そのため免疫抑制剤を使用せずに移植臓器機能を維持する免疫寛容の誘導は長期成績の向上に必要不可欠である。マウスの実験においては様々な手法で免疫寛容の誘導がなされているが、サルや人間など霊長類においては現在のところドナーの造血幹細胞移植により血球系キメラを誘導するアプローチが唯一の方法である。本稿では、腎移植の現状と免疫抑制剤の問題点、免疫寛容の誘導の基礎実験から臨床応用への現状について概説する。

II. 腎移植の現状

図1に北海道大学病院における腎移植の成績を示す。カルシニューリン阻害剤（CNI）導入前の初期群では10年生着率は22%であったが、CNI導入した中期群では60%、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）使用可能になった後期群では

87%と短期成績は確実に改善している。一方で、成績が向上した後期群においても10年以降に移植腎機能喪失となる症例が増加する傾向にある。このような晩期にgraft lossとなる原因としてはドナー特異的抗体による慢性抗体関連型拒絶反応、CNIによる腎毒性、移植腎が機能したまま死亡（death with functioning graft: DWFG）などがあげられる。移植患者の主な死亡原因は感染症、悪性腫瘍、循環器疾患などである。免疫抑制剤により易感染性になること、腫瘍免疫力が低下すること、高血圧、糖尿病、高脂血症などの副作用のリスクが上がることを考慮すると少なからず免疫抑制剤が移植患者の死亡に関与していると思われる。以上より、優れた免疫抑制剤が腎移植の短期成績の向上に寄与したことは事実であるが、長期的には移植腎生着に悪影響を及ぼしている可能性があり、免疫抑制剤を使用せずに移植臓器機能を維持する免疫寛容の誘導が更なる腎移植成績の向上につながると思われる。

III. 免疫寛容誘導の基礎研究

血球系の混合キメラとは同一体内に異なった遺

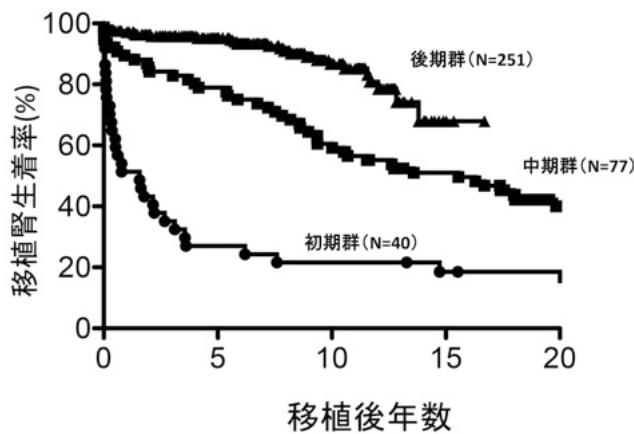


図1 北海道大学病院における移植腎生着率
 初期群 (1965年-1985年:ステロイド+アザチオプリンを使用)
 中期群 (1985年-1999年:ステロイド+アザチオプリン+カルシニューリン阻害剤を使用)
 後期群 (2000年-:ステロイド+ミコフェノール酸モフェチル+カルシニューリン阻害剤を使用)

伝情報を持つ血球系細胞が混在する状態を意味するが、この血液キメリズムが免疫寛容へ応用されるきっかけは1945年Owenらによって報告されたフリーマーチン（雌雄の組み合わせで生まれてくる双子の雌牛）の研究から始まる¹⁾。この研究でOwenはウシの二卵性双子においては胎児期に胎盤の血管吻合を通して血流が交わることで生後もお互いの血球成分を共有していることを発見した。さらに英国のMedawarはこのような二卵性双子間で皮膚移植を行うと皮膚が生着することを明らかにした。これらの研究により、血液キメリズムの状態を作り出すことにより免疫寛容が出来ることが判明し、その後骨髄移植と組み合わせることにより免疫寛容を誘導する研究が始まった。1989年にSharabiらが全身放射線照射（TBI）、胸腺放射線照射（TI）、Tリンパ球除去抗体をドナー骨髄移植を行う際に使用することでマウスに血液キメリズムの状態を作り出し免疫寛容を誘導する事に成功した²⁾。

この研究をもとに、マサチューセッツ総合病院（MGH）においてカニクイザルの腎移植モデルを用いて免疫寛容を誘導する前臨床研究が始まった。ドナーの腎移植と骨髄移植を同時に行う際に、TBI、TI、ウマ抗胸腺細胞グロブリン（horse ATG）に加え、副刺激分子ブロック（抗CD154抗体又はCTLA 4 Ig）、術後1カ月のサイクロスポリン投与を加えることにより移植腎の免疫寛容を誘導することに成功した（図2a）^{3),4)}。現在、このプロトコルによる臨床治験もMGHにおい

て始まっている。

問題点として、このプロトコルは移植の6日前からの準備が必要であるため、献腎移植や既に腎移植を施行された患者には応用できない。その為、まず腎移植を通常の免疫抑制剤により施行して、その数カ月後に骨髄移植をするという“Delayed Tolerance”という新しいプロトコルの開発を試みた。まず、前述の腎移植と骨髄移植を同時に行うプロトコルと同様にhorse ATGと抗CD154抗体を使用したところ、CD8⁺T細胞の抑制が不十分で血液キメリズムの誘導が出来ず、全例移植腎は拒絶された。そこで、抗CD8抗体を追加したところキメリズムは誘導され、約60%のレシピエントに免疫寛容が誘導できた。しかし抗CD8抗体と抗CD154抗体は臨床で使えないため、horse ATGよりCD8⁺T細胞の抑制が強いウサギ抗胸腺細胞グロブリン（rabbit ATG）を使用し抗CD154抗体を臨床使用可能なCTLA 4 Igに変更したところ、同様にキメリズムと免疫寛容が誘導された（図2b）⁵⁾。今後、当プロトコルを用いた献腎移植の免疫寛容誘導への臨床応用が期待される。

IV. 臨床における免疫寛容の実際

腎移植の臨床において、マサチューセッツ総合病院、スタンフォード大学、ノースウェスタン大学の主に3施設においてドナー骨髄移植を用いた

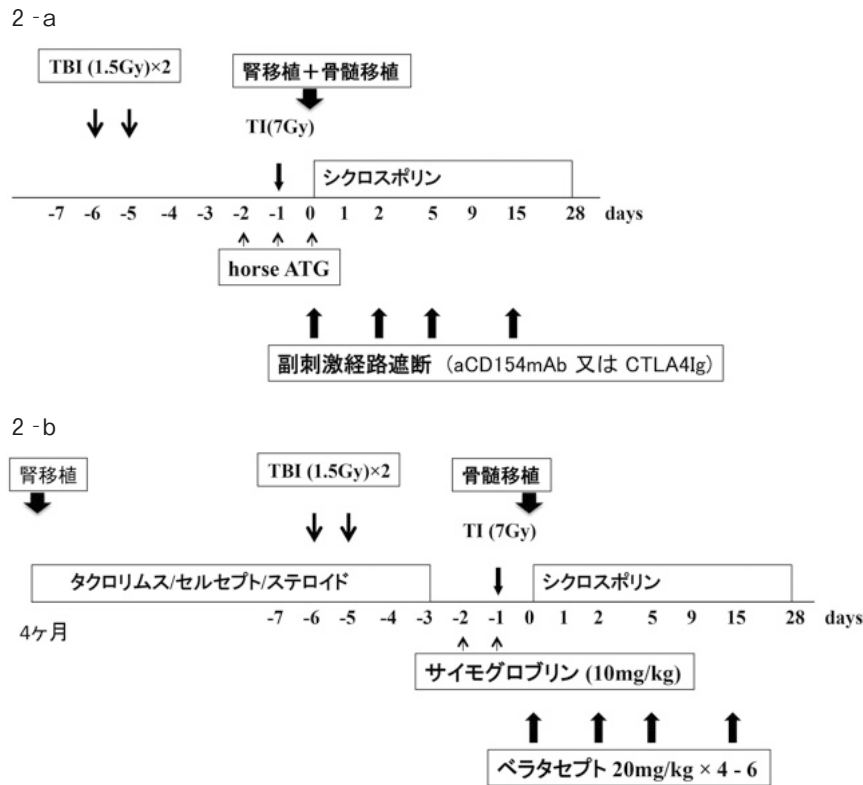


図2 カニクイザルにおける免疫寛容誘導プロトコール
a. 腎移植と骨髄移植を同時に施行
b. 腎移植を先行し、4カ月後に骨髄移植を施行 (delayed protocol)
TBI: 全身放射線照射, TI: 胸腺照射, horse ATG: ウマ抗胸腺細胞グロブリン

免疫寛容の誘導が試みられている。

1. マサチューセッツ総合病院 (MGH)

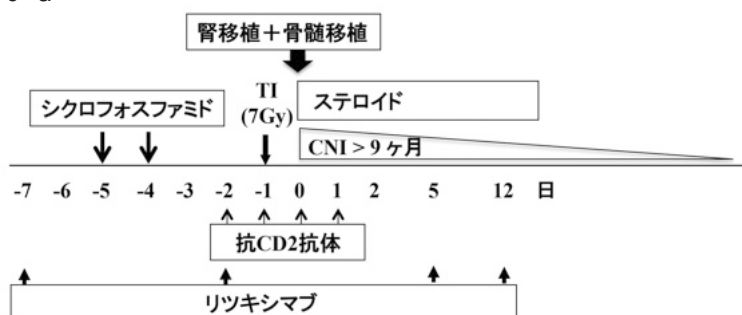
前述のように MGH ではマウスによる基礎実験、サルにおける前臨床実験をもとに HLA 不適合腎移植の免疫寛容誘導が試みられている。最初のプロトコールでは TBI をシクロフォスマミド (CP) に変え、より効果的な T 細胞除去能と副刺激ブロック効果を期待して抗 CD 2 抗体を使用した。さらに初期症例で急性抗体関連拒絶反応を認めたためにリツキシマブが追加された (図 3 a)。このプロトコールで 10 例の HLA 不適合腎移植試みられ、7 人において 5 年以上の免疫抑制剤の中止に成功している。4 人は現在も免疫抑制剤の投与がないまま 8 - 14 年経過して腎機能は良好である。残りの 3 人のうち 1 人は膜性増殖性腎症の再発の初期徴候が 7 年目の腎生検で認められたため少量の 8 年目より MMF が開始された。2 人は免疫抑制剤中止後に慢性抗体関連型拒絶反応

と診断され、移植後 5 年目と 7 年目から免疫抑制剤を再開している⁶⁾。

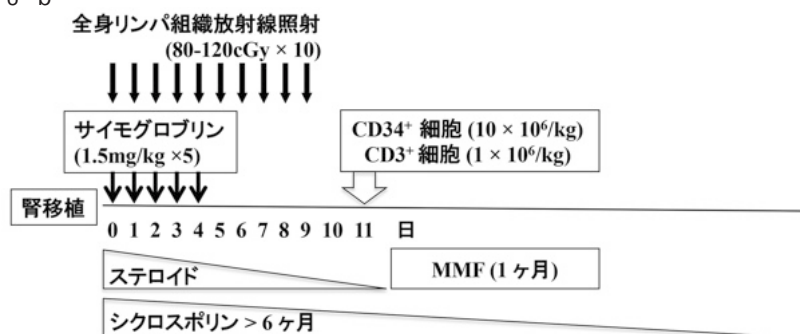
これらの 7 症例では軽度の高血圧を 4 例に認めたのみで、高脂血症、移植後新規糖尿病、悪性腫瘍、重篤な感染症は 1 例も見られなかった。これに対して、年齢、原疾患が似通った通常の免疫抑制剤を投与されている 17 例の腎移植患者を検討したところ、高血圧 88%、高脂血症 71%、移植後新規糖尿病 41%、悪性腫瘍 12%、重篤な感染症が 29% の頻度で認められ、免疫寛容の患者の合併症が少ないことが判明した⁷⁾。また、QOL の面においても免疫寛容の患者が、免疫抑制剤内服患者より良好であることが示されている⁸⁾。

また、MGH では現在より汎用性が高く安全なプロトコールの開発を目指して ATG と CTLA 4 Ig であるペラタセプトによる新しいプロトコールの治験が始まっている。

3-a



3-b



3-c

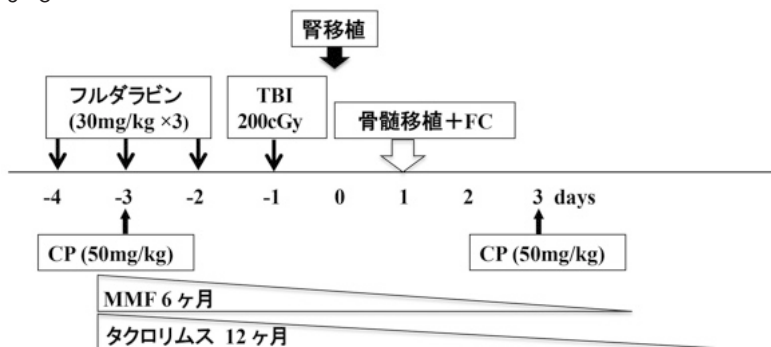


図3 臨床における免疫寛容誘導プロトコール

a. スタンフォード大学, b. マサチューセッツ総合病院, c. ノースウェスタン大学

MMF: ミコフェノール酸モフェチル, CNI: カルシニューリン阻害薬, TBI: 全身放射線照射, TI: 胸腺照射, FC: Facilitating cells

2. スタンフォード大学 (SFU)

SFU では1989年にドナーの骨髄移植を併用せず、全身リンパ組織放射線照射 (TLI) と rabbit ATG により 3 人の移植腎の免疫寛容を報告したが、その後 2 人は慢性拒絶反応や尿管狭窄などで移植腎機能を失い、この方法の明らかな臨床的意義は見出せなかった⁹⁾。

そこで TLI と rabbit ATG に加えてドナーの CD34⁺ と CD 3⁺T 細胞を投与するプロトコールが開発された (図 3 b)¹⁰⁾。現在のところ HLA

適合腎移植 22 症例が報告されており、うち 16 症例において 6 カ月以上の混合キメラが誘導され、移植後 6 - 14 カ月後に免疫抑制剤を中止することに成功している。このプロトコールの利点としてはすべての治療が腎移植後に行われるので、献腎移植にも応用できる点があげられる。

彼らはさらに 10 症例の HLA 不適合腎移植に対しても CD 3⁺細胞の投与量を上げて、このプロトコールを試みている。このうち 5 例においては 2 カ月以上の持続的なキメラが誘導されている。

しかしながらこれらの症例では混合キメラが免疫抑制剤の中止後に消失し、移植腎にも拒絶反応がみられたので免疫抑制剤が再開されている。

3. ノースウェスタン大学 (NWU)

近年まで HLA 不適合ドナーからの骨髄移植は GVHD の危険性が高すぎるため、たとえ血液悪性腫瘍に対してでも忌避されてきた。しかし、近年ジョンスホプキンス大学のグループは CP を骨髄移植後 3 - 4 日目に投与して骨髄移植後に宿主に対して増殖したドナー T 細胞を一気に除去するというプロトコルを開発して、HLA 不適合間でも GVHD なしで安全に骨髄移植ができる道を開いた¹¹⁾。

NWU では、このプロトコルをもとに、自ら開発した Facilitating cells (FC) を加えることにより、レシピエントの血球系を完全にドナーのものに入れ替えるという“完全キメラ”で HLA 不適合腎移植の免疫寛容の誘導が可能であることを

報告した (図 3 c)。

FC とは形質細胞様樹状細胞が主な成分であり、免疫寛容に重要な CD 4⁺CD25⁺FoxP 3⁺ 抗原特異的制御性 T 細胞や IL-10 を産生する T regulatory cell type 1 (Tr 1) 細胞を誘導すると言われており、マウスの骨髄移植において FC はアロ骨髄の生着を促すと報告されている。

NWU では現在までこのプロトコルを使用し 31 症例の成績が報告しており、23 症例で持続的なキメラ (20 例が完全、3 例が混合キメラ) を認め、22 症例で免疫抑制剤の中止に成功している (観察期間 20 - 96 カ月)。しかし、GVHD に関しては頻度は抑えられたとはいえ、実際に 2 症例で GVHD が発症し、そのうち 1 症例は死亡している。このアプローチの利点としては移植後再発の可能性が高い疾患にも応用できる点である。しかしながら、まだ観察期間も短いため、今後さらに長期的な観察が必要である¹²⁾。

参考文献

- 1) Owen RD. Immunogenetic Consequences of Vascular Anastomoses between Bovine Twins. *Science*. 102: 400-401.1945
- 2) Sharabi Y Sachs DH. Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen. *J Exp Med*. 169: 493-502.1989
- 3) Kawai T, Sogawa H, Boskovic S, et al. CD154 blockade for induction of mixed chimerism and prolonged renal allograft survival in nonhuman primates. *Am J Transplant*. 4: 1391-1398.2004
- 4) Yamada Y, Ochiai T, Boskovic S, et al. Use of CTLA4Ig for induction of mixed chimerism and renal allograft tolerance in nonhuman primates. *Am J Transplant*. 14: 2704-2712.2014
- 5) Hotta K, Oura T, Dehnadi A, et al. Long-term Nonhuman Primate Renal Allograft Survival Without Ongoing Immunosuppression in Recipients of Delayed Donor Bone Marrow Transplantation. *Transplantation*. 102: e128-e136.2018
- 6) Kawai T, Sachs DH, Sykes M, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med*. 368: 1850-1852.2013
- 7) Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, et al. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant*. 14: 1599-1611.2014
- 8) Madariaga ML, Spencer PJ, Shanmugarajah K, et al. Effect of tolerance versus chronic immunosuppression protocols on the quality of life of kidney transplant recipients. *JCI Insight*. 1.2016
- 9) Strober S, Benike C, Krishnaswamy S, et al. Clinical transplantation tolerance twelve years after prospective withdrawal of immunosuppressive drugs: studies of chimerism and anti-donor reactivity. *Transplantation*. 69: 1549-1554.2000

- 10) Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, et al. Chimerism, graft survival, and withdrawal of immunosuppressive drugs in HLA matched and mismatched patients after living donor kidney and hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant*. 15: 695-704.2015
- 11) Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 120: 4285-4291.2012
- 12) Leventhal JR Ildstad ST. Tolerance induction in HLA disparate living donor kidney transplantation by facilitating cell-enriched donor stem cell Infusion: The importance of durable chimerism. *Hum Immunol*. 79: 272-276.2018