

## 骨髄移植と腎移植

足立 靖 池原 進

### はじめに

腎移植は異なった個体間で行われるため、一卵性双生児間などでなければ移植腎はレシピエントの免疫系から非自己とみなされ、攻撃を受け拒絶反応が生じる。この現象を軽減し、移植腎の長期生着を図るため免疫抑制薬の投与が行われるが、完全に拒絶反応を抑制するには至っておらず、免疫抑制作用は非特異的であり、長期に投与されるためその副作用も問題となっている。

同一個体内では、自己免疫疾患の状態を除いて、免疫系が自己の臓器を攻撃することはない。これは、免疫系を担う造血系とさまざまな臓器の MHC などの抗原が一致し、免疫学的寛容が成立しているからである。よって、骨髄移植 (bone marrow transplantation : BMT) により、レシピエントの造血系を完全にドナーに置き換え、同一のドナーから臓器移植も行った場合には、ドナーに置き換わった造血系は、レシピエントの体内においても移植された臓器に対して免疫学的に寛容であり、拒絶反応が生じることはない。われわれは、主にマウスやラットを用いて実験的に、同一個体あるいは syngeneic (同系) の個体から BMT と臓器移植を組み合わせると同種移植を行い良好な結果を得ている。近年、ヒトにおいても同様の試みがなされており、腎移植にも応用されようとしている。

### 骨髄細胞の静脈内投与による免疫寛容の誘導

1970 年前後に、Guttman らは、(Lewis x Brown Norway) F1 ラットから Lewis ラットへの腎移植の系 (拒絶は起こすが GVHD は生じない系) において、事前にドナーの骨髄細胞をレシピエントに静注あるいは腹腔内投与を行うことに

よって、移植腎の生着が改善されると報告した<sup>1-3)</sup>。ヒトにおいては移植腎が長期生着した症例では、ドナーの造血細胞がレシピエントの体内で生存し、microchimerism 状態である症例がみられることが報告された<sup>4,5)</sup>。したがって、腎移植を行っただけでも造血系が chimerism になる可能性が示され、造血系が chimerism になった場合に免疫寛容が誘導されやすく、その結果、移植腎の長期生着に結びつくと考えられた。それゆえ、造血系の chimerism 状態を促進するために、骨髄細胞を腎移植の前後に投与することが行われ、結果として、ヒトにおいても生着率の改善が認められたと報告された<sup>6)</sup>。ところが、骨髄細胞の投与や microchimerism と生着との関係を疑問視する報告もみられ<sup>7)</sup>、造血系の microchimerism を誘導することは腎移植を含む臓器移植において有効とは考えられるが、確実に長期の免疫寛容を誘導できるかどうかは疑問である。

われわれは、動物実験において、C3H マウスの骨髄と MHC が異なる C57BL/6 マウス (B6 マウス) の骨髄を種々の割合で混ぜ、B6 マウスに移植し、その後の経過を観察した<sup>8)</sup>。造血系において最初は mixed chimerism が成立していても徐々に B6 マウスの造血系細胞が優勢となり、最終的には C3H マウスの造血系細胞が検出されなくなり、この場合に C3H 由来の臓器を移植しても拒絶されるということ報告した<sup>8)</sup>。また、BMT と臓器移植を同時に行い造血系の mixed chimerism を誘導した実験において、造血系は最初数カ月は mixed chimerism の状態であり、その間移植臓器は生着していたが、その後徐々にドナーの造血系細胞が減少し、ドナーの造血系細胞が末梢血中に検出されなくなると、移植臓器も拒絶されたという現象が観察された<sup>9)</sup>。それゆえ、骨髄細胞の注入を含む mixed chimerism の成立による免疫寛容の誘導は、有効性は認められるものの、年余にわたる免疫寛容を確実に誘導可能とは言えず、更なる検討が必要と考えられる。

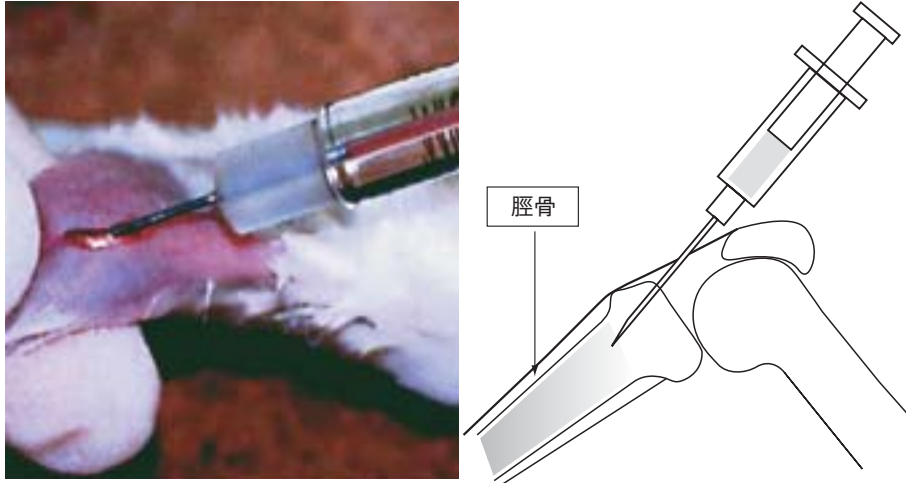


図 マウスにおける IBM-BMT  
レシピエントの脛骨の骨髄に直接ドナー骨髄細胞を注入する。

### BMT と臓器移植の組み合わせ

われわれは、20年以上も前に同種 BMT と臓器移植を行うことにより移植臓器に対する免疫学的寛容が誘導でき、かつ免疫抑制薬を使用することなく長期の臓器の生着が可能であることを、MHC の異なるマウスにおける脾移植、肝移植の系において報告した<sup>10,11)</sup>。

ヒトに関しては、多発性骨髄腫による腎不全を発症した症例に BMT と腎移植を行った症例の報告がみられる<sup>12,13)</sup>。Bühler ら<sup>12)</sup>は 2 症例を報告し、免疫抑制薬の投与を中止しても腎機能は数年以上にわたり正常に保たれたと報告している。Fudaba ら<sup>13)</sup>の 6 症例の報告では、多発性骨髄腫に BMT と腎移植を同時に行い、腎臓の生着に関しては良好な結果が得られたが、末梢血の chimerism と mixed leukocyte reaction (MLR) におけるドナーの細胞に対する反応が必ずしも一致しないという状態がみられた。すなわち、末梢血において mixed chimerism の状態にもかかわらず、その末梢血 T 細胞はドナーの白血球に対し反応を示す症例がみられた。現在、BMT や末梢血幹細胞移植 (PBSCT) の後の mixed chimerism の状態は必ずしも免疫学的寛容を意味するものではなく、GVHD の発症がみられたとの報告もあり、必ずしも mixed chimerism が拒絶反応を抑制できるとは限らないと考えられる。Tanaka ら<sup>14)</sup>は、52 歳男性のリンパ腫の患者あるいは 22 歳女性の白血病患者に骨髄非破壊的な前処置の後、末梢血幹細胞移植、あるいは骨髄破壊的な前処置の後 BMT を行った。その後、腎機能不全が生じたため、末梢血幹細胞あるいは骨髄と同一の提供者から腎移植を行い、免疫抑制薬の早期中止が可能となり、そ

の状態でも腎機能は正常に保たれていたと報告している<sup>14)</sup>。この場合は、造血系悪性腫瘍に対して BMT を行っているため、腎移植時に骨髄細胞の大部分はドナー骨髄細胞に置き換わっていたと考えられ、それが移植腎の生着に関与した可能性が考えられる。

最近、マサチューセッツ総合病院の Kawai ら<sup>15)</sup>は、ヒトにおいて骨髄非破壊的な前処置を行った後に、HLA single haplotype mismatch のドナーから BMT と生体腎移植を行い、5 例中 4 例において 2~5.3 年の生着がみられ (1 例は拒絶)、免疫抑制薬も中止できたと報告している<sup>15)</sup>。これらの症例では、移植後 7 日目には全例末梢血中にドナー由来の血液系細胞が検出できたが、14 日目には 1 例を除いて検出できなかった。この結果から、一時的な mixed chimerism の状態でも免疫寛容が誘導可能である可能性が示唆されたが、まだ症例数が少なく、また 1 例には急性拒絶がみられたため、その効果に関してはさらに症例を増やし長期に検討する必要があると考えられる。

### 今後の展望

骨髄細胞を用い免疫学的寛容を誘導し臓器移植を行う方法は有効ではあるが、microchimerism の誘導では、確実に長期の免疫寛容を誘導可能かどうかは疑問である。完全に造血細胞をドナー側に置き換えれば、寛容は誘導可能であるが、感染、GVHD、TMA など BMT そのものの合併症もあり、それほど容易に行える手法ではない。microchimerism の状態でもより確実に免疫学的寛容の誘導可能な方法や、より容易に BMT を含む造血幹細胞移植が行えるような方

法の開発が期待される。

最後に、われわれが最近開発した、より造血幹細胞移植を容易にするための、骨髓内骨髓移植法を紹介する。通常のBMTはドナーの骨髓細胞をレシピエントの静脈内に投与することによって行われるが、かなりのドナー骨髓細胞がさまざまな臓器に捕足されるためレシピエントの骨髓に達しないことが報告されている。そこで、われわれはドナー骨髓細胞をレシピエントの骨髓内に直接投与する方法を見出した(骨髓内骨髓移植, intra-bone marrow-bone marrow transplantation: IBM-BMT)<sup>16)</sup>(図)。このIBM-BMTでは、通常のBMTよりも免疫寛容を誘導しやすいため、前処置を軽減でき、GVHDの発症もより軽減できることが明らかとなった<sup>16)</sup>。実験的な同種移植において、IBM-BMTと臓器移植の組み合わせも試みているが、通常のBMTよりも免疫寛容を誘導しやすく、より容易に臓器移植を行うことが可能である<sup>17~20)</sup>。今後、腎移植に関してもIBM-BMTの効果を検討するとともに、より大型の動物を用いて研究を行う予定である。

## 文 献

- Ockner SA, Guttman RD, Lindquist RR. Renal transplantation in the inbred rat. 13. Modification of rejection by active immunization with bone marrow cells. *Transplantation* 1970 ; 9 : 30-38.
- Ockner SA, Guttman RD, Lindquist RR. Renal transplantation in the inbred rat. XIV. Mechanism of the modified rejection produced by bone marrow cell pretreatment. *Transplantation* 1970 ; 9 : 39-48.
- Guttman RD, Lindquist RR, Kawabe K, et al. Renal transplantation in the inbred rat. XVII. Further observations on the induction of enhancement by active immunization. *Transplantation* 1972 ; 13 : 15-17.
- Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, et al. Chimerism and donor-specific nonreactivity 27 to 29 years after kidney allotransplantation. *Transplantation* 1993 ; 55 : 1272-1277.
- Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, et al. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet* 1992 ; 339 : 1579-1582.
- Ciancio G, Miller J, Garcia-Morales RO, et al. Six-year clinical effect of donor bone marrow infusions in renal transplant patients. *Transplantation* 2001 ; 71 : 827-835.
- Sivasai KS, Alevy YG, Duffy BF, et al. Peripheral blood microchimerism in human liver and renal transplant recipients ; rejection despite donor-specific chimerism. *Transplantation* 1997 ; 64 : 427-432.
- Hayashi H, Toki J, Zhexiong L, et al. Long-term (>1 year) analyses of chimerism and tolerance in mixed allogeneic chimeric mice using normal mouse combinations. *Stem Cells* 2000 ; 18 : 273-280.
- Ikebukuro K, Adachi Y, Yamada Y, et al. Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus by transplantation of islet cells plus bone marrow cells via portal vein in rats. *Transplantation* 2002 ; 73 : 512-518.
- Iwai H, Yasumizu R, Sugiura K, et al. Successful pancreatic allografts in combination with bone marrow transplantation in mice. *Immunology* 1987 ; 62 : 457-462.
- Nakamura T, Good RA, Yasumizu R, et al. Successful liver allografts in mice by combination with allogeneic bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 4529-4532.
- Bühler LH, Spitzer TR, Sykes M, et al. Induction of kidney allograft tolerance after transplant lymphohematopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease. *Transplantation* 2002 ; 74 : 1405-1409.
- Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, et al. Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation : *in vivo* and *in vitro* analyses. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 2121-2133.
- Tanaka T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Renal transplantation after myeloablative and non-myeloablative hematopoietic cell transplantation from the same donor. *Intern J Urology* 2007 ; 14 : 1044-1045.
- Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 353-361.
- Kushida T, Inaba M, Takeuchi K, et al. Treatment of intractable autoimmune diseases in MRL/lpr mice using a new strategy for allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000 ; 95 : 1862-1868.
- Okazaki S, Hisha H, Mizokami T, et al. Successful acceptance of adult liver allografts by intra-bone marrow-bone marrow transplantation. *Stem Cells Dev* 2008 Jun 6. [Epub ahead of print]
- Guo K, Inaba M, Li M, et al. Long-term donor-specific tolerance in rat cardiac allografts by intrabone marrow injection of donor bone marrow cells. *Transplantation* 2008 ; 85 : 93-101.
- Kaneda H, Adachi Y, Saito Y, et al. Long-term observation after simultaneous lung and intra-bone marrow-bone marrow transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005 ; 24 : 1415-1423.
- Taira M, Inaba M, Takada K, et al. Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats by transplantation of islet cells from two major histocompatibility complex disparate rats in combination with intra bone marrow injection of allogeneic bone marrow cells. *Transplantation* 2005 ; 79 : 680-687.