

Pretransplant Screening for Prevention of Hyperacute Graft Loss in Pig-to-primate Kidney Xenotransplantation

久留, 裕

<https://hdl.handle.net/2324/7329417>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 久留 裕

論文名： Pretransplant screening for prevention of hyperacute graft loss in pig-to-primate kidney xenotransplantation

(ブタ-霊長類間異種腎臓移植における移植前自然抗体スクリーニング)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景：ブタの臓器を用いた異種臓器移植の臨床応用が実現に近付いている。ドナーが最適な候補として研究されてきたが、ブタ-霊長類間には多くの自然抗体が存在することが大きな免疫学的障害となってきた。最大の異種抗原である α -Galやその他2つの主要な異種糖鎖抗原(SDa, Neu5Gc)をノックアウトしたドナーブタを作成する事で、自然抗体による超急性拒絶反応はある程度の制御が可能となった。しかしながら、これら主要な糖鎖抗原以外にも異種抗原抗体反応は存在し、依然超急性/急性異種抗体関連拒絶反応(HAR/AHXR; hyperacute rejection/acute humoral xenograft rejection)を起こす要因となり得るため、それを評価する方法を確立する必要がある。特に今後ヒトを対象とした異種移植臨床試験の開始にあたっては、患者選択においてHAR/AHXRを回避するための移植前自然抗体スクリーニングが必須である。

方法：計34例のブタ・ヒヒ間異種腎臓移植実験の症例について後方視的に解析を行った。ドナーブタは最大の異種糖鎖抗原である α -Galのノックアウトブタ(GalTK0、グループ1)、GalTK0にヒト補体制御蛋白(hCRP; human complement regulatory protein)遺伝子が導入されたもの(GalTK0+hCRP、グループ2)およびGalTK0に加えてその他2つの主要な異種糖鎖抗原をノックアウトしたTriple-KO(グループ3)を用いた。それぞれの症例における移植前自然抗体スクリーニングの結果と、移植後7日以内の急性期拒絶反応(HAR/AHXR)との関連性を検討した。自然抗体スクリーニングには補体依存性細胞障害試験(CDC; complement-dependent cytotoxicity assay)およびフローサイトメトリーによる抗体結合試験(IgM/IgG)を用いた。CDCでは細胞死の割合(%)を評価し、IgM/IgG抗体の結合能はサンプルMFIのポジティブコントロールMFIに対する比を計算した指数(Ab index)で評価した。

結果：グループ1で11例中5例、グループ2で17例中6例、グループ3で6例中1例が移植後急性期にグラフト喪失した。グループ1、2(GalTK0ベースのドナーからの移植)の結果についての解析で、HAR/AHXRを呈した症例ではCDCが優位に高値であった。ROC解析の結果からはCDC <19.83%が自然抗体による急性期拒絶反応を回避する最適な閾値である事が示唆された。IgMの抗体価に関しては拒絶の有無で有意な群間差は認めなかったが、対照的にIgGはどの群においても急性期の拒絶反応が生じた症例で有意に高値であった。ROC解析ではいずれも①GalTK0ドナーからの移植ではIgG index-1 <19.7が、②GalTK0+hCRPドナーからの移植ではIgG index-2 <248.3が最適な閾値である事が示された。得られた閾値を参考にそれぞれのドナー遺伝子改変タイプに基づいた安全なレシピエント選択のためのスクリーニング基準(フローチャート)を作成した。

結語：ブタ-ヒヒ間異種腎臓移植において、CDCおよび抗ドナーブタIgG自然抗体価が移植後急性期グラフト予後の主な予測因子になる可能性が示唆された。解析から得られた閾値を参考に安全なレシピエント選定における移植前スクリーニング法を作成した。今後ヒトを対象とした臨床試験の開始にあたり、同様の戦略でレシピエントをスクリーニングする事が有用である可能性がある。