

—グラビアー—

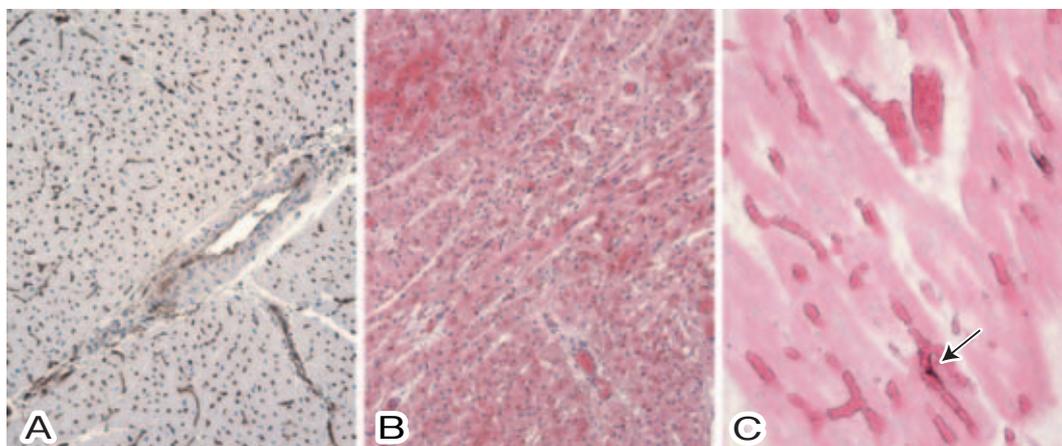
**超急性拒絶反応：ブタ臓器を用いたヒヒへの異種移植**清水 章<sup>1,2,3</sup> 福田 悠<sup>1</sup> David H Sachs<sup>2</sup> Kazuhiko Yamada<sup>2</sup> Robert B Colvin<sup>3</sup><sup>1</sup>日本医科大学病理学第一教室<sup>2</sup>Transplantation Biology Research Center, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, USA<sup>3</sup>Department of Pathology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, USA**Hyperacute Rejection: Xenotransplantation  
from MGH Miniature Swine to Baboon**Akira Shimizu<sup>1,2,3</sup>, Yuh Fukuda<sup>1</sup>, David H Sachs<sup>2</sup>, Kazuhiko Yamada<sup>2</sup> and Robert B Colvin<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Pathology, Nippon Medical School<sup>2</sup>Transplantation Biology Research Center, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, USA<sup>3</sup>Department of Pathology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, USA

図 1

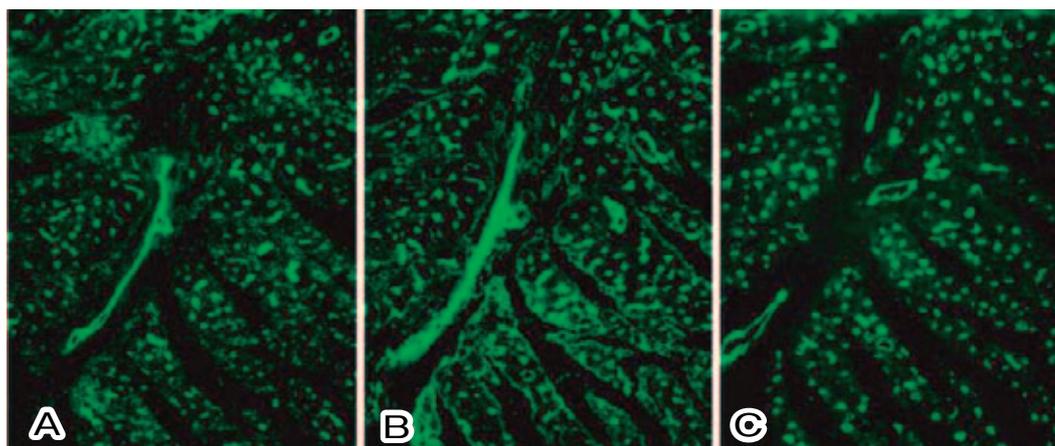


図 2

連絡先：清水 章 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学病理学第一教室

E-mail: ashimizu@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

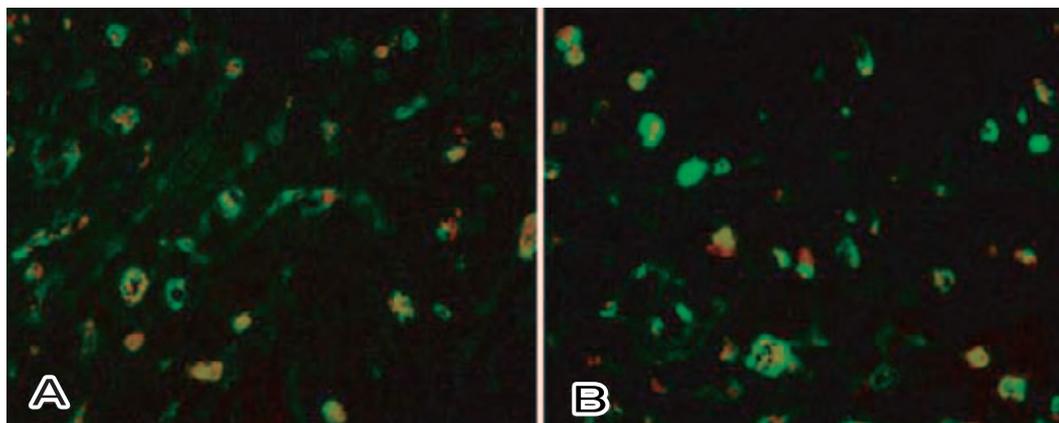


図 3

**解説** 近年の同種移植の成功にともない、移植医療が末期臓器不全の治療として受け入れられている。しかし、慢性的な移植臓器不足の状況であり、移植を待ち望みながらお亡くなりになる患者が後を絶たない。この移植臓器不足を解決する最も現実的な方法として異種移植がある。臨床応用を考えた場合、ヒトのドナーとして、解剖学的にヒトに近く、臓器の大きさが小児から大人までカバーが可能で、生産性が高く、遺伝子改変が容易で、ウイルス感染の危険が少なく、また倫理的にも問題が少ないブタが最も適していると考えられている。しかし、ブタの臓器をヒトに移植した場合、ブタ細胞表面に発現している自然抗原 (galactose- $\alpha$ (1,3)-galactose) に、ヒト血流中の自然抗体が反応し、超急性拒絶反応により、移植臓器は廃絶されてしまう。図は、ブタの心臓を、ヒトへの臨床応用を想定し、霊長類であるヒトに移植した際にみられた超急性拒絶反応の病理所見である。現在では、ブタの自然抗原をノックアウトしたブタが開発されたことにより、ヒトの自然抗体の除去や補体の活性化の抑制をすることなく超急性拒絶反応は制御されるようになった。この自然抗原ノックアウトブタを用い、異種移植の臨床応用へ向けて、積極的に研究が進められている。

**図 1** (A) Griffonia (Bandeiraea) simplicifolia Isolectin B4 (GS-IB4; Vector, Burlingame, CA) は自然抗原 (galactose- $\alpha$ (1,3)-galactose) を認識することが可能である。通常のブタ心臓では、図の茶色の陽性像に示されるように全ての血管内皮細胞に自然抗原が発現している。このブタ心臓をヒトに移植した場合、ヒトの循環血流中に存在している自然抗体による超急性拒絶反応により、数時間以内に心臓の拍動が停止する。超急性拒絶反応により拍動停止後の移植心臓の HE 染色像 (B) では血行停止による高度うっ血と間質への出血が認められる。(C) Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP-biotin nick end-labeling (TUNEL) 法は細胞死に陥った細胞を組織切片上で同定することが可能である。超急性拒絶反応では、細胞死に陥った血管内皮細胞 (↓) が確認される。

**図 2** ヒトに異種移植されたブタ心臓の血管系には、移植直後より広範囲に免疫グロブリンと補体が沈着している。ブタ心臓の血管内皮細胞の表面に発現している自然抗原に対して、ヒトの血中にある自然抗体が反応し、補体が活性化されていることが確認される。図は移植後 1 時間目の血管系へ強く沈着している IgM (A)、C3 (B)、C5b-9 (C) である。

**図 3** 超急性拒絶反応における免疫グロブリンや補体の沈着と血小板の凝集との関連を検討した。CD41 に対する免疫染色を行いヒトの血小板を Texas Red を用い赤く染色し、IgM (A) もしくは C4 (B) を FITC を用いて緑に染色し、二重染色を行い共焦点レーザー顕微鏡で観察した。心臓の毛細血管には IgM と C4 が強く沈着しており、それらの毛細血管腔内には血小板の凝集がみられている。超急性拒絶反応の形態学的な特徴は、毛細血管内皮細胞への抗体と補体の沈着、内皮細胞死とともに、血小板の凝集による血小板血栓と血行停止による高度うっ血、そして毛細血管の破壊による間質への出血である。