

## 第10回 移植免疫

### <輸血と血液型>

**血液型(blood group)**とは主に赤血球に発現される抗原で、ABO型、Rh型などの分類がある。

- ・**輸血(blood transfusion)**…重度の貧血など血液成分の減少に対して、他人の血液成分を補充する治療法。赤血球は同じ型どうしで合わせる必要があり、まず体外で**供与者(donor)**の赤血球と**受容者(recipient)**の血清とを少量ずつ混和し、凝集反応が生じないことを確認した上で輸血を行うが、これを**交差試験(クロスマッチ)**とよぶ。
- ・**ABO型**…A・B・O・AB型の区別 (**表現型**) は、優性のA型・B型遺伝子と劣性のO型 (H型) 遺伝子の組み合わせ (**遺伝型**) で下表ようになる。また、ABO型抗原 (**凝集原**) とそれに対する抗体 (抗A抗体、抗B抗体：**凝集素**) が、**抗原抗体反応を起こさない組み合わせ**で各個体内に**自然抗体(IgM)**として存在する。

**血液型不適合輸血**で、これらの血液型抗原と抗体が反応すると、赤血球が凝集し溶血して種々の障害を引き起こす。なおAB型は、凝集素をもたないためA・B・O型いずれの供与者からも輸血を受けられる。一方、O型の赤血球は凝集原をもたないため、どの型の受容者にも輸血することができる。

血液型(表現型)	遺伝型	赤血球抗原(凝集原)	血清中抗体(凝集素)	日本人における頻度
A	AA or AO	A	抗B抗体	約4割
B	BB or BO	B	抗A抗体	約2割
AB	AB	A+B	—	約1割
O	OO	—	抗A抗体+抗B抗体	約3割

- ・**Rh型(D型)**…日本人ではD抗原をもたないRh<sup>-</sup>は0.4~0.5% (200~250人に1人) と少ない。Rh<sup>-</sup>の人がRh<sup>+</sup>の輸血を受けると、初回輸血時は通常問題ないが抗D抗体が産生され、再度Rh<sup>+</sup>の輸血を受けると抗原抗体反応を起こして凝集・溶血する。よって、Rh<sup>-</sup>の人には必ずRh<sup>-</sup>の赤血球を輸血する。また、Rh<sup>-</sup>の母がRh<sup>+</sup>の父との間にRh<sup>+</sup>の子を妊娠し、胎児のRh<sup>+</sup>赤血球が母体に移行すると、母体で抗D抗体が産生される。抗D抗体(IgG)は胎盤から胎児に移行し、赤血球に結合し溶血など障害を起こす。さらに2度目以降の妊娠では、Rh<sup>+</sup>の胎児を流産したり、溶血による高ビリルビン血症で脳障害が発生することもある。そこでRh不適合予防として、母親に第1子出産直後に抗D抗体を投与してRh<sup>+</sup>赤血球を破壊し、免疫系の感作を防ぐ処置が行われる。

### <移植と拒絶反応>

- ・**組織適合抗原(histocompatibility antigen)**…臓器や組織の移植を行う際、**移植片(graft)**が宿主に**生着(take)**するか**拒絶(reject)**されるかを決定する抗原で、**移植抗原(transplantation antigen)**ともいう。**主要組織適合抗原(MHC抗原)**は、ヒトでは**ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen:HLA)**ともよばれ、**赤血球・血小板以外の有核細胞の表面に発現**され、移植抗原として強い作用をもつ。HLAの遺伝子は6番染色体に存在し、クラスIにはHLA-A、-B、-C、クラスIIにはHLA-DP、-DQ、-DRが属し、この6つの遺伝子はそれぞれ数十の遺伝子から選択されるため、HLA全体としては数千の組み合わせが生じ、極めて多型性(polymorphism)に富む。これがHLAの多様な個人差を生み出し、移植時の組織不適合の原因になる。MHC(HLA)が一致しているにもかかわらず拒絶反応が生じる場合、副主要組織適合抗原(minor histocompatibility antigen)ともよばれるMHC以外の弱い作用の移植抗原が存在することがある。
- ・**移植の法則**…供与者と受容者でMHC抗原が一致すると移植片は生着し(**適合**)、それ以外は拒絶される(**不適合**)。移植の種類別にみた適合・不適合は以下のようになる。
  - ・自家移植(autograft)…自己の身体のある部位から他の部位への移植。拒絶されない。
  - ・同系移植(isograft)…一卵性双生児や近交系動物など遺伝的に同一の場合の移植。自己と同一であるため拒絶されない。
  - ・同種移植(allograft)…同一種に属するが、組織適合抗原に遺伝的に差異のある個体間での移植。非自己として拒絶される。
  - ・異種移植(xenograft)…異なる種間(例:サル→ヒト)での移植。非自己として拒絶される。

- ・**組織適合試験(histocompatibility test)**…ヒトで移植手術を行う前に、移植片が受容者に適合するか否かを判定するために、まず**組織型判定(HLA typing)**を行う。供与者の HLA-A、-B、-DR の 3 抗原が受容者と一致する場合は HLA が適合 (histocompatible) とし、この 3 抗原のうち 1 つの抗原が異なる場合は一抗原不適合 (one locus mismatch) とよぶが、この場合でも HLA が適合する供与者は少ないため供与者の候補となる。また、他の未同定の組織適合抗原が存在する可能性もあるため、供与者・受容者双方の単核球 (リンパ球・単球) を試験管内で混合培養してリンパ球の増殖が起こるかどうかもみる**混合リンパ球培養(mixed lymphocyte culture: MLC) 反応**なども検査される。
- ・**臓器移植(organ transplantation)**…機能不全に陥りつつある臓器を、健康な臓器と置き換えて機能回復をはかる治療法。移植成功のためには、受容者と組織適合性のある供与者を選択し、拒絶反応を防止するために免疫抑制を行う必要がある。免疫抑制療法としては、副腎皮質ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制剤、放射線照射など非特異的な免疫抑制が行われるが、これらによって全身的に免疫能が低下するため日和見感染症や発癌などが問題となっており、拒絶反応のみを特異的に抑制する方法の開発が望まれている。
- ・**宿主対移植片反応(host-versus-graft (HVG) reaction)**…移植された臓器の移植抗原を受容者の免疫系が非自己と認識し拒絶する反応で、**移植片拒絶反応**ともいう。臓器・組織の移植に対する拒絶では、T 細胞を中心とした細胞性免疫 (IV型アレルギー反応) が主体をなすが、リンパ球のような遊離の細胞に対しては、血清抗体や補体の関与が大きくなる (赤血球の輸血の場合も、抗体・補体が溶血に関与する)。
- ・**同種抗原の認識**…T 細胞が抗原を認識するには MHC が不可欠であるが、移植抗原は 2 通りの様式で認識される。まず他人の移植片は自己とは異なる MHC クラス I 抗原を発現しているため、これを非自己として受容者の CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞が直接認識すると移植片の拒絶反応が始まる (移植免疫のみにみられる)。一方、移植片が活性化されると供与者の MHC に存在していたペプチドが受容者の抗原提示細胞の MHC クラス II 抗原に挟み込まれて提示され、それを CD4 陽性ヘルパー T 細胞が認識する (外来性抗原の場合と同様の免疫応答)。
- ・**拒絶反応の機序**…無感作のヘルパー T 細胞 (ナイーブ Th 細胞=Th0 細胞) が抗原提示細胞により移植抗原を提示されると、Th1 細胞か Th2 細胞に分化する。抗原提示細胞から IL-12 が産生されると、Th1 細胞へと分化して IFN- $\gamma$ 、IL-2 を産生し、マクロファージを活性化して移植組織の MHC 発現を増強し、細胞傷害性 T 細胞の増殖と傷害活性も増強する。一方、IL-4 が産生されると Th2 細胞に分化し、これが IL-4、IL-10 を産生して B 細胞を活性化し抗体産生を誘導する。急性細胞性拒絶期 (術後 7~14 日) の移植組織中では IL-2、IFN- $\gamma$  が産生されて Th1 優位の免疫応答が成立する。一方、Th1 細胞による拒絶反応を Th2 細胞が抑制することにより免疫寛容 (生着) が誘導・維持されることが解明されつつあり、サイトカインの役割が再認識されている。
- ・**骨髄移植(bone marrow transplantation: BMT)**…白血病などの悪性腫瘍や再生不良性貧血、先天性免疫不全症などの造血器系・免疫系の疾患の治療法として行われる**造血幹細胞の移植**で、幹細胞が分裂・増殖して宿主造血系を再構築する。HVG 反応を避けるため、あらかじめ強力な化学療法と放射線照射により、宿主のリンパ球を枯渇させた上で、HLA 適合の供与者から骨髄液を採取して、受容者に点滴注入する。
- ・**移植片対宿主反応(graft-versus-host (GVH) reaction)**…リンパ球を含む組織を同種移植すると、受容者に移入された供与者由来の T 細胞が、受容者の移植抗原を非自己と認識して攻撃し、種々の障害を引き起こす。特に骨髄移植や輸血で問題となるが、輸血では事前に放射線照射でリンパ球を処理して使用する。移植抗原の異なった組み合わせがごく一部の場合、移入された T 細胞は GVH を起こさず生着し、ほぼ正常の免疫能を獲得すると同時に、受容者の移植抗原に対し免疫寛容を示すようになる。しかし一旦 GVH 反応が生じると予後不良となり (GVH 病 GVH disease: GVHD)、長期間にわたる免疫抑制が必要になる。

### <妊娠と免疫>

胎児は、母親由来の遺伝子のみならず父親由来の遺伝子ももつため、母親にとっては非自己 (同種移植片) が体内に存在する状態となり、母体の免疫系による攻撃の対象となる。しかし胎児は拒絶 (流産) されないようになっている。胎盤の胎児由来の栄養胚葉 (トロホブラスト) は、他組織と異なる組織適合抗原 (HLA-G、HLA-E) を発現しており、細胞傷害性 T 細胞の標的とならず、かつ母体側の脱落膜に多数存在する NK 細胞の活性を阻止していることや、胎盤が種々の免疫抑制物質を分泌していることなどが指摘されている。この妊娠時の免疫寛容の機構が解明されれば、同種抗原に対する免疫寛容導入法の開発につながる可能性もある。

このように母体は、胎児という非自己に対して免疫寛容を維持して妊娠を継続するが、Th1 反応を抑制するために Th2 優位のサイトカインバランスとなり、細胞性免疫が抑制されてウイルスや細胞内寄生性細菌などには易感染性になる。