原　　著

腎移植における拒絶反応と血中に存在する抗血管内皮細胞抗体との関連性

新潟大学大学院医歯学総合研究科
機能再建医学講座腎泌尿器病態学分野
（主任：高橋　公太　教授）
中　川　由　紀

The clinical significance of antibody to vasucular endothelial cells after renal transplantation

Yuki NAKAGAWA

Division of Urology,
Department of Regenerative and Transplant medicine.
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Niigata University
(Director: Prof. Kota TAKAHASHI)

Abstract:

Vascular endothelial cells (ECs) are considered to be a primary target for injury in allograft rejection. However, the relationship between serum antibody activity to ECs and rejection episodes has not been extensively examined in renal transplantation. 22 renal transplant recipients were included in this study, serum antibody activity to vascular endothelial cells (AECA) was measured using a cellular enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in which human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), human glomerular endothelial cells (HGEC) and human dermal microvascular endothelial cells (MvE) were preincubated with TNF-α and used as target cells. Serum samples were obtained just

Reprint requests to: Yuki NAKAGAWA
Division of Urology Department of Regenerative and Transplant medicine.
Graduate School of Medical and Dental Sciences Niigata University
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：　〒951-8510　新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座
腎泌尿器病態学分野　　中川由紀

before transplantation and once a week during the immediate 1-3 month posttranspantation period. There was a significant correlation between the presence of AECA against HGEC and rejection episodes ($P<0.05$). Patients with multiepisodes of rejection showed significantly higher frequencies of AECA than patients with monoepisodic rejection ($p<0.0005$). It should be noted that patients suffering from multiepisodes of rejection revealed higher AECA titers before transplantation. These findings imply that the HGEC-ELISA could be used as a prospective, informative test to identify patients with a higher risk of acute rejection in renal transplantation.

Key words: anti-vascular endothelial cell antibody(AECA), human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), human glomerular endothelial cells (HGEC), kidney transplantation, acute rejection

緒　言

臓器移植において，QOL を求められる現在，臓器をただ生着させるのでは充分でなく，いかによりよい状態で長期間生着させるかが重要である．腎移植では移植後拒絶反応を認めなかった症例の1年生着率は89%で，拒絶反応を1回以上認めた症例の1年生着率は69%と低い[1)2)]．そのため移植後いかに早く拒絶反応を診断し，治療するかが大きな課題であり，移植腎の生着率の向上につながる．

レシピエントとドナーとの HLA (human leukocyte antigen) 型の適合性が移植の成功率を左右すると言われ，拒絶反応を引き起こす抗体としてドナーに対する抗 HLA 抗体が主要なものとされてきた[3)-5)]．しかし近年，HLA 抗原でない他の抗原に対する抗血管内皮細胞抗体 (anti-vascular endothelial cell antibody (以下 AECA とする)) の関与が注目されている[6)-12)]．HLA-identical 腎移植患者のうち78%に拒絶反応を認め，これらの患者において，AECA の存在を認めた という報告5)があり，Ferry らは慢性拒絶反応と AECA の発現には相関性があると報告している[13)]．

血管内皮細胞は血管内腔を被覆している細胞であり，血流と接触する重要な位置を占める．このため，移植では血管内皮細胞の障害が組織，臓器の機能発現・維持に大きく関わり，移植臓器機能喪失をもひきおこす．以前は AECA の測定の研究には大血管群の1つであるヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells (以下 HUVEC とする)) が使用されてきた．しかし，近年，微小血管内皮細胞はその細胞表面形質，サイトカイン刺激に対する反応性の点で HUVEC と大きく異なることが判明してきている[14)15)]．未だ腎移植における微小血管内皮細胞に対する AECA と拒絶反応との関連性を検索した報告はない．そこで，今回22人の腎移植症例について，微小血管内皮細胞であるヒト腎糸球体内皮細胞 (human glomerular endothelial cells (以下 HGEC とする))，ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (human dermal microvascular endothelial cells (以下 MvE とする)) を用いて腎移植患者血清中の AECA の発現と拒絶反応の関連性を検討した．

対象患者と実験方法

1．対象患者

対象は1997年4月から1999年3月までに新潟大学で移植手術を受けた22人（男性12人，女性10人）の腎移植患者である．**表1**に示すように，移植後急性拒絶反応 (acute rejection ; AR) を認めた16人の腎移植患者（平均年令30．8歳，11歳から55歳まで，男性10人，女性6人）と移植後急性拒絶反応を認めなかった6人の腎移植患者（平均年令28.5歳，10歳から59歳まで，男性4人，女性2人）の2群に分けて検討した．移植後急性拒絶反応は臨床症状と移植腎生検により診断した．2群間に平均年令，抗核抗体，ABO 適合・不適合，

表1 検索対象患者内訳

		Acute Rejection Episodes (+) (n=16)	Acute Rejection Episodes (−) (n=6)	P[h]
Age (mean, range)		30.81 (11−55)	28.51 (10−59)	NS[i]
Sex	male	10	2	
	Female	6	4	0.028
Transplant type				
	Cadaver	3	0	
	Living	13	6	NS
ABO	compatible	12	5	
	Incompatible	4	1	0.015
ANA[a]	Positive	2	0	
	Negative	12	5	
	Non[g]	2	1	NS
CMV infection				
	Positive[j]	8	2	
	Negative	8	4	NS
Original disease				
	IgA[b]	3	0	
	CGN[c]	3	0	
	MPGN[d]	1	1	
	DM[e]	1	0	
	FGS[f]	0	2	
	Non[g]	8	3	NS

[a] anti-nuclear-antibody. [b] IgA nephropathy. [c] Chronic glomerulonephritis.
[d] Membranoproliferative glomerulonephritis. [e] Diabetic nephropathy.
[f] Focal glomerular sclerosis. [g] Unknown. [h] P value. [i] not significant.
[j] CMV antigen positive in serum

CMV 感染や原因疾患に統計学的な有意差は認めなかった．検体は移植前から経時的に週1回採血し，216 検体について血清抗体価を測定した．

2．免疫抑制療法

移植患者の免疫抑制療法は，基本的にはタクロリムス（Fujisawa Pharmaeutical Co. ltd, Osaka, JAPAN）または，シクロスポリン（Novartis Pharma AG. Basel, Swiss）をベースにメチルプレドニゾロン（Pharumacia & Upjohn CO. Tokyo, JAPAN），代謝拮抗剤；アザチオプリン（Glaxo Wellcome. K. K Darford, UK）（1 mg/kg/day）を追加した3剤併用療法である．薬剤血中濃度をタクロリムスとシクロスポリンはそれぞれ0－1ヶ月15－20 ng/ml, 300ng/ml, 1－3ヶ月10－15 ng/ml, 200－250ng/ml, および3－6ヶ月10ng/ml, 150－200ng/ml に保つように投与した．

急性拒絶反応に対しては，初回時はステロイドパルス療法をまず行い，これに抵抗性の場合は，デオキシスパーガリン（DSG）（Nippon Kayaku CO. LTD. Tokyo, JAPAN）を5 mg/kg 5日間または抗リンパ球グロブリン（WelFide CO. Osaka, JAPAN）を投与した．移植後1週間以内の促進性

急性拒絶時に対してはステロイドパルス療法にDSGかmuromonab－CD3（Jansen-Kyowa. CO. ltd, Tokyo, JAPAN）（以下OKT3とする）を必ず追加した.

3．血管内皮細胞培養

HUVECはヒト臍帯静脈より単離，培養した[16]. 微小血管としてHGECとMvEはCell Systems Corporation（Cell systems, Kirkland, WA）より購入した. これらの細胞はフィブロネクチン500 μg/ml（ITOHAM, Tokyo, JAPAN）でコートした1％ ゼラチンゲル・コート・シャーレ（IWAKI, Tokyo, JAPAN）にて培養した. 培養液はMCDB 151（SIGMA CHEMICAL CO., St Louis, MO）に15% heat-inactivated fetal bovine serum（FBS）(CSL, Victoria, Australia), 3％ NU-SERUM（Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ), 1％ heparin（Sigma), 2％ ECGS（Endothelial Cell Growth Supplement, 研究室で作成), 100 mg/ml streptomycin sulfate（MEIJI SEIKA CO. LTD, Tokyo, JAPAN）と100 U/ml penicillin G potassium（BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD Tokyo, JAPAN）を添加したものを使用した. 細胞継代は0.02% EDTA, 0.25% trypsinを使い，6代目から10代目の細胞を実験に用いた.

4．ELISA法

ELISA法を用いてAECAを測定した. 方法は500 μg/mlフィブロネクチンコートした96穴ゼラチンゲル・コート・マイクロプレート（IWAKI, Tokyo, JAPAN）に細胞培養し，tumor necrosis factor（TNF)-α，10ng/mlを12時間反応させ，1％ paraformaldehyde/0.1M phosphate buffer（PB）で固定，0.5% bovine serum albumin（BSA）/0.1M PBでブロッキング後ELISA法を行った. AECA（total immunoglobulins, IgG and IgM）測定，ELISA法は以下の通りである. 検体（0.5% BSA/0.1M PBで20－40倍に希釈した患者血清）を1時間常温で反応させ3回洗浄後，抗体を1時間常温で反応させ3回洗浄する. OPD Peroxidase Substrate（SIGMA CHEMICAL CO., USA）を加え，ELISA reader（Bio Rad, Tokyo, JAPAN, 490 nm）で吸光度を測定した. 抗体はhorseradish peroxidase-conjugated mouse anti-human Immunoglobulins（Lot #098 DAKO A/S, DENMARK), anti-human IgG（Lot 099 DAKO A/S, DENMARK）あるいはanti-human IgM（Lot #036 DAKO A/S, DENMARK）を5000倍に希釈して使用した. positive controlとして2人のsystemic lupus erythematosus（SLE）の患者血清，negative controlとして健康な8人の成人血清を使用した.

プレート間比較のためのunit計算は，100×(S-A)/(B-A), S; sample OD, A; blank OD，B; positive control ODとした. Cut off値はnegative control mean＋2 SDとした.

5．統計学的処理法

各データ間比較にはMann Whitney U testを行い，危険率（＝p value）は0.05以下を有意とした.

結　　果

1．抗血管内皮細胞抗体価（AECA）の正常レベル

AECAと急性拒絶反応の関連性を3タイプの細胞についてそれぞれ調べた. 8人の健常人のAECAはそれぞれHGEC, MvE，HUVECに対して72.5±10.7, 74.4±8.3そして77.5±7.4 unitsであった.

2．HGEC, MvE, HUVECに対する抗血管内皮細胞抗体（AECA）の発現

移植前におけるAECAと急性拒絶反応について検討した. 微小血管群の1つであるHGECを用いた結果では，急性拒絶反応を認めた群（AR(＋)）は急性拒絶反応を認めなかった群（AR(－)）に比べ有意に高値を示したが(104.6±7.8 vs 74.7±6.1, p=0.009)，大血管群のHUVECでは，両群間に有意差を認めなかった. また，微少血管群の1つであるMvEに対するAECAについても，移植前2群間で有意差を認めなかった（**図1a**）.

移植直後におけるAECAを測定したところ，HGECを用いた結果は，AR(＋)はAR(-)に比べ有意に高値を示したが(93.6±7.8 vs 73.1±6.16,

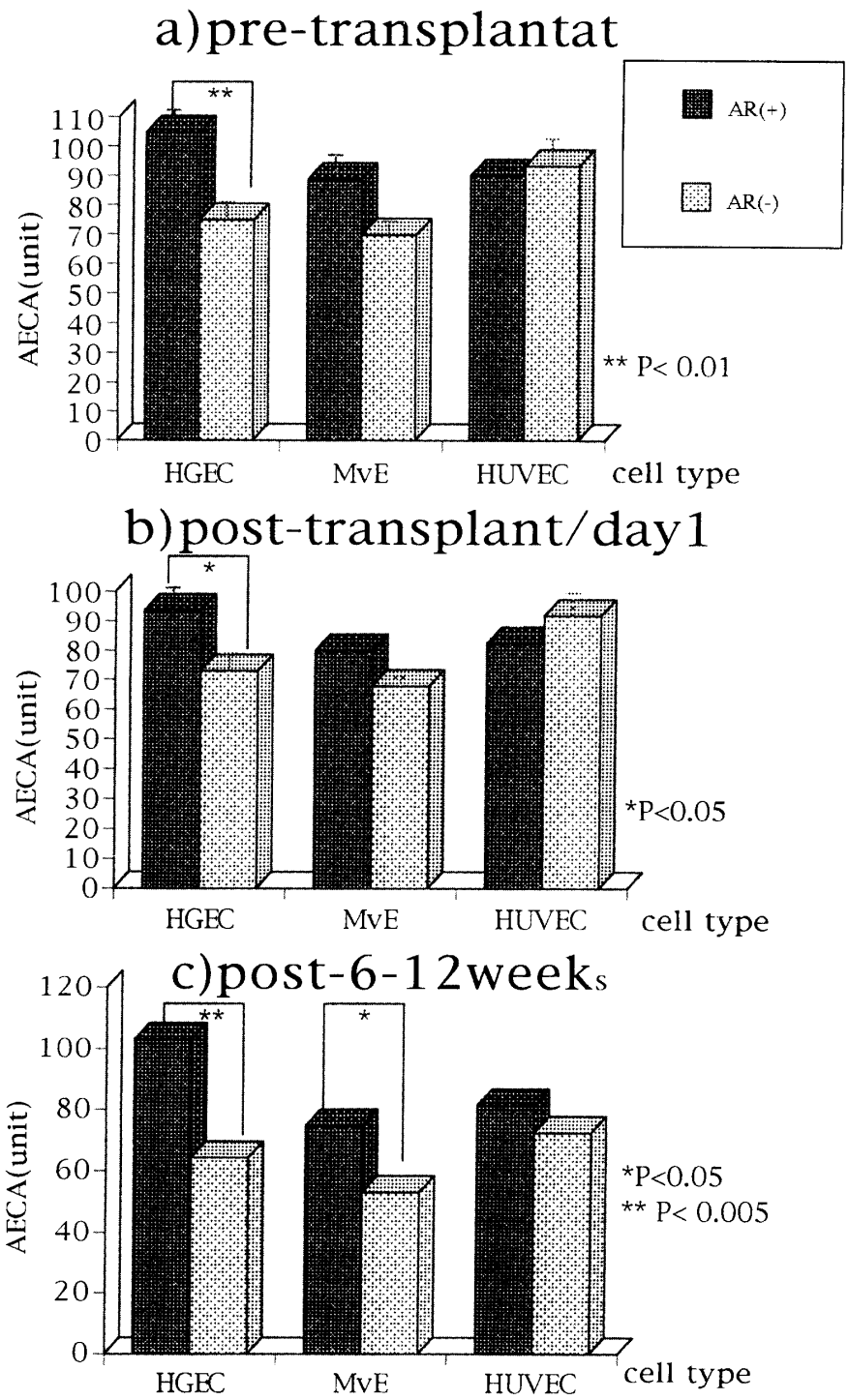

図1　ヒト腎糸球体内皮細胞（HGEC），ヒト皮膚微小血管内皮細胞（MvE）とヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）に対する抗血管内皮細胞抗体価（AECA）

AR（＋）：急性拒絶反応認める群（n=16），AR（－）：急性拒絶反応認めない群（n=6）．データは mean ± 1SD units で示す．

（a）移植直前の AECA（b）移植直後の AECA（c）移植後 6 週～12週の移植腎機能安定期の AECA

表2　HGEC に対する血清中抗体価（IgG，IgM）

Sample number		AECA	
		IgG [a]	IgM [a]
Normal serum	(n= 8)	89.9±4.9	88.6±6.9
Pre-transplantation	(n=11)	115.8±9.7*	77.1±7.5**
Post-transplantation/day1	(n= 9)	110.3±8.8*	66.3±8.1**
Post-transplantation/6-12weeks	(n= 8)	107.9±5.9*	79.9±6.0**

[a] mean±SD (unit). * P<0.05: sample serum IgG-AECA vs. normal serum IgG-AECA
**P= not significant: sample serum IgM-AECA vs. normal serum IgM-AECA

p=0.04)，大血管群の HUVEC では，両群間に有意差を認めなかった．MvE に対する AECA についても，移植前2群間で有意差を認めなかった（**図1b**）．

移植後6～12週の腎機能が安定した時期においても HGEC では AR（＋）で AECA が明らかに高値を示した（103.5±10.5 vs 64.3±6.9 units, p=0.004)）が，HUVEC では両群に有意差を認めなかった．MvE に対する AECA については，AR（＋）は（74.8±4.3 vs 53.0±10.0 units）高値を示した（p=0.04）（**図1c**）．

AR（＋）と AR（－）の AECA の比較で，HGEC に対する抗体価は移植前，移植直後，移植後6～12週の腎機能が安定したすべての時期において，両群間で明らかな有意差を認めた．

3．HGEC に対する IgG，IgM 型抗血管内皮細胞抗体（AECA）の発現

HGEC に対する AECA 陽性（total immunoglobulins）の患者血清についてさらに IgG, IgM クラス別で抗体価を測定した．**表2**に示すように AECA は健常人血清に比べ陽性の患者血清では IgG 抗体が高値を示した（p<0.05）．一方，IgM 抗体では有意差を認めなかった．

4．急性拒絶反応と抗血管内皮細胞抗体価（AECA）との関係

臨床症状や移植腎生検で急性拒絶反応と診断された16症例の特徴を**表3**に示す．そのうち6症例に2回以上の急性拒絶反応を認め，他の10症例は急性拒絶反応は1回のみだった．前者を multiepisode 群，後者を monoepisode 群とし，この2群間で比較した．生検結果は1症例にだけ humoral rejection を認めるが，他は cellular rejection だった．2群間で ABO 適合・不適合や CMV 感染等について差を認めなかった（**表3**）．

急性拒絶反応前後での経時的検討では，multiepisode 群は，monoepisode 群に比べ AECA が有意に高く，急性拒絶反応を繰り返す症例は移植前より AECA が高値を示した（p<0.0005）．multiepisode 群は移植前から，cut off 値は93.9 unit 以上の抗体価陽性を示した（**図2**）．

5．抗血管内皮細胞抗体価（AECA）の経時的変化

図3に典型的な症例の AECA の継時的変化を示す．

急性拒絶反応を認めた症例（#1，#2）は急性拒絶反応を認めなかった症例（#3，#4）に比して AECA は高値を示し，移植前より抗体価陽性で，移植後一時的に低下するが AECA は再度陽性化している（cut off 値は 93.9 unit）．

一方，急性拒絶反応を認めない症例は移植前から AECA は陰性で，移植後も陽性化しなかった．

考　　察

主要組織適合性複合体（major histocompatibility complex; MHC）は免疫系において大きな役割を演じており，ヒトでは HLA 抗原（human leukocyte antigen ; HLA）である．近年，HLA 抗原とは別の抗原系に対する抗体の存在が，移植臓器における拒絶反応を引き起こす原因として注目されている[6)8)17)-19)]．さらに，組織・細胞特異

表3　拒絶反応を認めた症例の特徴

Patient	Rejection type (number)	ABO typing	CMV [a]	Histological diagnosis
1	Multiepisode (2)	incompatible	+	Unknown [b]
2	Multiepisode (5)	compatible	+	Humoral/ Cellular
3	Multiepisode (2)	incompatible	−	Cellular
4	Multiepisode (2)	compatible	−	Cellular
5	Multiepisode (2)	compatible	+	Unknown
6	Multiepisode (2)	compatible	−	Cellular
7	Monoepisode	compatible	+	Unknown
8	Monoepisode	incompatible	+	Cellular
9	Monoepisode	compatible	+	Cellular
10	Monoepisode	compatible	+	Cellular
11	Monoepisode	compatible	−	Unknown
12	Monoepisode	compatible	−	Cellular
13	Monoepisode	incompatible	−	Unknown
14	Monoepisode	compatible	+	Cellular
15	Monoepisode	compatible	−	Cellular
16	Monoepisode	compatible	+	Cellular

CMV [a]; Cytomegalovirus infection after transplantation
Unknown [b]; not examined

的な抗体が移植時の拒絶反応に関与していることが報告されており[4]，腎移植においては，微小血管内皮細胞に対して特異性を有する抗体が注目されている[3)4)6)]．

血管内皮細胞は特異抗体の標的となりうる[12]が，その障害機序は今だはっきりしていない．近年の研究成果から，微小血管内皮細胞と大血管内皮細胞とでは細胞特性が大きく異なることが明らかになってきた[20)−23)]．さらに同一臓器内でも血管径の違いにより性状が異なることも報告されている[14)15)22)23)]．本稿では大血管内皮細胞であるヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）と，微小血管内皮細胞として由来臓器の異なるヒト腎糸球体内皮細胞（HGEC）さらに，ヒト皮膚微小血管内皮細胞（MvE）を用いて検討した．腎移植患者の血清を用いて，これらの3タイプの血管内皮細胞に対する抗血管内皮細胞抗体価を測定し，急性拒絶反応との関連性を調べた．急性拒絶反応を認めた群（AR(＋)）は，急性拒絶反応を認めなかった群（AR(−)）に比し HGEC に対する抗血管内皮細胞抗体価は移植前から移植後，移植腎機能が安定する時期まで有意に高い値を示した．MvE に対する抗血管内皮細胞抗体価は，移植後6週から12週の移植腎機能が安定した時期にのみ有意差を認めた．大血管群の1つである HUVEC に対する抗血管内皮細胞抗体価は2群間に有意差を認めなかった．これらの結果から微小血管内皮細胞，特にヒト腎糸球体内皮細胞（HGEC）に対する抗体価と急性拒絶反応との間に相関性があることが明かとなった．Joyce らは拒絶反応時に移植腎に対する特異的抗体が存在すると報告している[6]．

本研究では，組織学的，免疫学的に抗血管内皮細胞抗体の対応抗原について同定していない．今回の22人の腎移植患者において，血清中に抗 HLA 抗体は検出されず，リンパ球交叉試験も陰性であった．さらに移植後拒絶応を認めた症例でも移植後リンパ球交叉試験は陰性であった（データ未掲載）．このことより，対応抗原は HLA 抗原でなく HGEC に対応抗原が存在すると考えられる．ドナーの主要組織適合性抗原（donor

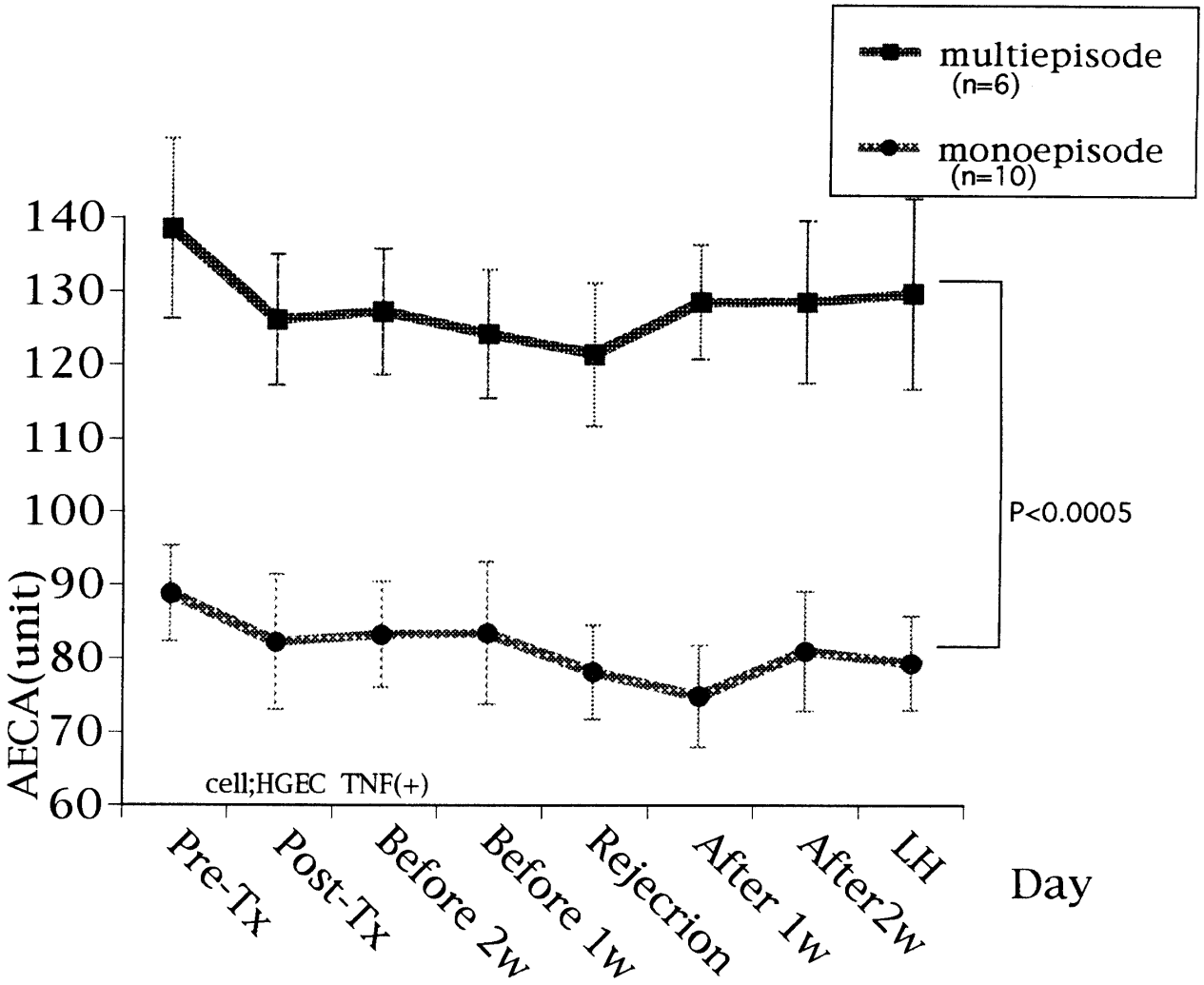

図2　急性拒絶反応1回のみの群（n=10）と急性拒絶反応を複数回認めた群（n=6）のAECAの経時的変化（n=10）.
データはmean ± 1SD unitsで示す. 93.9 units以上を陽性とする.
Pre-Tx；移植直前. Post-Tx；移植直後. Before 1, 2W：急性拒絶反応1，2週間前.
Rejection；急性拒絶反応時. After 1, 2W；急性拒絶反応後1，2週間. LH; 退院時.

major histocompatibility antigens）に対する抗体やABO不適合移植時の抗A，抗B抗体で超急性拒絶反応がおこることは既に知られている[4)7)8)10)12)15)]が，今回の研究では急性拒絶反応とABO血液型適合性に関連性は認められなかった. さらに今回の症例では22症例中ABO不適合移植は5例であるが，全例において移植前に血漿交換や免疫吸着を行い十分に抗A，抗B抗体除去して移植している[24)].

今回の実験の結果は，移植患者の血清とドナーの血管内皮細胞との交叉試験で，抗体の存在を調べリンパ球に対するものでない血管内皮細胞に対する抗体（移植前より検出）が拒絶反応に関係し，さらに予後に関連すると報告したCerilliらの結果に一致する[7)].

今回の検索で1症例のみ組織学的診断がhumoral rejectionを示した. 大血管に対する抗血管内皮細胞抗体の存在とhumoral rejectionの関連性は良く知られており，拒絶反応の危険因子の1つとされている. しかし，その他の症例では

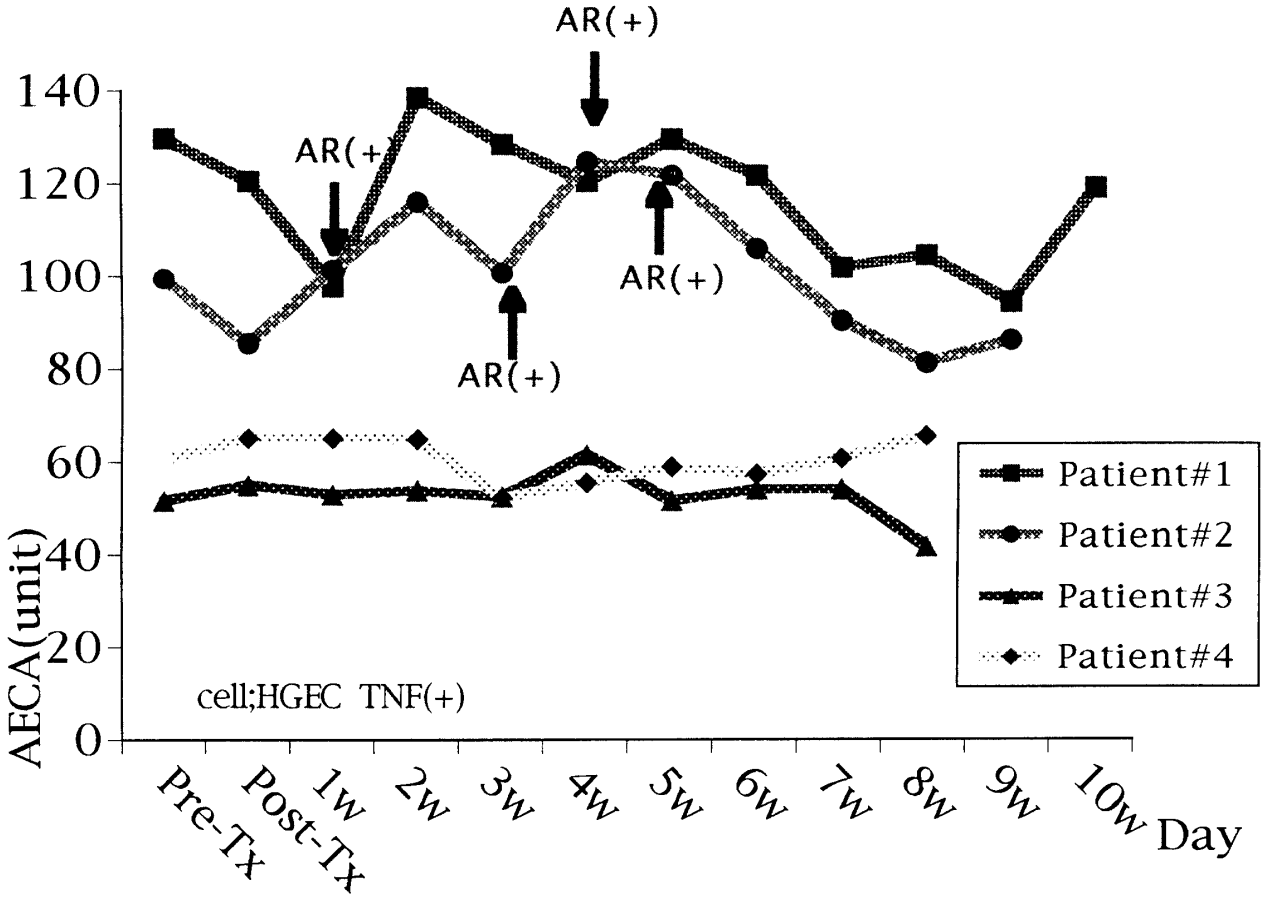

図3　急性拒絶反応を認めた症例（＃1,＃2）と急性拒絶反応を認めなかった症例（＃3,＃4）のAECAの経時的変化

⇩AR; 症例＃1の急性拒絶反応.
⇧AR; 症例＃2の急性拒絶反応.
Pre-Tx；移植直前. Post-Tx；移植直後. 1W－10W; 移植後1－10週

組織学的診断でcellular rejectionが主体で，HGECに対する特異抗体の存在あるいは，腎微小血管内皮細胞上に発現する抗原への感作の成立と急性拒絶反応の関連性を強く示唆する結果が得られた.

腎移植や心移植においてCMV感染症と拒絶反応の発症に相関性があると報告されている[25)-28)]. Toyodaらは CMV感染症の80%に抗血管内皮細胞抗体価の上昇を認め，抗血管内皮細胞抗体の発現にCMV感染症が関与すると報告している[29)]. 本研究においても9人のレシピエントにCMV感染症を併発した. これらの症例ではCMV感染2－3週間後にHUVECやMvEにおけるAECAの上昇を認めたが，症例数が少ないせいもあり，有意差は認めなかった. この点については今後症例数を増やし再検討したい.

急性拒絶反応を繰り返す症例では予後が悪く，腎移植では移植後急性拒絶反応を認めなかった症例の1年生着率は89%であったのに対し，急性拒絶反応を1回以上認めた症例は1年生着率は69%と低いと報告されている（$p<0.001$）[2)]. さらに，急性拒絶反応を繰り返した症例は慢性拒絶反応を起こしやすく，機能廃絶しやすいと言われている[13)30)]. 本研究では急性拒絶反応を繰り返す症例では急性拒絶反応1回のみの症例と比べAECAは高く，移植前から移植後も陽性化していた（**図2**）. 本研究

における抗血管内皮細胞抗体はIgG抗体がIgM抗体に比べ高値を示し陽性化していたことからFerryらが述べているようにIgG-AECAが移植拒絶反応に関連していると思われた[13].

結　論

腎移植急性拒絶反応と血中抗血管内皮細胞抗体陽性率との間に有意の相関性を示す結果が得られた．特に微小血管内皮細胞（ヒト腎糸球体内皮細胞）を用いた抗体測定は腎移植における急性拒絶反応のスクリーニングに有意義と考えられた．

謝　辞

稿を終えるにあたり御校閲をいただきました新潟大学大学院 腎泌尿器病態学分野　高橋公太教授に深謝いたします．また直接，御指導いただきました新潟大学医学部腎研究施設 機能制御学分野　追手　巍教授，並びに，御援助をいただきました，新潟大学大学院 腎泌尿器病態学分野，齋藤和英講師，冨田善彦助教授，新潟大学医学部腎研究施設 機能制御学分野　森岡哲夫助教授，鎌田啓子技官に感謝申し上げます．

本研究の一部は文部省科学研究費（NO. 11470333），厚生省移植免疫科学研究費（NO H10 meneki 014），厚生労働省，厚生科学研究費補助金『ヒトゲノム・再生医療研究』によりなされたものであり，ここに感謝の意を表したい．

参考文献

1）Cecka JM, Terasaki PI: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. Clin Transplant S1-18 1993
2）Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS: The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). Transplantation 57: 857-859 1994
3）Paul LC, Baldwin WMd, van Es LA: Vascular endothelial alloantigens in renal transplantation. Transplantation 40: 117-123 1985
4）Abdulkarim AB, Barnes AD, Adu D, Catty D: A study of endothelial cell-lymphocyte responses in human renal transplantation. Clin Transplant 13: 113-122 1999
5）Ting A, Morris PJ: Development of donor-specific B lymphocyte antibodies after renal transplantation. No correlation with graft outcome. Transplantation 28: 13-17 1979
6）Joyce S, Flye MW, Mohanakumar T: Characterization of kidney cell-specific, non-major histocompatibility complex alloantigen using antibodies eluted from rejected human renal allografts. Transplantation 46: 362-369 1988
7）Cerilli J, Bay W, Brasile L: The significance of the monocyte crossmatch in recipients of living-related HLA identical kidney grafts. Hum Immunol 7: 45-50 1983
8）Rodey GE, Phelan DL: Association of anti-idiotypic antibody with successful second transplant of a kidney sharing HLA antigens with the previous hyperacutely rejected first kidney. Transplantation 48: 54-57 1989
9）Jordan SC, Yap HK, Sakai RS, Alfonso P, Fitchman M: Hyperacute allograft rejection mediated by anti-vascular endothelial cell antibodies with a negative monocyte crossmatch. Transplantation 46: 585-587 1988
10）Brasile L, Rodman E, Shield CFd, Clarke J, Cerilli J: The association of antivascular endothelial cell antibody with hyperacute rejection: a case report. Surgery 99: 637-640 1986
11）Latif N, Rose ML, Yacoub MH, Dunn MJ: Association of pretransplantation antiheart antibodies with clinical course after heart transplantation. J Heart & Lung Transplant 14: 119-126 1995
12）Sumitran-Karuppan S, Tyden G, Reinholt F, Berg U, Moller E: Hyperacute rejections of two consecutive renal allografts and early loss of the third transplant caused by non-HLA antibodies specific for endothelial cells. Transplant Immunol 5: 321-327 1997
13）Ferry BL, Welsh KI, Dunn MJ, Law D, Proctor J, Chapel H, Yacoub MH, Rose ML: Anti-cell surface endothelial antibodies in sera from cardiac and kidney transplant recipients: association with chronic rejection. Transplant

Immunol 5: 1817-24 1997

14) Craig LE, Spelman JP, Strandberg JD, Zink MC: Endothelial cells from diverse tissues exhibit differences in growth and morphology. Microvasc Res 55: 65-76 1998

15) Kumar S, West DC, Ager A: Heterogeneity in endothelial cells from large vessels and microvessels. Differentiation 36: 57-70 1987.

16) Saeki T, Morioka T, Arakawa M, Shimizu F, Oite T: Modulation of mesangial cell proliferation by endothelial cells in coculture. Am J Pathol 139: 949-957 1991

17) Yard B, Spruyt-Gerritse M, Claas F, Thorogood J, Bruijn JA, Paape ME, Stein SY, van Es LA, van Bockel JH, Kooymans-Coutinho M: The clinical significance of allospecific antibodies against endothelial cells detected with an antibody-dependent cellular cytotoxicity assay for vascular rejection and graft loss after renal transplantation. Transplantation 55: 1287-1293 1993.

18) Miltenburg AM, Meijer-Paape ME, Weening JJ, Daha MR, van Es LA, van der Woude FJ: Induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity against endothelial cells by renal transplantation. Transplantation 48: 681-688 1989.

19) Fredrich R, Toyoda M, Czer LS, Galfayan K, Galera O, Trento A, Freimark D, Young S, Jordan SC: The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. Transplantation 67: 385-391 1999.

20) Cerilli J, Brasile L, Galouzis T, Lempert N, Clarke J: The vascular endothelial cell antigen system. Transplantation 39: 286-289 1985.

21) Hauser IA, Johnson DR, Madri JA: Differential induction of VCAM-1 on human iliac venous and arterial endothelial cells and its role in adhesion. J Immunol 151: 5172-5185 1993

22) Jackson CJ, Nguyen M: Human microvascular endothelial cells differ from macrovascular endothelial cells in their expression of matrix metalloproteinases. Int J Biochem & CellBio 29: 1167-1177 1997

23) Hill MB, Phipps JL, Hughes P, Greaves M: Anti-endothelial cell antibodies in primary antiphospholipid syndrome and SLE: patterns of reactivity with membrane antigens on microvascular and umbilical venous cell membranes. Brit J Haematol 103: 416-421 1998.

24) Takahashi K: A review of humoral rejection in ABO-incompatible kidney transplantation, with local (intrarenal) DIC as the underlying condition. Act Med Biol 45: 95-102 1997

25) Waldman WJ, Knight DA, Adams PW: Cytolytic activity against allogeneic human endothelia: resistance of cytomegalovirus-infected cells and virally activated lysis of uninfected cells. Transplantation 66: 67-77 1998.

26) Toyoda M, Petrosian A, Jordan SC: Immunological characterization of anti-endothelial cell antibodies induced by cytomegalovirus infection. Transplantation 68: 1311-1318 1999.

27) Knight DA, Waldman WJ, Sedmak DD: Cytomegalovirus-mediated modulation of adhesion molecule expression by human arterial and microvascular endothelial cells. Transplantation 68: 1814-1818 1999

28) Srivastava R, Curtis M, Hendrickson S, Burns WH, Hosenpud JD: Strain specific effects of cytomegalovirus on endothelial cells: implications for investigating the relationship between CMV and cardiac allograft vasculopathy. Transplantation 68: 1568-1573 1999

29) Toyoda M, Galfayan K, Galera OA, Petrosian A, Czer LS, Jordan SC: Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. Transplant Immunol 5: 104-111 1997

30) Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessnen R, Najarian JS: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation 55: 752-756; discussion 756-757 1993

（平成13年6月29日受付）