

before transplantation and once a week during the immediate 1-3 month posttransplantation 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(平均年齢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(平均年齢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群間に平均年齢、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	0.028
	Female	6	4	
Transplant type				
	Cadaver	3	0	NS
	Living	13	6	
ABO	compatible	12	5	0.015
	Incompatible	4	1	
ANA ^a	Positive	2	0	NS
	Negative	12	5	
	Non ^g	2	1	
CMV infection				
	Positive ^j	8	2	NS
	Negative	8	4	
Original disease				
	IgA ^b	3	0	NS
	CGN ^c	3	0	
	MPGN ^d	1	1	
	DM ^e	1	0	
	FGS ^f	0	2	
	Non ^g	8	3	

^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 Pharmaceutical 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、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-CD 3 (Jansen-Kyowa, CO. Ltd, Tokyo, JAPAN) (以下 OKT 3 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 μ g/ml (ITO HAM, 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 μ g/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、 $100 \times (S-A)/(B-A)$, S; sample OD, A; blank OD, B; positive control OD とした。Cut off 値は negative control mean + 2SD 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 人の健康人の 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 ,

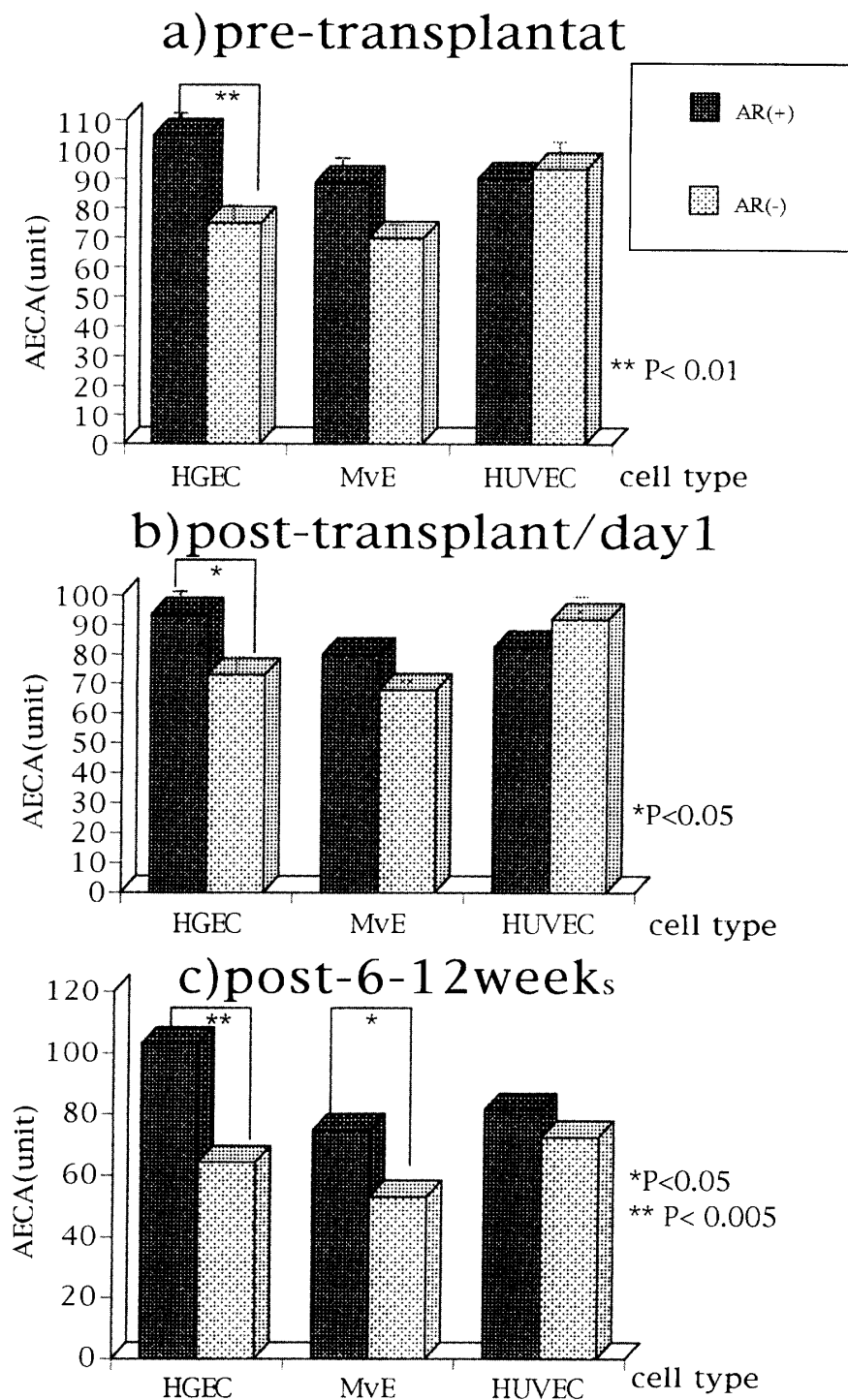


図1 ヒト腎糸球体内皮細胞 (HGEC), ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (MvE) とヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に対する抗血管内皮細胞抗体価(AECA)

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 \pm 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 1 b).

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 では両群間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 1 c).

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 multi-episode 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 の経時的変化を示す.

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系球体内皮細胞 (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, 特にヒト腎系球体内皮細胞 (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らかとなった. 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. さらに移植後拒絶反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

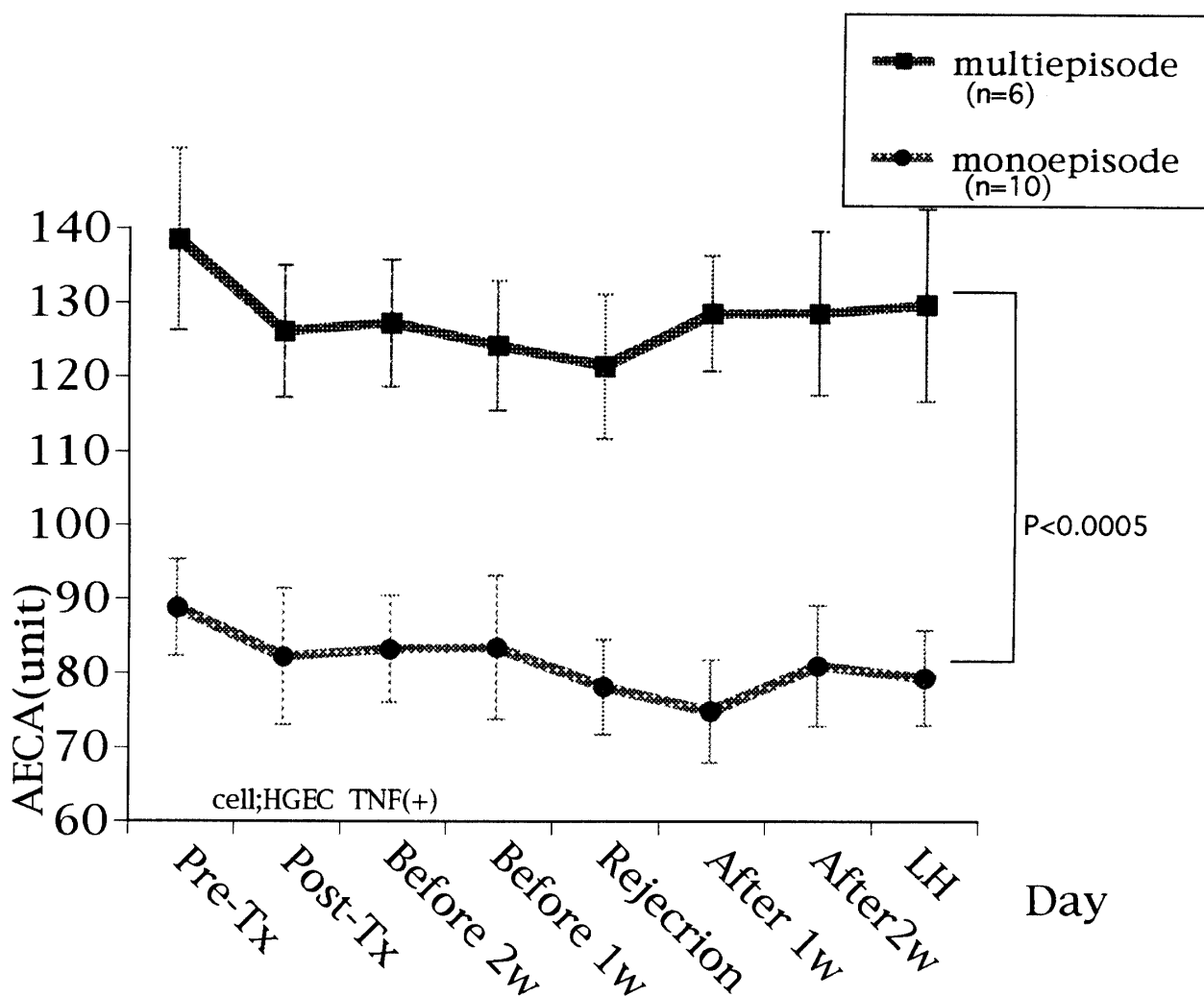


図2 急性拒絶反応1回のみ群 (n=10) と急性拒絶反応を複数回認められた群 (n=6) の AECA の経時的変化 (n=10).

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

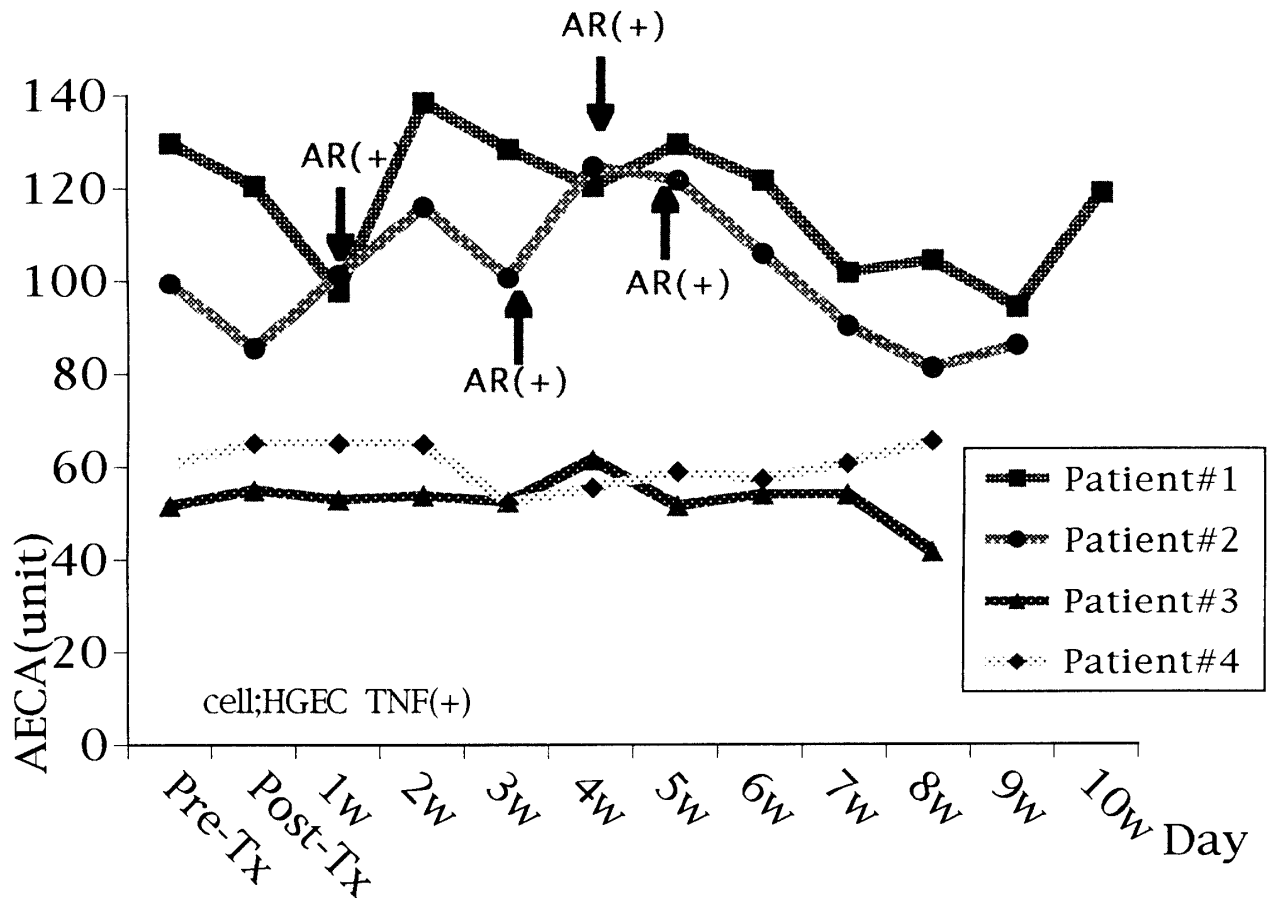


図3 急性拒絶反応を認めた症例 (# 1, # 2) と急性拒絶反応を認めなかった症例 (# 3, # 4) の AECA の経時的変化

↓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. 1 W-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しやすく, 機能廃絶しやすいとされている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 回のみとの症例と比べ 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、富田善彦助教授、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, Gruessner 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)