

退任特別講演

ABO 血液型不適合腎移植への挑戦

高橋 公太

新潟大学大学院医歯学総合研究科

腎泌尿器病態学分野

Challenge to ABO - incompatible Kidney Transplantation

Kota TAKAHASHI

*Division of Urology, Department of Regenerative and Transplant Medicine,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University*

要 旨

Karl Landsteiner が 1901 年にヒトに血液型があることを発見して以来、この移植をするただちに超急性拒絶反応が発生して移植腎機能が失われるので、免疫学的に禁忌とされてきた。移植免疫学の前に立ちはだかるこの問題は、あまりにも高く大きな障壁であったため、世界中誰一人して面と向かってこの問題を解決しようとはせず、避けて通ってきた。

われわれは、この大きな課題に取り組み、日常医療として定着させることを最終目標に掲げた。そして疫学的、集学的手法を用い、さらに臨床的イノベーションを繰り返し、トランスレーショナル・リサーチを実践した。最終的に免疫学的禁忌を克服し、その治療戦略を確立した。

その結果、ABO 血液型不適合腎移植の成績は飛躍的に向上し、現在では適合移植の成績と遜色なくなっている。年間の症例数でも死体腎移植（献腎移植）数を超え、生体腎移植の約 30% を占めるようになり、今日まで通算 3,000 例以上の末期腎不全患者がこの移植の福音を受けている。

キーワード：ABO 血液型不適合、腎移植、免疫学的順応、Accommodation、抗 A 抗 B 抗体

はじめに

今回、退任に当たり特別講演の原稿依頼を受けたので、ABO 血液型不適合腎移植の現況と将来の展望について述べたい。

また、この移植が臨床に応用され、末期腎不全患者に福音をもたらすことができたのは、関係各位の日頃のご支援の賜物であるので、この誌上を

お借りして感謝したい。

光陰矢の如し、早いもので、われわれが第 1 例目の ABO 血液型不適合腎移植を 1989 年に開始してから四半世紀を迎える。この不適合腎移植は、わが国から世界に胸を張って発信できる臨床研究であり、その普及にはわが国の移植医が大きな貢献をしてきた。

不適合腎移植を実施すると直ちに超急性拒絶反

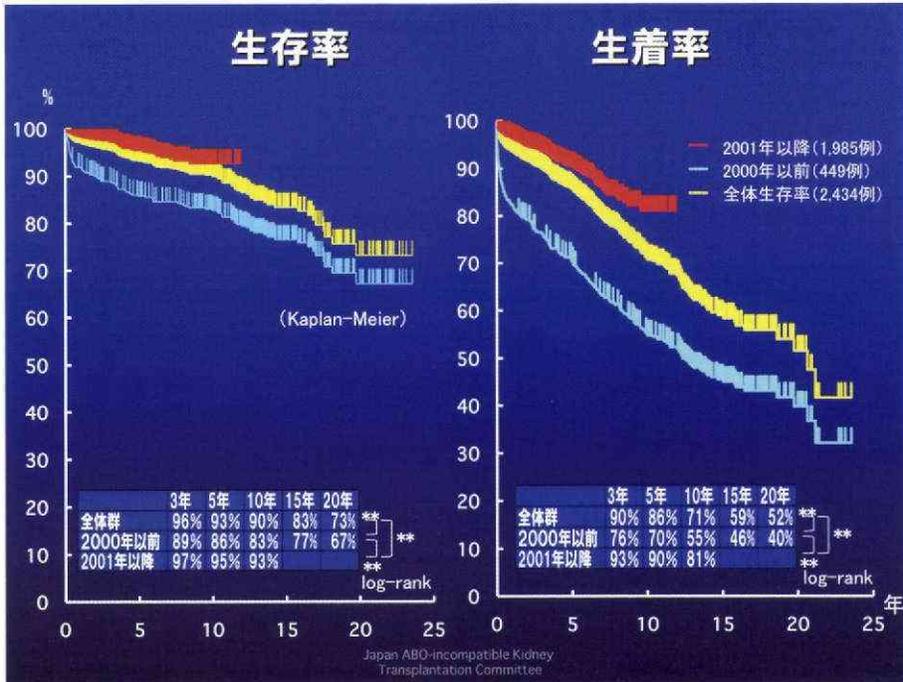


図1 わが国の ABO 血液型不適合腎移植の成績
日本 ABO 血液型不適合移植研究会 2013.

応 (hyperacute rejection) が発生して移植腎機能が廃絶するといわれ、この移植は血液型が発見されてから約 1 世紀の間、免疫学的に禁忌とされてきた。しかし、実際に実施してみると超急性拒絶反応は発生しなかった。本稿では、なぜ超急性拒絶反応が発生しないのかそのなぞにもせまる。

ABO 血液型不適合腎移植の目的

わが国では献腎提供がきわめて少ないので死体腎移植が普及していない。一方、腎移植を希望する末期腎不全患者は多く、そのため生体腎移植における適応拡大が必要となった。

特に小児 (慢性腎不全患児) では成長・発育の面から腎移植は必須であり、両親が腎提供を熱望しても血液型が不適合の場合は、免疫学的禁忌とされ、移植を諦めざるをえなかった。

それを克服するためにわれわれは、不適合腎移

植に関連する免疫学的問題を一つ一つ解決することにより、日常医療として定着させることを目標とし、集学的、臨床的イノベーションを繰り返して、トランスレーショナル・リサーチに取り組んだ。これらの研究から、不適合腎移植の治療法を確立し、当初の目的を達成した^{1)~40)}。

まず最近の ABO 血液型不適合腎移植の成績について紹介したい。

ABO 血液型不適合腎移植の成績

われわれは不適合移植の成績の向上を目指して 1998 年に日本 ABO 血液型不適合移植研究会を立ちあげ、毎年、わが国の腎、肝移植の統計を実施している。図 1 は、2012 年 12 月末日までに施行した腎移植 2,434 例の成績を示している。

これを 1989 ~ 2000 年までと 2001 ~ 2011 年までの 2 期に分けてその成績をみると、後期の

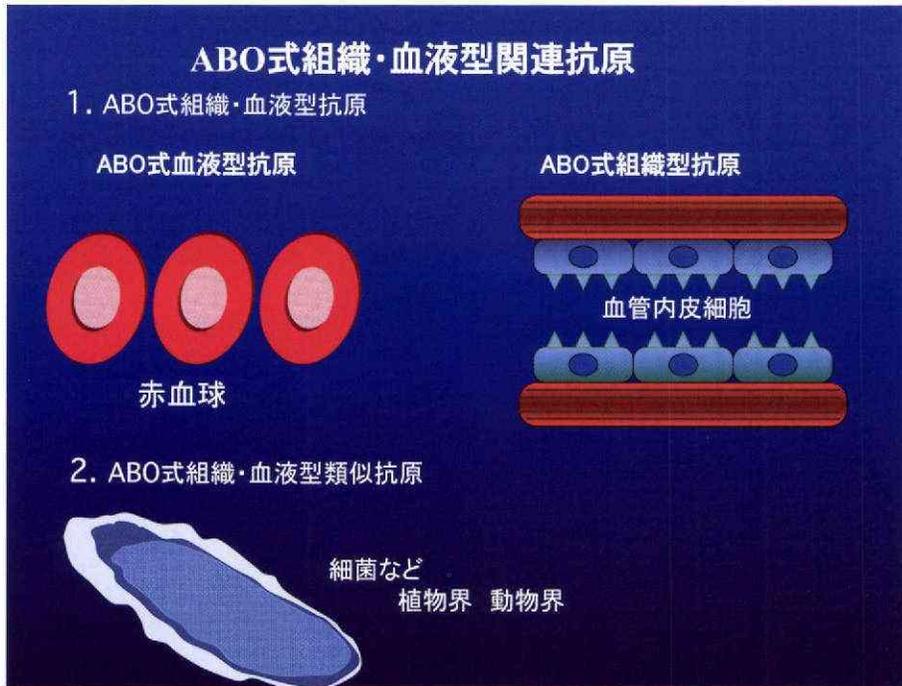


図 2 ABO 式組織・血液型関連抗原

1,985 例では、3 年生存率 97 %、生着率 93 %、5 年でそれぞれ 95 %、90 %、および 10 年で 93 %、81 %であり、後期の成績は前期のそれに比べて有意の差で飛躍的な向上を示している (図 1)³⁷⁾³⁸⁾。

ここで本論に入る前に用語の定義と説明をしたい。

用語の定義

1. ABO 式組織・血液型関連抗原 (ABO histo-blood group related antigen)

自然界に広く分布している ABO 式組織・血液型関連抗原 (ABO 抗原) は、下記のように大きく 2 つに分類できる (図 2)。

a. ABO 式組織・血液型抗原 (ABO histo-blood group antigen)

ABO 血液型抗原は、正式には ABO 式組織・血液型抗原と呼ぶのが正しい名称である。この抗原が赤血球の表面にあることは誰も知っている

が、その他、血管内皮細胞や腎では集合管などの細胞表面にも存在する。従来から不適合移植を実施するとレシピエントの血清中にある抗 A 抗 B 自然抗体が移植臓器の血管内皮細胞の表面にある ABO 抗原と反応して超急性拒絶反応が発生するといわれ、この移植は禁忌とされてきた。

b. ABO 式組織・血液型類似抗原 (ABO histo-blood group associated antigen)

ABO 抗原は、ヒトのみにあるのではなく植物界、動物界に広く分布している。たとえば、細菌の表面にもその類似抗原がある。不適合移植を実施すると、移植後数週間以内に免疫学的順応 (accommodation) という現象が誘導され、移植腎が生着する。この現象が誘導されない時期に敗血症などの感染症を合併すると、細菌に対して、レシピエントは生体防御機能の一環として抗体を産生する。この抗体は諸刃の剣で、一方では細菌に対する中和抗体として働くが、他方では血管内皮細胞の表面抗原と反応して急性抗体関連型拒絶

表1 ABO血液型不適合腎移植における拒絶反応の分類

<ul style="list-style-type: none"> • 細胞性拒絶反応: T cell mediated rejection: HLA抗原 • 抗体関連型拒絶反応(液性拒絶反応): B cell mediated rejection: 抗A抗B抗体(ABO抗原) 抗HLA抗体 不規則抗体などが原因
--

反応を惹き起こすことがある^{26) - 29)31)37)38)}。

2. ABO血液型不適合腎移植の拒絶反応

リンパ球は、大きく分けてTリンパ球とBリンパ球がある。前者は細胞性免疫を後者は液性免疫にたずさわって抗体を産生している。

腎移植の拒絶反応は、一般に主にTリンパ球が関与している細胞性拒絶反応とBリンパ球が関与している抗体関連型拒絶反応に分類することができる。不適合腎移植の拒絶反応は、適合腎移植の拒絶反応にABO抗原とその抗体が関与した拒絶反応が加味される。今回は混乱を避けるためにABO抗原とその抗体が関与した抗体関連型拒絶反応のみについて説明する(表1)。

a. 急性抗体関連型拒絶反応

急性抗体関連型拒絶反応とは、抗原刺激によりレシピエントが感作され、それに伴ってBリンパ球が産生する抗体が血管内皮細胞表面にある抗原と反応して発生する拒絶反応で、ひとたび発生する

とその反応が激しい。急性液性拒絶反応ともいう。

b. 超急性拒絶反応 (Hyperacute rejection)

24時間以内に発生する急性抗体関連型拒絶反応であり、ひとたび発生すると機能は廃絶する。

3. 免疫学的順応 (accommodation:)

移植臓器の血管内皮細胞の表面にABO式組織・血液型抗原があり、レシピエントの血清中にそれに対する抗A抗B抗体があるにもかかわらず抗原抗体反応が起こらない状態をさす、大変矛盾した現象である。不適合腎移植では移植後数週間以内にこの状態が誘導され、以後、急性抗体関連型拒絶反応は終焉して移植腎は生着する^{16) - 19)29)33)34)37)38)}。

ABO血液型不適合腎移植の歴史

ABO血液型不適合腎移植の歴史をみると(表2)、初めての不適合腎移植は、1933年、ウクライナの

表2 ABO血液型不適合腎移植の歴史

1901年	Landsteiner 血液型発見
1967年	Gleason, Murray 米国の腎移植統計 不適合腎移植の成績が極めて悪いことが判明
1981年	Slapak 急性抗体関連型拒絶反応に血漿交換療法が有効
1982年	Alexandreが計画的に不適合腎移植を開始、献腎移植が主流である 欧米諸国では、この移植は普及せず
1989年	わが国の第1例目を高橋、太田、阿岸、東間らが開始
2014年現在、累積	腎移植 3000例、肝移植 700例以上、肺移植にも応用

Yu Yu Voronoy が実施した。ドナーの腎臓は死後6時間後に摘出され、大腿部に移植されたが、患者は、移植後2日目に死亡した³⁸⁾⁴¹⁾。グラフトが機能しなかったのは不適合というよりも阻血時間が長くグラフトが機能しなかったためである。1964年にStarzlらが4例実施し、そのうちB型不適合の1例に長期生着をみている⁴²⁾。

GleasonとMurrayが1967年、米国の腎移植統計を実施し、その中でABO血液型不適合腎移植の統計を解析したところ極めて悪い成績だった⁴³⁾。それ以来この移植は影を潜めてしまった。

その後しばらくして1981年に注目すべき論文がSlapakらから報告された。彼らは、血液型を誤って移植した死体腎移植に発生した急性液性拒絶反応（抗体関連型拒絶反応）の治療として血漿交換療法を施行したところ大変有効であったことを報告した。これが不適合例に血漿交換療法が有効であることを証明した最初の論文である⁴⁴⁾。改めて振りかえって見ると、この移植後の急性抗

体関連型拒絶反応に対する治療法として血漿交換療法を実施したことは、移植前に血漿交換療法を施行するよりも本来の正しい適応である。

移植前に血清抗A、抗B自然抗体の除去に血漿交換療法を実施し、移植を計画的に始めたのはベルギーのAlexandreらである。しかし、欧米諸国では死体腎移植が主流であったため、この移植は思うように普及しなかった^{45)–48)}。

わが国では、献腎提供がきわめて少ないので、生体腎移植の適応を拡大する目的で、1989年われわれは最初の不適合腎移植を開始した。2014年現在、累積で3,000例以上実施され、その成績は適合移植と遜色なくなっている³⁷⁾³⁸⁾。

ABO血液型不適合腎移植における Alexandreの原法

超急性拒絶反応の根源は、レシピエントの血清中に含まれている抗A抗B自然抗体が起こすと

考えられていたため、移植前に血漿交換療法を実施し自然抗体を除去した。さらに腎移植時にこの自然抗体を産生するBリンパ球を多く含んでいる脾臓を摘出して、以後免疫抑制療法を実施する方法である。なお移植前に脱感作療法を施行していない^{45) - 48)}。

初期の課題

初期の課題は、不適合腎移植の既成概念(固定観念)、すなわち不適合移植＝(イコール)超急性拒絶反応＝移植腎機能廃絶という確固たるピラミッドの構図ができあがっており、血液型発見以来、約1世紀の間、移植や免疫学に携わっている専門家の間ですら、いまだに信じている研究者が多い。当然、患者や医者にとって、超急性拒絶反応は、地震と同じくいつなんどき発生するか予言ができない恐怖であり、免疫学的禁忌とされてきた移植に誰が鈴をつけるか大きな課題であった。したがってわれわれは、初期のころ、Alexandreの原法に準じて不適合腎移植を施行した^{3) - 19)24)25)37)38)45) - 49)}。

次にABO血液型不適合腎移植を向上させた研究成果と主な要因について述べたい。

ABO血液型不適合腎移植を向上させた研究成果と主な要因

1. ABO抗原による超急性拒絶反応の存在否定

a. ABO血液型不適合腎移植における超急性拒絶反応と急性抗体関連型拒絶反応の発生時期に関する疫学的研究

不適合腎移植を50例施行した時点で、ABO抗原に関連した超急性拒絶反応の発生に素朴な疑問が生じた。50例実施しても超急性拒絶反応を一度も経験しなかった。Alexandreの原法に準じて移植前に自然抗体を取り除いても完全に除去できない。免疫抑制療法を受けているとはいえ、レシピエントは絶えず抗体を産生する。今まで既成概念から考えるとまったく超急性拒絶反応が発生しないのは不自然だと考え、疫学的調査を実施した。

1989年から2001年までにわが国では、441例の

不適合腎移植が実施されている。これらの症例は、リツキシマブの投与や脱感作療法は受けていない。そのうち超急性拒絶反応と急性抗体関連型拒絶反応と診断された症例を経時的に方角紙にプロットしてみた。驚いたことに移植後24時間以内に発生する超急性拒絶反応はなかった。急性抗体関連型拒絶反応は、移植後2日目から7日目に多発している(2日～19日、平均7日)。それ以降、発生回数は減少し、1ヶ月以降には発生していないことが明らかとなった(図3)^{17) - 19)26) - 33)37)38)}。

b. この疫学的研究の成果がもたらしたものは?

移植後、急性抗体関連型拒絶反応が発生しない48時間以内を沈黙期間(silent period)、急性抗体関連型拒絶反応が好発する移植後2日から7日までを臨界期間(critical period)、それ以降、免疫学的順応(accommodation)という現象が起きて急性抗体関連型拒絶反応が終焉する時期を安定期間(stable period)と命名した(図3)。

この疫学的研究の成果は、臨床的に大きな進歩をもたらした。この成果により、治療戦略をある程度立てることができるようになった。すなわち、臨界期間を制圧すれば免疫学的順応という現象が誘導され、以後移植腎機能は安定することを示唆している^{17) - 19)26) - 33)37)38)}。

それでは、沈黙期間がなぜあるのか、臨界期間になぜ急性抗体関連型拒絶反応が多発するのか、また、免疫学的順応という現象は何かという疑問が浮かび、解明することにした。

c. コペルニクスの発想の転換

今までABO血液型不適合腎移植を考えるに当たって前提条件として、すべて赤血球の表面にあるABO式血液型抗原を基準に考えてきた。すなわち、ABO式血液型抗原＝ABO式組織型抗原と考え、血清の抗A抗B抗体価の測定も赤血球の抗原、すなわち赤血球が溶血を起こす値である。超急性拒絶反応の発生のメカニズムにおいても同様である。本来、急性抗体関連型拒絶反応の病態はまず血管内で発生する。そうであれば、移植臓器の血管内皮細胞の表面にあるABO式組織型抗原を基準に考えなければいけない。すなわち、ABO式血液型抗原＝ABO式組織型抗原ではなくて

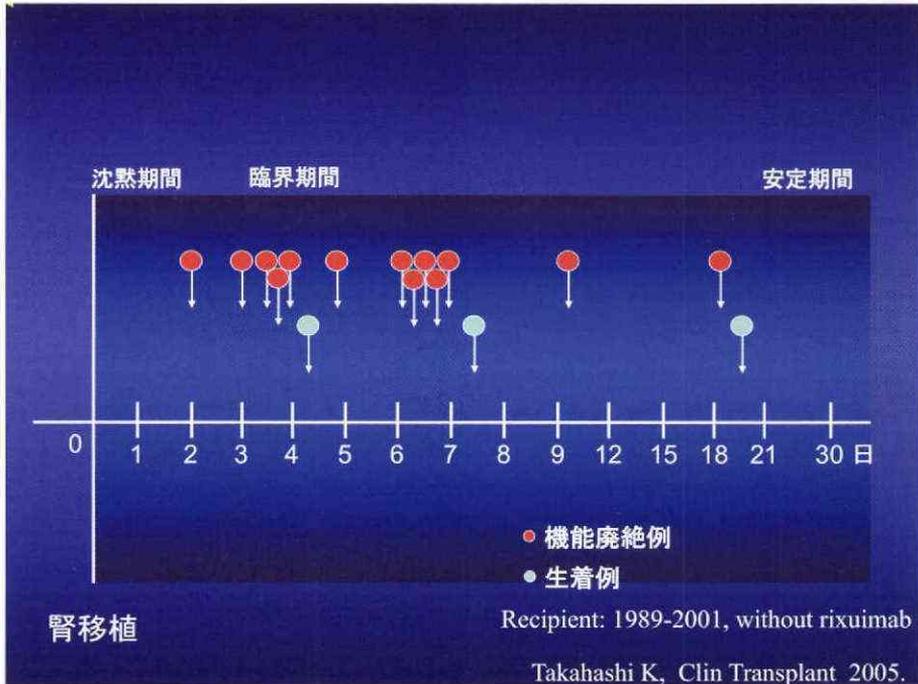


図3 急性抗体関連型拒絶反応の発生時期

ABO 式血液型抗原と ABO 式組織型抗原であるのではないかという仮説が成り立つ。

d. ABO 式血液型抗原と ABO 式組織型抗原の相違

それでは ABO 式血液型抗原と ABO 式組織型抗原のどこに相違があるのか。本来、ABO 抗原は、以前から糖鎖抗原と呼ばれ、抗原の特性を決定しているのは末端の糖鎖とされている。A 型抗原は N-acetyl-glucosamine, B 型抗原は Galactose である。しかし、糖鎖抗原の根本には結合タンパク質があり、このタンパク質をわれわれは、anchor protein と呼んでいる。ABO 式血液型抗原と ABO 組織型抗原ではこの結合タンパク質に相違が見られるのではないかと考え、われわれはプロテオーム（質量分析計）解析を試みた。その結果、ABO 式血液型抗原の anchor protein は、以前から Band3 や Band 4.5 で構成されていることが報告されているが、ABO 式組織型抗原の anchor protein は、PECAM1 (platelet endothelial

cell adhesion molecule), PLVAP (plasmalemmal vesicle associated protein), および vWf (von Willebrand factor) などが主なタンパク質であることが明らかとなった³²⁾。すなわち結合タンパク質が全く異なっていたのである。これにより抗原性に違いが見られることが示唆された (図4)。

以上のデータから、ABO 式組織・血液型抗原は、ABO 式組織型抗原と ABO 式血液型抗原の 2 つのサブタイプに分類すべきである (図2)。

e. ABO 式組織・血液型抗原と抗 A 抗 B 自然抗体との関係、超急性拒絶反応が発生しないメカニズム

抗 A 抗 B 自然抗体は、モノクローナル抗体が集まったポリクローナル抗体である (図5)。この自然抗体は、赤血球の表面にある ABO 式血液型抗体には親和性があり、抗原抗体反応を起こして溶血や溶血性貧血を一般には起こす。しかし、この自然抗体は、血管内皮細胞の表面にある ABO 式組織型抗体には必ずしも親和性がないので、抗

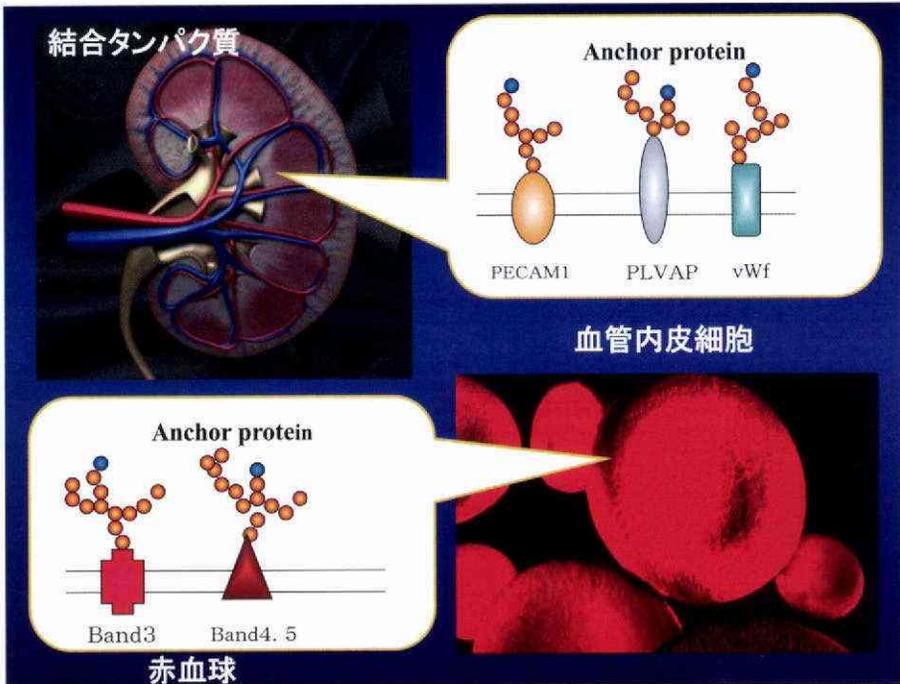


図4 ABO式血液型抗原とABO式組織型抗原における結合タンパク質(anchor protein)

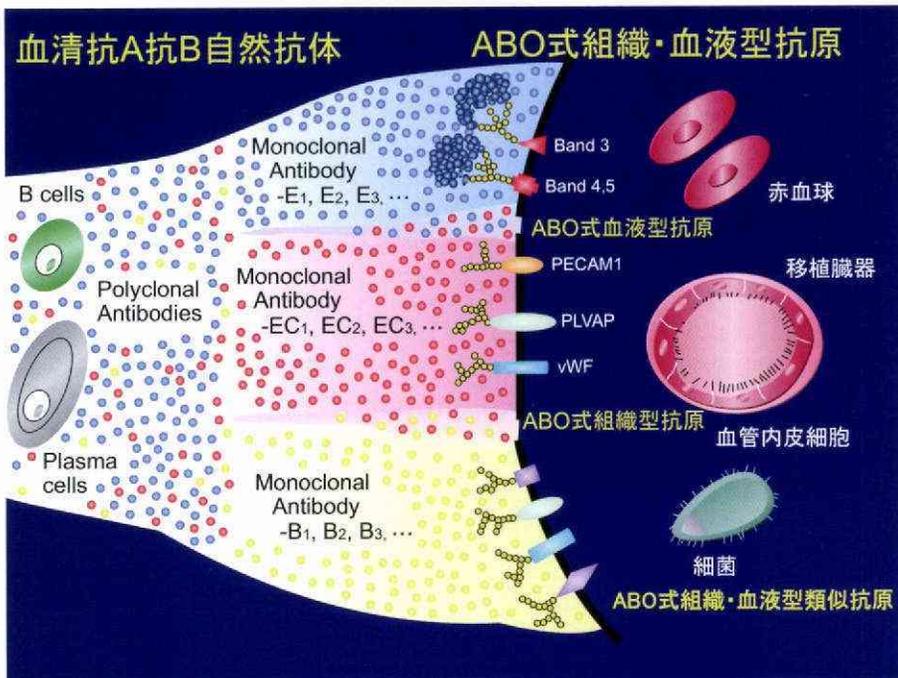


図5 血清抗A抗B自然抗体とABO式組織・血液型抗原との関係



図6 ABO血液型不適合腎移植では、ABO関連の超急性拒絶反応がなぜ起きないのか？
鍵穴と鍵があっていなかった。すなわち抗原と抗体が一致していなかった。

原抗体反応が起こらない。すなわち急性抗体関連型拒絶反応は発生しない。これが超急性拒絶反応が発生しないメカニズムである。すなわち、鍵と鍵穴が合っていないのである(図6)。

f. 急性抗体関連型拒絶反応を起こす抗体は、まぎれもなく抗A抗B抗体であるが、その正体は？

ABO血液型不適合腎移植に発生するABO抗原による急性抗体関連型拒絶反応を起こす抗体は、まぎれもなく血清抗A抗B抗体であるが、その抗体が自然抗体であるのか、それとも移植後に新たに産生される*de novo*抗体であるか明らかにすることは、ABO血液型不適合腎移植の治療戦略にとって極めて重要である。

今までの理論から、ここで指す自然抗体とは具体的にABO式血液型抗原に対する抗ABO式血液型抗体(Anti-ABO blood group antibodies)が主体であり、*de novo*抗体とはABO式組織型抗原に対する抗ABO式組織型抗体(Anti-ABO histo

group antibody)が主体である。これらの2つの抗体はきわめて構造が似ていることが推測される。現在の検査方法ではこれらの違いを直接的に証明するアッセイ系はない。市販されている臍帯静脈などの利用することも考えてみたが、臍帯静脈の表面にはABO抗原は存在しないので目的を達成することはできない。そこで間接的に証明できる方法はないかと考えた。

ある日、急性抗体関連型拒絶反応が発生した4症例を検討していたところ、偶然に傍尿管血管(peritubular capillary: PTC)のComplement 4d(C4d)沈着の項目に目がとまった。急性抗体関連型拒絶反応の発生日は移植後6～8日目すなわち、silent periodは平均7日目であった。これら4例の急性抗体関連型拒絶反応のうち3例は機能が廃絶するほど激しい拒絶反応であったにも関わらず、偶然かもしれないが移植後、血流再開1時間後の生検(1 hour biopsy)所見をみる

表3 急性抗体関連型拒絶反応の発生病例における傍尿管血管(PTC)のC4d沈着

Recipient	Age	Gender	Blood Type		Donor Age	HLA-A,B,DR Mismatch	Immuno-suppression	Antibody Titer		Acute AMR		Antibody Titer		PTCs C4d Deposition		
			Recipient	Donor				Preremoval	Pretransplant	Onset	Outcome	Onset	Post-graft	0hr	1hr	AMR
1	38	M	O	B	Father 68	1	Period 1	IgM 8 IgG 128	1 16	6day	AMR III Graft loss	IgM 32 IgG 64	32 128	(-)	(-)	(+)
2	33	M	O	B	Father 66	2	Period 1	IgM 4 IgG 16	4 2	7day	AMR III Graft loss	IgM 256 IgG 64	512 512	(-)	(-)	(+)
3	68	M	B	A	Wife 61	4	Period 2	IgM 32 IgG 0	4 0	8day	AMR III Graft loss	IgM 16 IgG 0	512 0	(-)	(-)	(+)
4	54	M	B	A	Wife 45	5	Period 2	IgM 16 IgG 2	16 2	8day	AMR II Graft surviving	IgM 32 IgG 8	32 8	(-)	(-)	(+)

Abbreviation Antibody Titer : Anti-A, Anti-B Antibody Titer
 AMR : Antibody-mediated rejection
 PTCs : Peritubular capillaries

と、全例とも PTC の C4d 沈着は、陰性であった(表 3)。すなわち、従来の既成概念で考えれば、これらの急性抗体関連型拒絶反応の発生は、レシピエントの抗 A 抗 B 自然抗体より発生すると考えられてきたので、1-hour biopsy 所見では当然、C4d は陽性になるはずである。ところがすべて陰性であり、拒絶反応発生時に初めてすべての症例で陽性になっている。

この事実が示唆することは、これらの拒絶反応は、自然抗体により惹起されたのではなく、移植後、ABO 式組織型抗原が入り、レシピエントが感作され抗 A 抗 B *de novo* 抗体が産生されたために発生したと考えた方が妥当である。

そこで今までの既成概念を打破し、この新理論を証明するために新潟大学医歯学総合病院で実施された ABO 血液型不適合腎移植 31 症例において経時的に得られた腎生検所見、特に移植前後の PTC の C4d 沈着の有無に注目して検討を加えた。なお同期間で施行された適合腎移植 37 例を対照群とした(33)(34)(37)(38)。

① PTC における C4d 沈着の意義

PTC における C4d 沈着は、同種移植の免疫反応に伴う比較的特異的で鋭敏な反応であり、その沈着は、血管内皮細胞の表面にある抗原がレシピエントの血清中にある抗体に暴露されたことを表している。特に ABO 血液型不適合腎移植においては、その腎生検した時期に PTC の C4d 沈着がみられる場合は、血管内皮細胞の ABO 式組織型抗原が抗 ABO 式組織型抗体に暴露されたことに

表4 ABO 式組織・血液型関連抗原に起因する急性抗体関連型拒絶反応の分類

	I 型	II 型
観界期間の好発時期	早い	遅い
レシピエントの状態	免疫的ハイリスク	悪感染症
免疫抑制療法	脱感作療法が不十分	Over-immunosuppression の可能性あり
抗原	ABO 式組織型抗原	ABO 式組織・血液型類似抗原
感作	再感作	初感作
応答	2 次応答	1 次応答
程度	激しい	I 型より弱い
抗体産生	爆発的	ゆっくり
抗体価	IgG ↑ > IgM	IgM ↑ IgG →
B cell の関与	B-1a cell	B-1b cell
治療	ほとんど反応せず	早期に治療すれば反応する
予防	適切な脱感作療法	感染予防
予後	ほとんどがグラフト・ロス	生着する場合もあり

なる。

したがって C4d 沈着を経時的に追跡することにより、C4d の沈着が、自然抗体に起因するものであるのか、それとも移植後に新たに産生される *de novo* 抗体によるものなのかを鑑別することができる。そこでわれわれは、PTC の C4d 沈着を経時的に追跡した。なお、PTC における C4d の沈着は、Banff の移植腎病理分類 2007 年において急性抗体関連型拒絶反応の必須項目になっている。

誌面の都合で結論を述べるが、PTC における C4d 沈着の経時的変化は、適合群では 3 回の腎生検を通じて、すべて陰性であった。

それに対して、不適合群において C4d 陽性率は、第 1 回目(血流再開前) 0%、第 2 回目(1 hour

Mechanism of Acute Antibody-Mediated Rejection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation: Which Anti-A/Anti-B Antibodies are Responsible, Natural or de Novo?

ABO-incompatible living kidney transplantation (ABO-I KTx) has played a role in alleviating the shortage of donor kidneys in countries such as Japan (1). The advent of new immunosuppressive agents and advances in immunosuppressive therapy based on delineation of the mechanism of acute antibody-mediated rejection

(AMR) have markedly improved outcomes after ABO-I KTx (2-6). However, acute AMR remains a challenging problem in ABO-I KTx (3, 4, 6). We examined the time course of the complement 4d (C4d) deposition status in peritubular capillaries (PTCs) before and after ABO-I KTx to determine (1) when serum

anti-A, anti-B antibodies react with ABO histo-blood group antigens on endothelial cells in PTCs; and (2) which anti-A/anti-B antibodies are responsible, natural or de novo.

We studied 31 consecutive recipients who underwent ABO-I KTx based on three renal graft biopsies in time se-

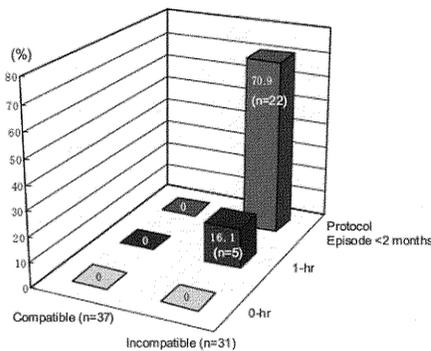


FIGURE 1. Positive rates of C4d deposition in PTCs in the ABO-compatible and ABO-incompatible kidney transplantation groups. C4d, complement 4d; PTCs, peritubular capillaries.

図7 ABO血液型適合腎移植と不適合腎移植におけるPTC C4d沈着の陽性率

biopsy: 血流再開1時間目) 16.1%, 第3回目 (protocol biopsy, または episode biopsy) 70.9%と経時的に増加している。

移植前に抗体除去療法をいくら繰り返し実施しても血清抗A抗B抗体をすべて取り除くことは不可能であり、当然血中には抗体が残るので、移植腎が吸着体として働き第2回目の陽性率はほぼ100%と考えていたが、われわれが予想していたよりもその陽性率は16.1%とはるかに低かった(図7)。また、この陽性例では急性抗体関連型拒絶反応は発生していなかった。

この原因を考えると、今まで一般にわれわれが測定してきた血清抗A、抗B抗体価は、赤血球のABO式血液型抗原に反応する抗体を測定してきた。そしてその抗体は血管内皮細胞の表面にあるABO式組織型抗原にも同様に反応すると考えた。

すなわち、抗A抗B自然抗体は、前述べたように赤血球の表面にあるABO血液型抗原には反応するが、血管内皮細胞のABO式組織型抗原にはほとんど反応しない。そして急性抗体関連型拒絶反応を起こす抗体は、前述べた激しい急性抗体関連型拒絶反応が発生した4例の移植腎生検所見をみても理解できるように移植後、移植腎が入ることによりABO組織型抗原により、レシピエントが感作され、*de novo*抗体が産生され、抗原抗体反応が起こり、急性抗体関連型拒絶反応が発生することを示している。そして感作されるまでに最低2日間(2~19日、平均7日)を要する。これが沈黙期間(silent period)に当たる。

これらのデータから言えることは、不適合移植において移植前の抗体除去よりも、移植後、血管内皮細胞のABO式組織型抗原に対する*de novo*抗

体産生を抑制することがもっとも重要である。したがって十分な脱感作療法を実施して移植すれば、免疫学的順応が誘導されて生着する^{17) - 19) 37) 38)}。

2. 急性抗体関連型拒絶反応 (acute antibody-mediated rejection) の分類

前に述べたように私が作成したたった一枚のこの図3が、思いもかけないほど ABO 血液型不適合腎移植に関する新しい知見をもたらした。さらにこの図をもっと深く吟味してみると、急性抗体関連型拒絶反応発生例で生着している例と移植腎機能が廃絶した例があることに気がついた^{17) - 19) 26) - 29) 37) 38)}。

この運命の分かれ道は、どのような条件によって左右されるか。私は、この岐路を最近まで診断時期や治療法による差と思っていた。すなわち、拒絶反応を早期に診断し、適切な治療を実施した移植腎は生着し、時期を失すれば機能廃絶となると考えた。移植腎が助かると自分が早期診断し、治療が早かったために助けることができたと優越感にひたり、機能廃絶すれば、免疫学的ハイリスク症例だったので仕方がないと勝手に解釈した。これでは進歩は望めない。

そこでさらに分析を加えていくうちに、この急性抗体関連型拒絶反応の発生を一元論で説明することは難しく、むしろ多元論の方が説明がつかないかという結論に達した。そこでこれらの症例に検討を加えた。

その結果、決定的な違いは、拒絶反応発生後に上昇する。血清抗 A 抗 B 抗体の種類をみれば歴然とした (表 3)。

機能廃絶例は、IgG 抗体価が主に上昇し、IgM 抗体価はそれに付随して上昇するが多い。機能廃絶せず何とか治療に反応し生着した例は、主に IgM 抗体価は上昇するが、IgG 抗体価はほとんど不変で上昇しない。

この相違を調べるために基礎免疫学の教科書を紐解いてみた。ここまで説明すれば皆様お気づきと思うが、究極的に免疫の一次応答 (primary response) と二次応答 (secondary response) の理論に結びつくのである。すなわち、初感作と再

感作の違いである。そうであれば抗原も単一ではないことになる。前に述べてきたが、ABO 式組織・血液型抗原による再感作と ABO 式組織・血液型類似抗原による初感作の相違である。私はこの2つ抗原を合わせて ABO 式組織・血液型関連抗原と名づけた。誌面の都合で詳しいことは文献を参考にさせていただきたい^{36) 37)}。

3. 多施設共同試験と統計学的解析

われわれは前に述べたように日本 ABO 血液型不適合移植研究会を立ち上げ、年一回、統計解析を実施し、その成果を臨床に生かした。

黎明期には、周術期の管理や手術経験が未熟であり、前述したような知見はほとんど明らかにされていなかったため、治療戦略が立たなかった。そのため不適合患者はすべて免疫学的ハイリスクと捉え、この移植では抗体産生を抑制する目的で脾摘を必須と考えていたため、その合併症として術後出血や急性膵炎による死亡例がみられた。また、移植前の抗体価を厳格に低下させる目的で血漿交換療法を繰り返したため、凝固因子が失われ、出血傾向に加えて、血清タンパク質の喪失による血管内脱水が助長され、移植後ときに急性腎不全が発生した。

また、移植後、免疫学的順応の現象が誘導成立することに気づかず、移植腎が生着している限り終生、急性抗体関連型拒絶反応は発生するものと考え、免疫抑制療法を厳しく長期に渡って継続したため、結果的に日和見感染の機会を多くした。

これらの事実を統計解析によって明らかにし、その成果を生かしたことが成績の飛躍的な向上につながった。

4. 新規免疫抑制薬の臨床応用

わが国では 2000 年頃から新規免疫抑制薬、特に抗体産生に関与する B リンパ球を抑制する薬剤ミコフェノール酸やリツキシマブが登場し、さらに活性化 T リンパ球を抑制する CD25 モノクローナル抗体も臨床応用され、拒絶反応の発生を抑制した^{12) 24) 49)}。

5. 治療戦略は、Alexandre の原法から高橋の原法に大きく舵取りを変える

Alexandre は、レシピエントの血清中に含まれている自然抗体が超急性拒絶反応の根源と考え、移植前に血漿交換療法を実施した^{45) - 48)}。

われわれもその治療法に従って同様に移植前に自然抗体を除去すれば超急性拒絶反応を回避できると考えてきた。ところが最近になってそれが自分たちの思い違いであることに気づいた。われわれが得た新知見から、自然抗体は本質的にそれほど移植腎に障害を与えることがないことが証明されたので、原則的に移植前の抗体除去療法は必要ない(図8)。

それよりもむしろ急性抗体関連型拒絶反応の発生は、腎臓が移植されることにより、ABO 式組織型抗原の刺激により、レシピエントが感作され、B リンパ球が産生する *de novo* 抗体により発生する。そこで移植前に脱感作療法を適切に実施し、

B リンパ球を十分に抑制することが何よりも重要な治療法である(図9)³⁴⁾³⁷⁾³⁸⁾。

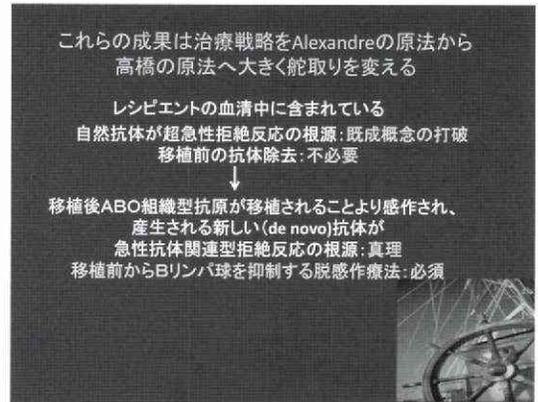


図8 ABO 血液型不適合腎移植の治療法は大きく舵取りを変えた。

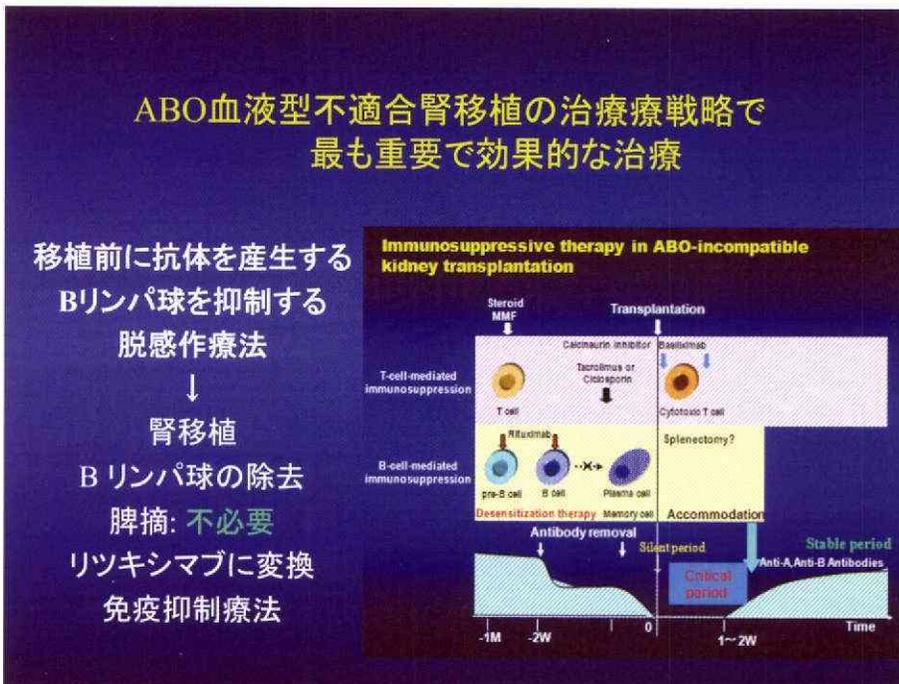


図9 ABO 血液型不適合腎移植の免疫抑制療法
移植前に抗体産生する B リンパを抑制する脱感作療法が重要である。

6. 理論に基づいて移植前抗体除去療法をしなかった症例一本当に高橋君、移植前に抗体除去しないでよいのかね。

新潟大学医歯学総合病院では、2010年1月より2013年12月までに脱感作療法前に抗A抗B抗体価が64倍以下の14症例に対して、理論通り移植前の抗体除去を施行せずにABO血液型不適合腎移植を実施した。その内訳は、A型不適合が8例、B型不適合が5例、およびAB型不適合が1例である。拒絶反応は、急性細胞性拒絶反応が1例に発生したが、ステロイドのpulse therapyにて寛解した。急性抗体関連型拒絶反応の発生は見られなかった。1年後の生存、生着率とも100%であり、移植腎機能も良好である。

ちなみにわが国では2011年に344例のABO血液型適合版移植が実施されているが、そのうちA型不適合が197例あり、脱感作療法前の血清抗体価を見ると64倍以下が70%、128倍以下が85%を占めており、B型不適合の158例では、64%以下が75%、128以下が83%を占めている⁵⁰⁾。このデータから見ても近い将来、ほとんどの症例において必然的に移植前の抗体除去療法は必要なくなるであろう。

考 察

1. 反省点

わが国におけるABO血液型不適合臓器移植は、前述べたように2014年現在、腎移植では、3,000例以上、肝移植でも700例以上、最近では臍移植にも応用されている。

しかし、これらの移植が臨床に應用され普及されるまでに、かなりの時間を費やしてしまった。その主要因を考えてみると誤った仮説が単純に重なっていたことに気づく。そしてわれわれ自称科学者ともあろう職能集団が見事に集団心理、ピットホールにはまってしまった。

第一に、なんの疑いもなく抗A抗B自然抗体が超急性拒絶反応を起こすものと完全に信じきってしまった。第二に、さらにこの誤った理論に基づいて、移植前にこの自然抗体を除去することに

より、超急性拒絶反応の発生を予防できたと考えてしまったことにある。

これらの変遷をたどらなければ、今日の不適合腎移植の成功はなかったとはいえ、この先入観のために、多くの時間を費やし、多大な労力と対価をかけてしまったかと思うときわめて遺憾であり、反省せざるをえない。その間、本来救える患者を不幸にしてしまった。

さらにこの超急性拒絶反応という用語は、移植医にとってしばしば方便として利用されてきたことにも問題がある。移植手術の未熟さやprimary non functionなどにより移植腎の機能が発現しないとき、「超急性拒絶反応が発生しました。」という用語は、便利な言葉であり、担癌患者が突然、他の原因で亡くなった場合、「癌だから仕方がないね。」という方便と似ている。このような歴史的背景が、先入観をさらに助長させる結果となった。時代がかわり医学医療が進歩した今日、このような方便は、自ずと通じなくなると確信する。

研究には好奇心が必要であるが、先入観は禁物である。当然と考えられている理論に対して権威にへつらうことなく、われわれ科学者は、たえず疑問を持って考え、その成果を世間に自信を持って公表することが最終的に患者の福音に繋がる。

2. 先入観、セレンディピティ (serendipity) と将来の展望

一つの誤った固定観念が定着すると、その概念を覆すには並みはずれた努力とエネルギーが必要になる。新しい事実を発見することはさほど難しくないが、その理論に基づいて、誤った固定観念を覆すには、「天動説から地動説」に方向転換した時代のように命がけとなる。まさしくレポリューションである。

iPS細胞、再生医療、移植医療およびゲノム創薬など先端医療が注目されている今日、医学医療は、日進月歩していることは事実であるが、改めて血液型のことを考え直すと一世紀も前にヒトに血液型があることが発見され、その研究は、ほぼやりつくされたと思われる。いまや血液型はわれわれにとって輸血などの日常診療の一部とし

ですっかり定着し、ともすれば過去の学問と考えられがちである。

しかし、血液型は本来われわれ一人ひとりのアイデンティティーを示す証であり、生命の根源でもある。こんな身近な存在でありながら、多くの人々は、いまだにABO血液型不適合臓器移植を実施すると、超急性拒絶反応が発生し、移植臓器機能が廃絶してしまうと思いついでいる。この単純な先入観のために、この移植が世界中のどこの国においても普及しなかったことに驚きを感じる。

私も偉そうなことはいえない、つい最近までこの誤った固定観念を信じてきた。この考え方を180度方向転換させられたきっかけは、繰り返し述べるがABO血液型不適合腎移植において発生する急性抗体関連型拒絶反応の疫学的調査の成果である。この結果をみて、この拒絶反応の発生のメカニズムを考えさせられる機会に恵まれた。コペルニクス的発想の転換をしない限りこの発生メカニズムを説明することはできない。そして、私は考えて、考えて、さらに考えさせられてその真理を追究した。

その結果、今まで自然抗体が拒絶反応を起こすものと思いつみ、これが既成概念として当然と考えられてきた。しかし、免疫学的順応という矛盾した現象に疑問を抱き、それを解き明かす過程において、拒絶反応を起こす抗体は、新しい抗原が入ることによりレシピエントが感作され、産生される新しい*de novo*抗体であることを明らかにした^{17) - 19)26) - 34)37)38)}。

さらにこの理論を推し進めていくと、今までこのABO血液型不適合腎移植において必須と考えられてきた移植前の抗体除去療法は必要なくなる。それよりもこの治療戦略でもっとも大切なことは、移植前にBリンパ球を抑制する脱感作療法である。その結果、ABO血液型不適合臓器移植の治療法はきわめて簡略化し、今後はますますその需要は高まるであろう。

今まで移植前の血漿交換療法には補充療法として大量の血液製剤が必要であったため製剤が不足して、実際に必要としている現場では切実な問題

となっている。移植前の抗体除去療法を省くことができることによりその節約効果は一石二鳥である³⁸⁾⁵¹⁾。

われわれは当初、この移植に誰が鈴をつけるか戦々恐々として開始したが、現在では生体腎移植の約30%を占め、その普及により不適合臓器移植患者の輸血のガイドラインの作成を依頼されるまでに至っている³⁶⁾⁵²⁾。

特に小児例(慢性腎不全患児)では、成長・発育の面から腎移植が必須であるが、両親が腎提供を熱望しても、血液型が不適合であると移植を諦めていたが、この移植が可能となり、さらにその成績においても成人よりも良好であったためいち早く普及した^{9) - 11)13)16)23)25)29)}。

生体肺移植では2名のドナーが必要であり、核家族化しているわが国では血液型を一致させることは至難の業であるが、そのような組み合わせでは不適合移植が応用されるであろう。また、死体肝移植でも提供された肝臓を分割して血液型が異なった2人のレシピエントに移植することも可能である。

実際にカナダのWestらは、トロント地区の小児心移植において、適合移植のみを選択基準にレシピエントを選んでいった時期では57%の患児が待機期間中に死亡していたが、選択基準のルールを変更して不適合移植も可能にした結果、死亡率を7%までに低下させた実績を報告している⁵³⁾。

ABO血液型不適合腎移植は、今後はあらゆる同種臓器移植にも適応され、その手技や治療は、既存抗体陽性例の移植や、さらに近い将来、異種移植にも応用されることは間違いない事実である^{54) - 65)}。

結 論

1. ABO血液型不適合腎移植は、末期腎不全の根治的治療である。
2. ABO血液型不適合腎移植において、移植前の脱感作療法はもっとも大切な治療法である。

おわりに

以上、われわれの ABO 血液型不適合腎移植の研究と臨床応用について述べ、併せて今後の展開について触れた。

謝辞

最後に、この研究を支えていただいた2つの大学に謝辞を述べたい。

新潟大学医学部医学科を昭和49年(1974年)に卒業し、東京女子医科大学人工腎臓センター(現在、腎臓病総合医療センター)の故太田和夫先生のもとに入局し、20年間さまざまな疾患の治療に従事させていただけた。そこでは一般的な検査所見や画像診断などでは鑑別できないグレーゾーンの疾患が多いことを学んだ。その灰色の症例が、白になり健康を取り戻すのか、それとも黒になり、不幸な転帰を辿るのか臨床的勘と腕を磨くことができた。

平成7年(1995年)、新潟大学医学部(現在、新潟大学医歯学総合研究科 腎泌尿器病態学分野)、新潟大学医学部附属病院(現在、新潟大学医歯学総合病院)に赴任してからは、空間と時間を与えられ、考えることの重要性を学んだ。

この両大学の研究に対する支援がなければ、平成24年度日本医師会医学賞の受賞できなかった。改めて私を育ててくれた2つの大学に心から感謝の意を表したい。

また、研究・診療に協力していただいた先生方、医療スタッフと仲間、家族、特に厳しい試練に立たされたとき、励ましてくれた妻千枝子に心から感謝する。

本研究の一部は、「平成24～26年度 文部科学省・日本学術振興会 科学研究補助金 基盤研究(A) 24249078 研究代表者 高橋公太」から助成を受けたものであり、ここに深謝したい。

文 献

- 1) 高橋公太, 阿岸鉄三, 太田和夫: 腎移植拡大のための血液浄化法—特に ABO 不適合と既存抗体陽性例の生体腎移植, 日外会誌, 91: 1272-1276, 1990.
- 2) 高橋公太: ABO 血液型不適合腎移植 腎移植・血管外科, 2: 105-122, 1990.
- 3) Takahashi K, Tanabe K, Ooba S, Yagisawa T, Nakazawa H, Teraoka S, Hayasaka Y, Ito K, Toma H, Fugii K, Shimizu M, Agishi T and Ota K: Prophylactic use of a new immunosuppressive agent deoxyspergulin in patients with kidney transplantation from ABO - incompatible or preformed antibody positive donors. *Transplant Proc* 26: 1078-1082, 1991.
- 4) 高橋公太, 阿岸鉄三, 大場 忍, 田辺一成, 八木澤隆, 藤川博康, 河合達郎, 合谷信行, 中沢速和, 寺岡 慧, 東間 紘, 川口 洋, 伊藤克己, 安尾美年子, 早坂勇太郎, 江良和雄, 高橋和雄, 藤井寿一, 清水 勝, 太田和夫: ABO 血液型不適合間生体腎移植 13 例の経験, 移植 26: 95-104, 1991.
- 5) 高橋公太編集, 太田和夫, 阿岸鉄三監修: ABO 血液型不適合腎移植, 1991; 東京, 日本医学館, 1-121, 1991.
- 6) 田崎正行, 斎藤和英, 高橋公太: 腎臓と ABO 血液型糖鎖抗原, 今日の新移植 22: 477-485, 2009.
- 7) 高橋公太, 田中紘一編集: ABO 血液型不適合移植の新戦略—2001—東京, 日本医学館, 1-170, 2001.
- 8) Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T, Fuchinoue S, Oshima T, Yagisawa T, Nakazawa H, Goya N, Koga S, Kawaguchi H, Ito K, Toma H, Agishi T and Ota K: Long-term results of ABO - incompatible living kidney transplantation: a single center experience. *Transplantation* 65: 224-228, 1998.
- 9) Takahashi K, Saito K, Tanabe K, Toma H, Agishi T, Aikawa A, Ohara T, Hasegawa A, Uchida K, Takahara S, Okuyama A, Kamiryo Y, Takagi H, Sonoda T and Ota K: The first report of a 7-year survey on ABO - incompatible kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 5: 119-125, 2001.
- 10) Takahashi K: ABO - incompatible kidney transplantation. Amsterdam, Elsevier. 1-154, 2001.
- 11) Kawaguchi H, Hattori M, Ito K, Takahashi K, Yagisawa T, Agishi T and Ota K: A successful ABO blood type incompatible kidney transplantation. *Transplant Int.* 4: 63-64, 1991.
- 12) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S: Successful

- A1 - to - O ABO - incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti - CD20 monoclonal antibody infusion, splenectomy, and double - filtration plasmapheresis. *Transplantation* 74: 1207 - 1210, 2002.
- 13) Takahashi K, Kawaguchi H, Yagisawa T, Sonda K, Tanabe K, Toma H, Agishi T and Ota K: Partial kidney transplantation: a successful kidney transplantation in a child with severe cardiac failure by surgical mass reduction of an adult donor kidney. *Transplant Int* 25: 271 - 272, 1993.
- 14) Takahashi K, Sonda K, Okuda H, Nakazawa H, Kawaguchi H, Toma H, Agishi T, Ota K, Nakabayashi M and Takeda Y: The first report of a successful delivery in a women with an ABO - incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 56: 1288 - 1289, 1993.
- 15) Tamaki M, Ami M, Saito K and Takahashi K: Successful singleton pregnancy outcome resulting from in vitro fertilization after renal transplantation. *Transplantation*. 75: 1082 - 1083, 2003.
- 16) Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y, the Japanese ABO - incompatible kidney Transplantation Committee: Excellent long - term outcome of ABO - incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4: 1089 - 1096, 2004.
- 17) Takahashi K: Accommodation in ABO - incompatible kidney transplantation: Why do kidney grafts survive? *Transplant Proc.* 36: Supple 193 - 196, 2004.
- 18) Takahashi K: Accommodation in ABO - incompatible kidney transplantation. Amsterdam, Elsevier. 1 - 209, 2004.
- 19) Takahashi K: A new concept of accommodation in ABO - incompatible kidney transplantation *Clin Transplant.* 19: Supple 76 - 85, 2005.
- 20) Tanabe T, Ishida H, Horita S, Yamaguchi Y, Toma H and Tanabe K: Decrease of blood type antigenicity over the long - term after ABO - incompatible kidney transplantation. *Transplant Immuno.* 25: 1 - 6, 2011.
- 21) Iwasaki K, Miwa Y, Ogawa H, Yazaki S, Iwamoto M, Furusawa T, Onishi A, Kuzuya T, Haneda M, Watarai T, Uchida K and Kobayashi T: Comparative study on signal transduction in endothelial cells after anti - A/B and human leukocyte antigen antibody reaction: Implication of accommodation *Transplantation* 93: 490 - 397, 2012.
- 22) Hasegawa Y, Kato Y, Kaneko M, Ogasawara S, Shimazu M, Tanabe M, Kawachi S, Obara H, Shinoda M, Kitagawa Y, Narimatsu H and Kitajima M: Neutralization of blood group A - antigen by a novel anti - A antibody: Overcoming ABO - incompatible solid - organ transplantation. *Transplantation* 85: 378 - 385, 2008.
- 23) Takahashi K and Saito K: Present status of ABO - incompatible kidney transplantation in Japan. *Xenotransplant* 13, 118 - 122, 2006.
- 24) Saito K, Nakagawa Y, Suwa M, Kumagai N, Tanikawa T, Nishiyama T, Ueno M, Gejo F, Nishi S and Takahashi K: Pinpoint targeted immunosuppression; Anti - CD20/MMF desensitization with anti - CD25 in successful ABO - incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplant* 13: 111 - 117, 2006.
- 25) Shishido S, Aswanuma H, Sato H and Excellent long - term outcomes of ABO - incompatible kidney transplantation in children: Takahashi Editor. *International Congress Series* 1292, ABO - incompatible organ transplantation from Japan. Amsterdam Elsevier 42 - 49, 2006.
- 26) 高橋公太：ABO血液型不適合腎移植における新しい知見－ABO血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応の分類－移植 41: 243 - 254, 2006.
- 27) 高橋公太：ABO血液型不適合腎移植－ABO血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応の分類とその治療戦略 透析医会誌. 21: 467 - 478, 2006.
- 28) Takahashi K: Recent findings in ABO - incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody - mediated rejection due to ABO - blood - group - related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol* 11: 128 - 141, 2007.

- 29) Takahashi K: ABO - incompatible kidney transplantation Establishing a scientific framework. Amsterdam, Elsevier; 1 - 86, 2007.
- 30) Takahashi K: ABO - incompatible organ transplantation Curt Opin Organ Transplant 12: 409 - 414, 2007.
- 31) 高橋公太: ABO血液型不適合腎移植 Update 日腎会誌 50: 880 - 886, 2008.
- 32) Tasaki M, Yoshida Y, Takahashi K, et al.: Identification and characterization of major proteins carrying ABO blood group antigens in the human kidney. Transplantation 87: 1125 - 1133, 2009.
- 33) Takahashi K, Saito K, Nakagawa Y, Tasaki M, Hara N and Imai N: Mechanism of acute antibody - mediated rejection in ABO - incompatible kidney transplantation: Which anti - A/anti - B antibodies are responsible, natural or de novo? Transplantation 89: 635 - 637, 2010.
- 34) Takahashi K: ABO - incompatible kidney transplantation Why is hyperacute rejection absent?. Amsterdam, Elsevier, 1 - 121, 2011.
- 35) 中川由紀, 田崎正行, 斎藤和英, 高橋公太: 抗血液型抗体価が高い ABO血液型不適合腎移植の3症例, 腎移植・血管外科 23: 21 - 27, 2011.
- 36) 高橋公太, 田中絃一編集: ABO血液型不適合移植の新戦略 - 2012 - 日本医学館, 東京. 1 - 78, 2012.
- 37) Takahashi K and Saito K: ABO - incompatible kidney transplantation. Transplantation Reviews 27: 1 - 7, 2013.
- 38) 高橋公太編著: 奔流 腎移植の歴史, ABO血液型不適合腎移植への挑戦, わが国第1例目の腎移植の偉業を讀んで, 東京, 日本医学館. 1 - 188, 2013.
- 39) Ohdan H, Swenson KG, Gray HSK, Yang YG, Xu Y, Thall AD and Sykes M: Mac - 1 - negative B - 1b phenotype of natural antibody - producing cells, including those responding to gal α 1, 3gal epitopes in α 1, 3 - galactosyltransferase - deficient mice. J Immunol 165: 5518 - 5529, 2000.
- 40) Irei T, Ohdan H, Zhou W, Ishiyama K, Tanaka Y, Ide K and Asahara T: The persistent elimination of B cell responding to blood group A carbohydrates by synthetic group A carbohydrates and B - 1 cell differentiation blockade: novel concept in preventing antibody - mediated rejection in ABO - incompatible transplantation. Blood 110: 4567 - 4575, 2007.
- 41) Barry JM and Murray JE: The first human renal transplants J Urol. 176: 888 - 890, 2006.
- 42) Starzl TE, Marchiro TL, Holmes JH, Hermann G and Britain T: Renal homografts in patients with major donor recipient blood group incompatibilities. Surgery 55: 195 - 200, 1964.
- 43) Gleason RE, Murray JE, Report from kidney transplant registry: Analysis of variables in the function of human kidney transplants. Transplantation 52: 343 - 359, 1967.
- 44) Slapak M, Naik RE and Lee HA: Renal transplant in a patient with major donor - recipient blood group incompatibility. Reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. Transplantation 31: 4 - 7, 1982.
- 45) Alexandre GPJ, Bruyère MDE, Squifflet JP, Moriau M, Latinne D and Piason Y: Human ABO incompatible living donor renal homografts. Neth J Med 28: 231 - 234, 1985.
- 46) Alexandre GPJ, Squifflet JP, Bruyère MDE, Latinne D, Moriau M, Carlier M, Piason Y and Lecomte C: ABO incompatible related and unrelated living donor renal allografts. Transplant Proc 18: 452 - 455, 1986.
- 47) Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, Carliner M and Pirson Y: Present experience in a series of 26 ABO incompatible living donor renal allografts. Transplant Proc 19: 4538 - 4542, 1987.
- 48) Alexandre GPJ, Latinne D, Gianello P, et al: Preformed cytotoxic antibodies and ABO - incompatible grafts. Clin Transplant 5: 583 - 593, 1991.
- 49) Tyden G, Kumlien G and Fehrman I: Successful ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen - specific immunoadsorption and rituximab. Transplantation 76: 730 - 742, 2003.
- 50) 日本移植学会 日本臨床腎移植学会 腎移植臨

- 床登録集計報告（2012）2011年実施症例の集計。移植47: 400-415, 2012.
- 51) 高橋公太：平成24年度日本医師会医学賞 ABO血液型不適合腎移植への挑戦－免疫学的禁忌の克服と臨床応用の普及，日本医師会雑誌141: 2243-2347, 2013.
- 52) 高橋公太編集：腎移植連絡協議会からの提言，変貌する腎移植－ABO血液型不適合臓器移植患者の輸血のガイドラインと先行的腎移植－東京，日本医学館1-89, 2012.
- 53) West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Lee KJ, Cardella CJ, Benson LN, Rebecky IM and Coles JG: ABO-incompatible heart transplantation in infant. *N Engl J Med.* 344: 793-800, 2001.
- 54) Minaguchi J, Takahashi K, Toma H, Teraoka S, Hayasaka Y, Agishi T and Ota K: Removal of pre-formed antibodies by plasmapheresis prior to kidney transplantation. *Transplant Proc.* 18: 1083-1086, 1986.
- 55) 安尾美年子，斎藤典子，早坂勇太郎，巴ひかる，東間 紘，高橋公太，寺岡 慧，太田和夫：DST後の患者血清におけるドナー特異的リンパ球抗体の検討，移植，21: 234-238, 1986.
- 56) Takahashi K, Yagisawa T, Tanabe K, Teraoka S, Hayasaka Y, Yasuo M, Fuchinoue S, Honda H, Toma H, Agishi T and Ota K: Outcome of kidney transplantation in highly sensitized patients after donor-specific blood transfusion. *Transplant Proc.* 19: 3655-3660, 1987.
- 57) 田邊一成，高橋公太，阿岸鉄三，有賀悦子，安尾美年子，斎藤典子，早坂勇太郎，町田二郎，小山一郎，小野 紫，河野登起男，本田 宏，大場忍，瀧之上昌平，中村倫之助，寺岡 慧，東間 紘，太田和夫：前感作抗体陽性例に対する積極的腎移植の試み，移植25: 126-132, 1990.
- 58) Nakagawa Y, Saito K, Morioka T, Tomita Y, Takahashi K and Oite T: Serum antibody activity to glomerular endothelial cells is a useful indication for renal allograft rejection. *Transplant Proc.* 33: 3289-3292, 2001.
- 59) Nakagawa Y, Saito K, Morioka T, Tomita Y, Takahashi K and Oite T: The clinical significance of antibody to vascular endothelial cells after renal transplantation. *Clin Transplant.* 16 Suppl 8: 51-57, 2002.
- 60) Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, Shimizu T and Tanabe K: Changes in anti-HLA antibody titers more than 1 year after desensitization therapy with rituximab in living-donor kidney transplantation. *Transplant Immunol.* 23: 220-223, 2010.
- 61) Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, Shimizu T and Tanabe K: Evaluation of low-dose rituximab induction therapy in living related kidney transplantation. *Transplantation* 89: 1466-1470, 2010.
- 62) 中川由紀，池田正博，田崎正行，斎藤和英，成田一衛，高橋公太：腎移植における抗ドナー陽性症例の治療戦略，今日の移植，24: 197-204, 2011.
- 63) Ishida H, Hirai T, Kohei N, Yamaguchi Y and Tanabe K: Significance of qualitative and quantitative evaluations of anti-HLA antibodies in kidney transplantation. *Transplant Int.* 24: 150-157, 2011.
- 64) Zan L, Xu B, Nameta M, Zhng Y, Magdeldin S, Yoshida Y, Yamamoto K, Fujinaka H, Yaoita E, Tasaki M, Nakagawa Y, Saito K, Takahashi K and Yamamoto T: Profiling of kidney vascular endothelial cell plasma membrane proteins by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Exp Nephrol.* 17: 327-337, 2013.
- 65) Takahashi K: ABO-incompatible kidney transplantation Overcoming hyperacute rejection and establishing clinical strategies Amsterdam, Elsevier; 1-45, 2013.