



令和2年9月11日

臓器移植における難治性拒絶メカニズムを解明しました  
～ 血液型不適合移植および異種移植の課題解決に向け前進 ～

【本研究成果のポイント】

- 血液型不適合移植および異種移植の難治性拒絶反応のメカニズムを解明しました。
- BTK 阻害薬や HDAC 阻害薬が、これらの難治性拒絶反応を極めて効果的に回避し得ることを発見しました。
- 今回の結果は、異種移植における長年の課題を打開するもので、臨床応用可能な新たな免疫制御療法へとつながる成果です。

【概要】

臓器移植は、臓器不全に対する唯一の根治療法ですが、ドナー不足が常態化しています。その緩和手段として ABO 血液型不適合移植が行われています。また、ドナー不足の根本的解決の手段として、動物の臓器を用いた異種移植の実用化に向けて、研究が進められてきました。これらの手段に共通した障壁が、糖鎖抗原に対する難治性拒絶反応です。

広島大学大学院 医系科学研究科 大段 秀樹教授らの研究グループは、血液型不適合移植における難治性拒絶反応及び異種移植の拒絶反応に既存の免疫抑制薬が効かないメカニズムを、遺伝子改変マウスの移植モデルを用いて解明しました。

さらに、BTK 阻害薬や HDAC 阻害薬が、不適合および異種移植の難治性拒絶反応を効果的に回避し得ることを発見しました。これらの薬剤は、本来、抗癌剤として開発された薬剤に新たな薬効を見出したもので、すでにヒトでの安全性や体内動態が確認されており、ドラッグリポジショニングとして臨床応用に高い期待が持たれます。

本研究の成果は、2020年8月31日に米学術誌「American Journal of Transplantation」のオンライン速報版に掲載されました。

<発表論文>

論文タイトル: TLR-MyD88-signaling blockades inhibit refractory B-1b cell immune responses to transplant-related glycan antigens

著者: 坂井 寛、田中 友加、田中 飛鳥、大段 秀樹

広島大学大学院 医系科学研究科 消化器・移植外科学

掲載雑誌: American Journal of Transplantation DOI: 10.1111/ajt.16288

【背景】

臓器移植におけるドナー不足の本質的な解決策として、再生医療と異種移植の研究が進められてきました。再生医療では、iPS 細胞から成熟した正常細胞や組織の誘導が可能になりましたが、臨床応用可能な臓器の再生には未だ方策がありません。一方、動物からの異種移植は、ゲノム編集などの新技術によってヒト型の遺伝子導入や動物由来のウイルスの排除が可能となり、現実味を帯びてきました。しかし、従来の免疫抑制薬が効かない難治性の拒絶反応を乗り越えられないままでした。

## 【研究成果の内容】

血液型不適合移植は、移植臓器の血管内皮に表出する血液型糖鎖に抗体が結合して血流が障害され、臓器機能が廃絶されてしまいます。免疫抑制薬（カルシニューリン阻害薬）は、拒絶の原因となる抗体の産生を効率よく抑制するため、その使用によって不適合臓器移植の臨床成績は良好となりました。しかし、予期せず激しい拒絶反応を発症する場合もあり、その機序は明らかにされていませんでした。

本研究では、糖鎖抗原に反応する B 細胞に発現するトル様受容体（Toll-like receptor：TLR）に刺激が加わると、カルシニューリン阻害薬の効果が消失することを発見しました。すなわち、ABO 不適合移植後に感染症を発症した場合、病原体が TLR を刺激してしまい、免疫抑制薬の効果が失われて拒絶反応が惹起されることが説明されました。

また、異種移植では、異種抗原が B 細胞受容体と共に TLR を刺激してしまうため、カルシニューリン阻害薬の効果が得られないことも明らかとなりました。そして、本来、抗癌剤として開発された BTK 阻害薬（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬）や HDAC 阻害薬（ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬）が、B 細胞受容体と TLR からの細胞刺激を同時に抑制し、異種移植の拒絶反応を完全に予防できることを証明しました。

## 【今後の展開】

異種移植が実用化されれば、時間的制限のある脳死移植や健康な家族が犠牲になる生体移植から解放され、臓器不全に苦しむ患者さんを救命することが可能になります。

## 【参考資料】

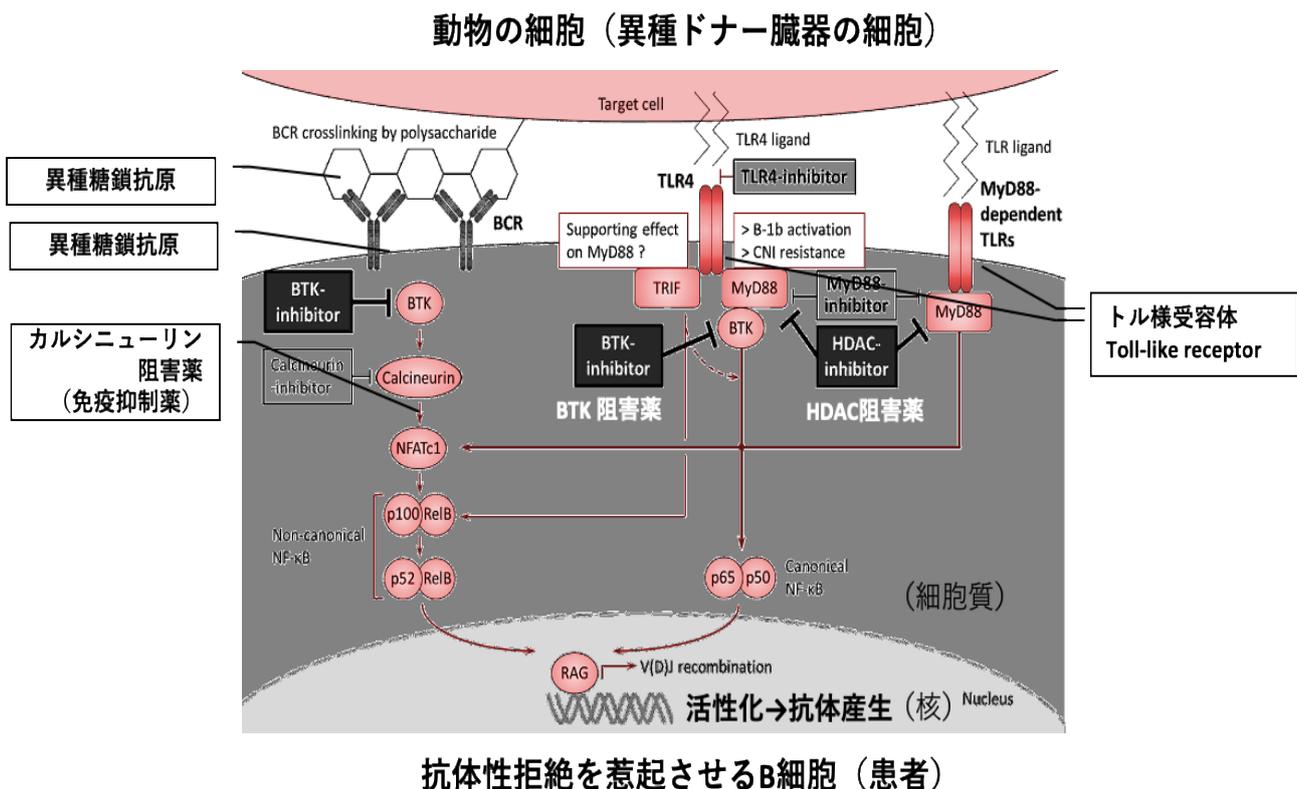


図 1. B 細胞受容体とトル様受容体の両方を遮断すると、異種糖鎖抗原に対する B 細胞免疫応答が抑制される機序（本研究で解明されたメカニズム）。

異種ドナーの細胞上の抗原 ( $\alpha$  Gal) が B 細胞受容体 (BCR) と接触すると同時に異種抗原がトル様受容体 (TLR) 接触すると、MyD88 シグナルが伝達されて B 細胞が活性

化し、抗  $\alpha$  Ga 抗体が産生されて拒絶反応が起こる。MyD88 シグナルは、カルシニユーリン活性の下流で機能する因子である NFATc1 を活性化するため、カルシニユーリン阻害薬が効かないことが解明された。BTK 阻害薬(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬)と HDAC 阻害薬(ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬)が、B 細胞受容体と TLR からの細胞刺激を同時に抑制し、異種移植の拒絶反応を完全に予防できる。

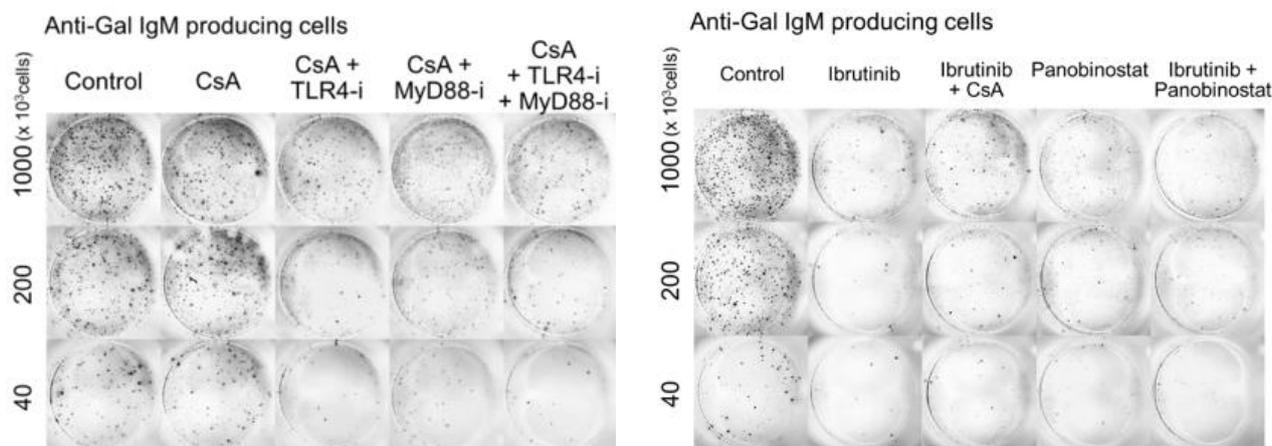


図2. 異種移植を行ったマウスの脾臓における抗  $\alpha$  Ga 抗体産生 B 細胞を可視化した (ELISPOT 解析: 黒い点が単位細胞当りの抗体産生 B 細胞)。左の図では、カルシニユーリン阻害薬(CsA)の投与では、抗  $\alpha$  Ga 抗体産生 B 細胞が減少していないのが分かる(効果がない)。しかし、TLR 阻害薬(TLR4-i)と MyD88 阻害薬(MyD88-i)の併用で、明らかな減少が観察される。右の図では、BTK 阻害薬(Ibrutinib)と HDAC 阻害薬(Panobinostat)が、抗  $\alpha$  Ga 抗体産生 B 細胞を著明に減少させ、その併用で完全に消失することが分かる。

### <用語説明>

トル様受容体(TLR)：細胞表面にある受容体タンパク質で、種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる機能がある。

MyD8：TLR の下流で 細胞の活性化を誘導するタンパク質

### 【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学  
教授 大段 秀樹

Tel：082-257-5220 FAX：082-257-5224

E-mail：[hohdan@hiroshima-u.ac.jp](mailto:hohdan@hiroshima-u.ac.jp)

<報道(広報)に関すること>

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ

Tel：082-424-3701 Fax：082-424-6040

E-mail：[koho@office.hiroshima-u.ac.jp](mailto:koho@office.hiroshima-u.ac.jp)

発信枚数：A4版 3枚(本票含む)