

[背景]

同種骨髄移植は、多くの難治性の血液疾患や免疫性疾患に対して行われている臨床治療である。これらの疾患に対して臨床での造血幹細胞移植による治療効果は向上し続けている一方で、移植後にさまざまな副作用が発症してきている。その大きな副作用の一つが移植片対宿主病 (GVHD) である。GVHD は急性および慢性に分類され、主な標的臓器は皮膚、肝臓、消化管であり、腎臓が標的臓器になることは少ないとされている。一方、造血幹細胞移植後の急性腎障害は約 70% の頻度で発症することが知られ、また、急性腎障害の発症そのものが慢性 GVHD へと発展し生存率に大きく関与することも報告されている。造血幹細胞移植後早期の急性腎障害は、血液疾患に使用する薬剤、骨髄移植導入の際の薬剤や全身放射線照射、抗生剤や感染症、GVHD の制御のための免疫抑制剤など多彩な機序により発症することが知られているが、腎臓の急性 GVHD の関与も疑われている。本研究は、ラットの同種骨髄移植モデルを用いて、腎臓の急性 GVHD の存在を検討し、移植後早期の急性腎障害への急性 GVHD の関連や、腎臓の急性 GVHD の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に解析を行った。

[方法]

実験群として Dark Agouti (DA) rat (RT1^a) の骨髄細胞 (6.0×10^7 個) を 10G の全身放射線照射を施行した Lewis rat (RT1^b) へ尾静脈より注射して同種骨髄移植を行った (DA-to-Lewis allogeneic BMT rat 群, n=5)。その後、免疫抑制剤を使用せずに 28 日まで、体重、身体所見の GVHD score、末梢血白血球数、腎機能や尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (u-NAG) を測定した。また、標的臓器である皮膚、肝臓や下部消化管と、腎臓の病理像を観察し、腎臓における炎症細胞浸潤を CD3, CD8, macrophage, CD4+ T cell, CD8+ T cell, donor 由来細胞に対する免疫染色を行い検討した。また腎臓でのサイトカイン発現を Real-time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (renal-time PCR) を用いて解析した。コントロール群として Lewis rat の骨髄細胞 (6.0×10^7 個) を 10G の全身放射線照射を施行した Lewis rat へ移植する Lewis-to-Lewis syngeneic BMT control rat 群 (n=5)、なにも治療をしない Lewis rat (non-BMT Lewis rat 群, n=3) を用いた。3 群比較は分散分析 (SPSS), 2 群比較 T-TEST を用いて比較検討した。

[結果]

Lewis-to-Lewis syngeneic BMT control rat 群や non-BMT control Lewis rat 群では移植後 28 日目まで急性 GVHD の発症を認めていない。DA-to-Lewis allogeneic BMT rat 群では、骨髄移植後早期より末梢血は donor 由来の白血球に置換され、移植

後 21 日から 28 日にかけて体重減少、皮膚紅斑、下痢、肝機能障害が出現し、病理学的にも皮膚、肝臓、消化管の急性 GVHD を認めた。移植後 28 日目には腎機能障害が確認され、血清 BUN の有意な上昇 (33.9 ± 4.7 mg/dL) や尿中 u-NAG の有意な上昇 (31.5 ± 15.5 U/L) を認めた。腎臓では小動脈周囲に炎症細胞浸潤を認め、全身の GVHD が進展するに従って、間質の広範な炎症細胞浸潤、傍尿管毛細血管炎、糸球体炎や動脈内膜炎を認めた。炎症細胞は donor 由来の CD4 陽性 Tcell や CD8 陽性 Tcell を含む CD3 陽性 T 細胞と CD68 陽性マクロファージで、尿管上皮の MHC class II の発現増強も認められ、腎移植における T 細胞関連型拒絶反応の病理所見に類似していた。腎臓内には免疫グロブリンや補体の沈着は認めなかった。Real-time PCR では移植後 28 日目に、他の臓器の急性 GVHD と同様に、腎臓内で interferon- γ (IFN- γ) と tumor necrosis factor- α (TNF- α) の有意な上昇を認めた。Interleukin-4 (IL-4) や IL-17 の有意な上昇は認めなかった。

[結語]

同種骨髄移植後は腎臓も急性 GVHD の標的臓器となることを示した。また、腎臓の急性 GVHD は移植腎の T 細胞関連型拒絶反応の病理像に類似し、尿中の u-NAG は腎臓の急性 GVHD の良いマーカーになることが示唆された。今後は臨床の造血幹移植医療において、移植後早期に発症する急性腎障害への腎臓の移植後急性 GVHD の関与を明らかにし、幹細胞移植後急性腎障害の制御に応用することが重要であると考えられる。