

ラット腎移植における免疫学的検討

—輸血による移植腎生着延長効果—

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 宮崎 重教授)

上 田 陽 彦

IMMUNOLOGICAL STUDIES ON RENAL
TRANSPLANTATION IN RATS—EFFECTS OF PRETRANSPLANT BLOOD TRANSFUSION
ON RENAL GRAFT SURVIVAL—

Haruhiko UEDA

*From the Department of Urology, Osaka Medical School**(Director: Prof. S. Miyazaki)*

An attempt was made to search the mechanism underlying the beneficial effect of blood transfusion effects using the rat renal transplantation model.

The mean survival time of (Sprague-Dawley (SD x Wistar)) F₁ renal grafts in untreated SD recipients was 11.3 days. Treatment to SD recipients with 1 ml of Wistar whole blood 7 to 21 days prior to transplantation prolonged the mean survival time of (SD x Wistar) F₁ renal grafts and maximum effect of prolongation (>81.3 days) was seen when renal transplantation was performed on the 9th day after the treatment. Treatment with Wistar bone marrow cells, red blood cells and platelets 9 days before transplantation prolonged the mean survival time to >41.0 days, >39.3 days and >46.9 days, respectively, whereas no significant effect was observed in the SD recipients pretreated with Wistar thymocytes or with Wistar plasma. Third party blood transfusion also had moderate effects on the prolongation of renal graft survival, but maximum effects of blood transfusion were obtained by donor specific blood transfusion.

Sera taken from SD rats at various times after the treatment with Wistar whole blood were assayed for their ability to suppress the mixed leukocyte reaction (MLR) of SD responder and (SD x Wistar) F₁ stimulator cells. Suppressor activity rapidly increased with time up to 7 days after blood transfusion. Potent suppression of the MLR was observed with sera obtained between 7 and 15 days after the treatment. Thereafter, suppressor activity gradually decreased but sera obtained even 21 days after the treatment still suppressed the MLR by more than 50%.

The experimental results suggest that MLR suppressor factor(s) generated in the recipients by blood transfusion may play an important role in preventing renal graft rejection. Furthermore, not only class II antigens but also class I antigens in the transfusate may be relevant to the immune response which causes a beneficial effect by pretransplant blood transfusion.

Key words: Rat renal transplantation, Pretransplant blood transfusion, Mixed leukocyte reaction (MLR)

緒 言

今世紀のはじめ Landsteiner がヒトの赤血球 AB-O 型および Rh 型を確立して以来、輸血は貧血あるいはその他の疾患の治療法として臨床的に広く使用されてきた。臓器移植においては、1966年 Kissmeyer-Nielsen ら¹⁾ が既存抗体に起因する超急性拒絶反応を報告し、その後数年間は同種抗原に対する細胞毒性抗体の産生を回避するためには recipient に対して術前輸血をおこなわないほうがよいと一般に信じられていた。ところが1973年に Opelz ら²⁾ が死体腎移植において術前に輸血を受けた患者のほうが輸血を受けなかった患者に比べてむしろ移植腎の生着延長が認められたと報告し、その後の Opelz ら³⁾ によるさらに詳細な臨床成績や他の研究者⁴⁻¹⁶⁾ の報告にもとづき、現在では腎移植において術前輸血が移植腎の生着延長効果をもたらすことが一般に認められている。しかし血液のいずれの成分が生着延長効果をもたらすのか、また至適な輸血回数や時期などについては議論が多く、したがって移植腎の生着延長をもたらす機序については現在でも統一された見解は得られていない。臨床的には死体腎移植患者の主として retrospective な解析により、また実験的にはマウス、ラット、イス、サルなどを使用した種々の臓器の移植実験結果から、輸血による移植片の生着延長効果の機序に関していくつかの仮説が提示されている。たとえば suppressor cell の誘導¹⁷⁻¹⁹⁾、Fc receptor blocking antibody²⁰⁾ や anti-idiotypic antibody²¹⁾ などのいわゆる enhancing antibody の産生、そして macrophage の機能阻害²²⁾ や α_2 -macroglobulin²³⁾ による非特異的な免疫反応抑制などがある。このような宿主の免疫応答に影響をおよぼす血液の成分についての研究もいくつか報告されている。そして血液の細胞成分のなかでも、主要組織適合性 class II 抗原を有する細胞が重要な役割を演じているという報告が多いが^{24,25)}、class I 抗原陽性細胞の関与を示唆している報告²⁶⁾ も散見される。

輸血による移植腎の生着延長に関する機序をあきらかにすることは、臓器移植によって引き起こされる複雑な免疫反応をより詳細に理解し、また臨床的腎移植においてもより効果的な免疫抑制療法を開発することに貢献するものと考えられる。そこで著者はラットの腎移植モデルを用いて、輸血による移植腎生着延長効果の機序を解明することを本研究の目的とした。今回は、*in vivo* の実験モデルにおいて、輸血から移植までの期間、成分別輸血、strain specificity について

観察し、*in vitro* では輸血後のラット血清をリンパ球混合培養に添加した場合の反応抑制効果を検討することにより、輸血が移植腎の生着延長をもたらす免疫学的機序について考察した。

材料および方法

実験動物：Wistar, Sprague-Dawley (SD), (SD × Wistar) F₁ (KEARI 社、吹田市) および Fischer ラット (静岡実験動物) を使用した。これら4種のラットはすべて10~12週齢で体重約300gの雄を使用した。Wistar, SD, Fischer の3系のラットについては、あらかじめ皮膚移植実験をおこない3系とものおおのほぼ均一な genetic background を有し、かつ互いに異なる主要組織適合抗原をもっていることを確認した。

ラット腎移植：Lee²⁷⁾ の microsurgical technique に準じてラット腎移植をおこなった。donor の右腎を摘出し、ヘパリン加生理食塩水にて灌流した後 graft の腎動脈、腎静脈をそれぞれ recipient の大動脈、下大静脈に端側吻合した。動脈の吻合には 8-0 Ethilon black nylon (Ethicon Inc.)、静脈の吻合には 7-0 Mersilk (Ethicon Inc.) を使用した。尿路の再建は silastic tube (Cat. No. 602-105, Dow Corning Co.) を stent として用いて尿管膀胱吻合をおこなった。腎移植の完了と同時に recipient の個有腎は両側とも摘出した。術後1日目の尿量が7ml以上得られた場合に腎移植術は成功したものと判定し、recipient の生存日数をもって移植腎の生着日数とした。なお、移植腎の平均阻血時間は約25分であった。

Recipient の前処置：腎移植をおこなう前に以下に記した全血、細胞または血漿を recipient (SD ラット) の陰茎背静脈より注入した。

- (1) Wistar ラットの全血 (1 ml)
- (2) Wistar ラットの骨髓リンパ球 (4×10^6 , 全血 1 ml 中に含まれる白血球数に相当する)
- (3) Wistar ラットの胸腺リンパ球 (4×10^6)
- (4) Wistar ラットの赤血球 (4×10^9)
- (5) Wistar ラットの血小板 (2×10^8)
- (6) Wistar ラットの血漿 (0.5 ml)
- (7) Fischer ラットの全血 (1 ml)

(2)から(6)までは、細胞または血漿を生理食塩水で全量1mlとし、対照としては生理食塩水1mlを使用した。細胞成分の分離採取は下記の方法によりおこなった。

○骨髓リンパ球：Wistar ラットの長管骨の骨髓を

低温の phosphate buffered saline (PBS) (阪大微生物病理研究会) で洗浄し、得られた細胞浮遊液を Ficoll-Paque (Pharmacia Fine Chemicals, Sweden) に重層した。これを 400 g で 30 分間遠心した後、中間のリンパ球層を採取した。

○胸腺リンパ球：Wistar ラットの胸腺を摘出し、これを nylon mesh (NBC 工業㈱, 東京) の上で粉碎して PBS 細胞浮遊液を作成し、上記と同様に Ficoll-Paque によりリンパ球層を採取した。

○赤血球：ヘパリン加全血を Ficoll-Paque に重層し 400 g で 30 分間遠心した後、沈澱した赤血球層を採取した。赤血球浮遊液をさらに Ficoll-Paque 法で分離し、この操作を 3 回繰り返した。塗抹標本を作製して白血球の混入がないことを確認した。

○血小板：acid-citrate-dextrose を加えた全血を 350 g で 10 分間遠心して上清を採取し、ついでこの上清を 750 g で 15 分間遠心し、沈澱した血小板層を採取した。

このようにして得られたおのおの細胞浮遊液を生理食塩水にて 2 回洗浄した後、それぞれ目的とする濃度に調整した。

血清の準備：Wistar ラットの全血 1 ml で前処置された数匹の SD ラットから心臓穿刺により血液を採取し、室温にて血清を分離した。対照としては無処置の SD ラット血清を使用し、それぞれの血清は 56°C の恒温槽の中で 30 分間静置して不活性化した後、凍結保存した。

脾細胞およびリンパ節細胞の準備：脾臓および腸間膜リンパ節を無菌的に摘出した後、それぞれ nylon mesh を通して粉碎し PBS 細胞浮遊液を作製した。400 g, 10 分間の遠心にて細胞洗浄を 3 回繰り返した後、Ficoll-Paque 法にてリンパ球層を採取した。細胞をさらに 3 回洗浄した後、5% fetal calf serum (FCS) (Grand Island Biological Co. USA) を含有した PBS に浮遊させた。ついで plastic adherent cell を除去するために、脾細胞および腸間膜リンパ節細胞の浮遊液をペトリディッシュ (90×20 mm ニプロ医工㈱) に薄層し 37°C にて 30 分間、5% CO₂ 培養器内で培養して plastic non-adherent cell を採取した。この操作を 3 回繰り返した後、0.04% トリパンプルー液にて細胞数を検算した。この時点での細胞の viability は 95% 以上であった。

リンパ球混合培養 (MLR)：SD ラットの脾細胞を responder cell, SD ラットまたは (SD×Wistar) F₁ ラットのリンパ節細胞を stimulator cell として、96 穴平板のマイクロテストプレート (Cat. No. 001012

9200, Dynatech Co.) を使用して one way MLR をおこなった。responder cell と stimulator cell の細胞数は、それぞれ 1×10⁶/well ずつとし、培養液量は 300 μl/well とした。培養液としては RPMI 1640 (Grand Island Biological Co.) 100 ml 中に HEPE 25 mM, NaHCO₃ 200 mg, 2-mercaptoethanol 5×10⁻⁵ M, penicillin G 1,000 単位, streptomycin 10 mg (すべて半井化学薬品㈱), 5% FCS (rot #29K 2033) を加えたものを使用した。培養は CO₂ 培養器内 (37°C, 5% CO₂) で 96 時間おこない、その後 ³H-thymidine (specific activity 5 Ci/mmol) を 1 μCi/well ずつ加えた。³H-thymidine 添加後さらに 18 時間培養した後、Semi Automatic Multiple Cell Harvester (LABO-MASH, Labo Science Co.) を用いてグラスファイバーフィルター (LM101-10, Labo Science Co.) に細胞を回収した。高熱乾燥後のフィルターにシンチレーション液 (ユニバーゲル, p-po, popop, nonionic surfactant in xylene 半井化学薬品㈱) を 3 ml 加え、液体シンチレーションカウンター (TRI-CARB 300C Liquid Scintillation System, Packard Instrument Co., Inc.) で細胞内に取り込まれた放射能 (cpm) を測定した。培養はすべて triplicate でおこない、その平均値と標準偏差を計算した。上記の MLR に、Wistar ラットの全血で前処置された SD ラットの血清を培養直前に加えた場合の反応抑制率を下記の数式により計算した。

$$\text{抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{前処置された SD ラット血清を加えたときの cpm}}{\text{無処置の SD ラット血清を加えたときの cpm}} \right) \times 100$$

結 果

Wistar ラットの全血 1 ml で SD ラットを前処置後、移植までの日数を変化させた場合の移植腎生着延長効果

Wistar ラットの全血 1 ml を SD ラットに静注し、その直後および 1～21 日目に腎移植をおこない、それぞれの場合の移植腎の生着日数を観察した。結果は Table 1 に示した。無処置の SD ラットに (SD×Wistar)F₁ ラットの腎を移植した場合の生着日数は 11～13 日で平均 11.8 日であった。前処置直後、1 日目、3 日目および 5 日目に移植された腎の平均生着日数は、それぞれ 13.2 日、12.6 日、12.2 日、15.3 日であり、いずれも無処置群との間に有意差は認められなかった。しかし、前処置後 7 日目に腎移植をおこなった場合の平均生着日数は 51.2 日以上と有意に延長し、ま

Table 1. Survival of (SD×Wistar) F₁ renal grafts in SD rats pretreated with Wistar whole blood at different days before transplantation^a

Treatment of SD recipients	(SD×Wistar) F ₁ renal graft survival (days) ^b	Mean survival days	Fraction of rats survived >30 days
None	11, 11, 11, 13, 13	11.8	0/5
Wistar whole blood (1ml) ^c , days before transplantation			
0 ^d	8, 10, 15, 15, 18	13.2	0/5
1	6, 11, 13, 13, 20	12.6	0/5
3	12, 12, 16, 16, 21	12.2	0/5
5	11, 11, 14, 16, 19, 21	15.3	0/6
7	18, 23, 31, 35, >100, >100,	>51.2	4/6
9	13, 75, >100, >100, >100, >100,	>81.3	5/6
14	9, 14, 37, >100, >100,	>52.0	3/5
21	13, 19, 24, 31, >100, >100,	>47.8	3/6

a: All recipients were bilaterally nephrectomized immediately after the completion of renal transplantation.

b: Graft survival was assessed by recipient survival.

c: One ml of Wistar whole blood was injected i.v. into the penile vein of SD recipients at specified days before transplantation.

d: Treatment was done at the time of transplantation.

Table 2. Survival of (SD×Wistar) F₁ renal grafts in SD rats pretreated with various immunogens from Wistar rats^a

Treatment of SD recipients	(SD×Wistar) F ₁ renal graft survival (days) ^b	Mean survival days	Fraction of rats survived >30 days
Saline (1ml)	11, 13, 13, 14, 14,	13.0	0/5
Wistar whole blood (1ml)	13, 75, >100, >100, >100, >100,	>81.3	5/6
Wistar bone marrow cells (4×10 ⁶) ^c	10, 29, 30, 33, 44, >100,	>41.0	4/6
Wistar thymocytes (4×10 ⁶) ^c	7, 13, 16, 16, 21, 24,	16.2	0/6
Wistar red blood cells (4×10 ⁹) ^c	11, 17, 29, 33, 41, 44, >100,	>39.3	4/7
Wistar platelets (2×10 ⁸) ^c	8, 15, 28, 34, 43, >100, >100,	>46.9	4/7
Wistar plasma (0.5 ml) ^d	9, 12, 12, 18, 21	14.4	0/5

a: Renal transplantation with bilateral nephrectomy was performed on the 9th day after pretreatment.

b: Graft survival was assessed by recipient survival.

c: Cell suspension was made in 1 ml of saline.

d: Plasma was diluted to 1 ml with saline.

た6匹中4匹は30日以上生存した。Wistar ラットの全血投与による最大の移植腎生着延長効果は、投与後9日目に腎移植をおこなったときに認められ、その平均生着日数は81.3日以上であり、30日以上長期生着例は6匹中5匹であった。前処置後14日目および21日目に移植された腎の平均生着日数は、それぞれ52.0日以上、47.8日以上であり無処置群に比してあきらかに有意差が認められたが、生着延長効果は日数の経過とともに幾分減弱する傾向が認められた。

Wistar ラットの全血の成分に類似した immunogen にて SD ラットを前処置した場合の移植腎生着延長効果

Wistar ラットの全血投与による移植腎生着延長効果がいずれの血液成分によるものかを調べるために、種々の細胞成分および血漿を投与した SD ラットに (SD×Wistar) F₁ ラットの腎を移植した。腎移植はすべて前処置後9日目におこなった。Table 2 に示すごとく、生理食塩水 1 ml を投与した対照群では移

Table 3. Survival of allogeneic or semiallogeneic renal graft in SD rats pretreated with donor specific or third-party whole blood^a

Treatment of SD recipients ^b	Renal graft donor	Renal graft survival (days) ^c	Mean survival days	Fraction of rats survived >30 days
Saline	Wistar	6, 9, 9, 11, 12,	9.3	0/6
Wistar whole blood	Wistar	46, >100, >100, >100, >100,	>89.2	5/5
Fischer whole blood	Wistar	7, 16, 28, 55, 55,	31.4	2/5
Saline	Fischer	6, 6, 6, 7, 9,	6.8	0/5
Wistar whole blood	Fischer	11, 13, 18, 27, 34,	20.6	1/5
Fischer whole blood	Fischer	11, 14, 23, 30, 31, >100	>34.8	3/6
Saline	(SD×Wistar)F ₁	11, 13, 13, 14, 14,	13.0	0/5
Wistar whole blood	(SD×Wistar)F ₁	13, 75, >100, >100, >100, >100,	>81.3	5/6
Fischer whole blood	(SD×Wistar)F ₁	14, 23, 27, 30, 31,	25.0	2/5

a: Renal transplantation with bilateral nephrectomy was performed on the 9th day after pretreatment.
 b: One ml of whole blood or saline was injected i.v. into the penile vein of SD recipients.
 c: Graft survival was assessed by recipient survival.

植腎の生着日数は11~14日で平均13.0日であった。全血 1 ml 中に含まれる白血球数に相当する 1×10^6 個の骨髓リンパ球を投与した場合には平均生着日数は41.0日以上と有意な延長が認められ、30日以上生着したものは6匹中4匹であった。同様な移植腎生着延長効果は Wistar ラットの赤血球 (4×10^8) や血小板 (2×10^8) で SD ラットを前処置した場合にも認められ平均生着日数はそれぞれ39.3日以上、46.9日以上であった。しかしながら、これら3者の平均生着日数は Wistar ラットの全血で前処置した場合 (81.3日以上) とする比較するとかなり短いものであった。いっぽう、胸腺リンパ球 (平均生着日数: 16.2日) や血漿 (平均生着日数: 14.4日) の単独投与による前処置では移植腎の生着延長効果は認められなかった。

術前輸血による移植腎の生着延長効果に関する strain specificity

ラット腎移植において、移植腎の生着延長におよぼす術前輸血の効果が系特異性か否かを検討するために、いくつかの recipient と donor の組み合わせを作り、donor specific な全血または third party の全血で recipient に前処置をおこなった。この実験においても、腎移植は前処置後9日目におこなった。結果は Table 3 に示した。SD ラットを recipient とし Wistar ラットを donor とした場合、対照群 (生理食塩水 1 ml) における移植腎の平均生着日数が9.3日であったのに対して、Wistar ラットの全血で前処置した群の平均生着日数は89.2日以上と著明に延長しており、しかもこの群の recipient はすべて30日以上長期生着例であった。いっぽう third party である Fischer ラットの全血にて前処置をおこなった SD ラットに Wistar ラットの腎を移植した場合にもやはり生着延長効果が認められたが、前述の donor specific blood transfusion (DST) と比較するとその効果はかなり弱いものであった。すなわち、この群における平均生着日数は31.4日で、5匹中3匹の recipient では30日以内に移植腎は拒絶された。Table 3 に示したように、SD ラットを recipient とし Fischer ラットまたは (SD×Wistar) F₁ ラットを donor とした場合の結果も、前述の Wistar ラットを donor として用いた場合とほぼ同様の傾向が認められた。すなわち腎の donor と系を異にするラットの血液で前処置した群でも対照群と比較すると有意な移植腎の生着延長効果が認められたが、この効果は前処置に用いた血液の donor と移植腎の donor が同系である DST のほうがはるかに著明であった。

Table 4. Inhibition of the MLR by sera from SD rats pretreated with Wistar whole blood

Responder cells ^a	Stimulator cells ^b	added sera	concentration of sera (μ l/well) ^c	³ H thymidine incorporation (mean cpm \pm SD)	Percent suppression ^d
SD	SD			32,548 \pm 7,626	
SD	F ₁			230,838 \pm 30,211	
SD	F ₁	SD ^e	0.5	277,022 \pm 8,378	23.7%
SD	F ₁	p-SD ^f	0.5	211,363 \pm 22,309	
SD	F ₁	SD	1	223,539 \pm 25,477	10.0%
SD	F ₁	p-SD	1	201,103 \pm 55,228	
SD	F ₁	SD	2	213,429 \pm 3,383	9.1%
SD	F ₁	p-SD	2	193,955 \pm 6,272	
SD	F ₁	SD	4	186,173 \pm 5,138	79.5%
SD	F ₁	p-SD	4	38,204 \pm 7,292	
SD	F ₁	SD	8	190,407 \pm 31,213	78.8%
SD	F ₁	p-SD	8	40,448 \pm 8,039	
SD	F ₁	SD	16	98,382 \pm 2,621	71.5%
SD	F ₁	p-SD	16	27,995 \pm 1,496	
SD	F ₁	SD	32	95,727 \pm 5,227	62.3%
SD	F ₁	p-SD	32	36,091 \pm 4,156	

a: 1×10^6 spleen cells from normal SD rats per well were used as responder cells.

b: 1×10^6 lymphnode cells from normal SD or (SD \times Wistar) F₁ rats per well were used as stimulator cells.

c: Total volume of culture medium was 300 μ l/well.

d: Percent suppression = $\left(1 - \frac{\text{cpm with pretreated SD sera}}{\text{cpm with normal SD sera}}\right) \times 100$.

e: Normal SD sera.

f: Sera from SD rats 9 days after the pretreatment with Wistar whole blood.

Wistar ラットの全血で前処置を受けた SD ラットの血清による MLR 抑制効果

ラットにおいて術前輸血が移植腎の生着延長をもたらす機序を詳細に知る目的で、SD ラットの脾細胞を responder cell, (SD \times Wistar) F₁ ラットのリンパ節細胞を stimulator cell とするリンパ球混合培養反応 (MLR) に、Wistar ラットの全血 1 ml で前処置された SD ラットの血清を種々の濃度で添加し、³H-thymidine uptake におよぼす影響を観察した。対照としては無処置の SD ラット血清を使用した。著者はこの種の実験を12回おこなったが、その代表的な実験結果を Table 4 に示した。無処置の SD ラット血清を 0.5~32 μ l/well (300 μ l) の濃度で MLR

開始時に添加したところ、8 μ l/well 以下の濃度では血清を加えない場合と比較して ³H-thymidine uptake に有意差は認められなかった。いっぽう、Wistar ラットの全血で前処置した後9日目に採取した SD ラット血清を添加した場合には 2 μ l/well, 4 μ l/well, 8 μ l/well の濃度において対照の血清を添加した場合と比較してそれぞれ9.1%, 79.5%, 78.8%の MLR 抑制効果が認められた。

前項で述べた SD ラット血清の MLR 抑制効果が、反応の kinetics の変化による見かけ上の抑制効果か否かを知るために、MLR 開始時に対照の SD ラット血清および Wistar ラットの全血投与後9日目の SD ラット血清 (8 μ l/well) を添加し、培養時間

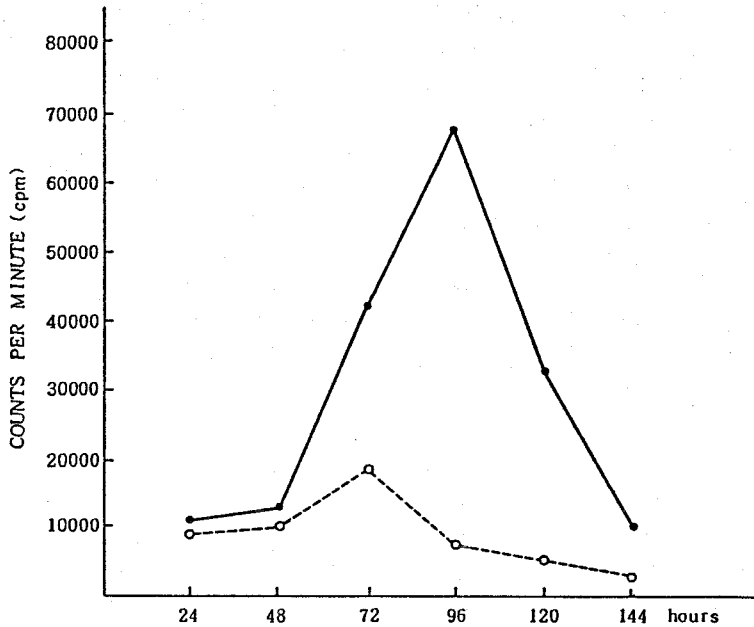


Fig. 1. Kinetics of the MLR of SD responder and (SD x Wistar) F₁ stimulator cells after the addition of sera from normal or pretreated SD rats. Cultures were harvested daily after 18-hr pulse with (³H)-thymidine.

Figure 1 illustrates the incorporated radioactivity (cpm) of parallel cultures by adding 8 μl per well of normal SD sera (●—●) or sera from SD rats 9 days after the treatment with Wistar whole blood (○---○).

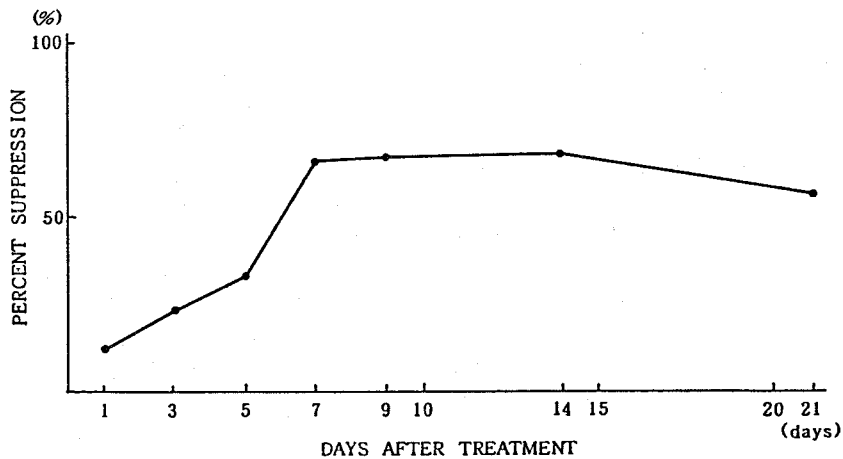


Fig. 2. Appearance and persistence of suppression of the MLR by SD sera after treatment with Wistar whole blood.

SD responder and (SD x Wistar) F₁ stimulator cells were cultured with normal SD sera or sera taken from SD rats various days after allogeneic blood transfusion at a concentration of 8 μl per well. Cultures were pulsed with (³H)-thymidine after 96 hr of incubation. Percent suppression was calculated by the formula described in Materials and Methods.

を24, 48, 72, 96, 120, 144時間として、両者の MLR を経時的に観察した。この実験の結果は Fig. 1 に示した。対照の SD ラット血清を MLR に添加した場合の ^3H -thymidine uptake は96時間培養の時に最高値を示した。いっぽう、前処置した SD ラットの血清を添加した場合の ^3H -thymidine uptake は72時間培養で最高値を示したが、対照の血清を添加した場合と比較して、いずれの培養時間においても低値であった。またトリパンプル液を用いて MLR 内の細胞の viability を検査したところ、対照の血清を添加した MLR と前処置した血清を添加した MLR との間には、いずれの培養時間においても viability に有意差は認められなかった。

ついで、Wistar ラットの全血を投与された SD ラットの血清に認められた MLR 抑制効果の経時的变化を知るために、全血投与後1~21日目に採取した SD ラット血清を $8 \mu\text{l}/\text{well}$ の濃度で MLR に加え、96時間培養後の ^3H -thymidine uptake におよぼす影響を観察した。前処置後経時的に採取した SD ラット血清の MLR 抑制率を計算し、Fig. 2 に示した。血清の MLR 抑制率は、Wistar ラットの全血投与後7日目までに急速に上昇し、その後は15日目まで高値を持続した。全血投与後15日以後の MLR 抑制率はやや低下傾向を示したが、21日目でも50%以上の強い MLR 抑制効果が認められた。

考 察

1973年、Opelz ら²⁾が死体腎移植を受けた患者148例の retrospective な調査から、術前に輸血を受けたことのない患者 ($n=39$) の場合、移植腎の1年生着率が $40 \pm 8\%$ であったのに対し、10回以上の輸血を経験した患者 ($n=28$) では1年生着率が $80 \pm 8\%$ だったと報告して以来、他の研究者^{4~16)}からも同様な結果が次々と報告され、現在では移植前の輸血が移植腎の生着延長に有効であることが一般に認められている。また動物実験においても、術前に輸血を受けた recipient では移植腎が有意に生着延長することが確かめられている。しかし、このような輸血による移植腎の生着延長効果がどのような機序にもとづいて発現されるのかについては議論の多いところであり、したがって臨床的に最適な術前輸血のプロトコルを確立することが困難となっている^{28,29)}。そこで著者はラットの同種腎移植をモデルとして、*in vivo* では recipient を全血あるいは全血の各成分に類似した種々の immunogen で前処置した場合の移植腎の生着日数を観察し、*in vitro* ではリンパ球混合培養 (MLR)

を用いて、術前輸血の移植腎生着延長効果の機序について検討した。

まず、輸血から腎移植をおこなうまでの期間と移植腎の生着延長効果との関係を知るために、Wistar ラットの全血 1 ml を SD ラットに投与し、輸血直後、輸血後1, 3, 5日目に移植をおこなったところ、これらの群では移植腎の生着延長効果は認められなかったが、輸血後7, 9, 14, 21日目に移植をおこなった群では無処置群と比較して有意な生着延長効果が認められた。著者の実験系では、輸血後9日目に腎移植をおこなった場合の生着延長効果が最も著明であった。Fabre と Morris³⁰⁾ は (DA×Lewis) F₁ ラットを donor, DA ラットを recipient とした腎移植モデルを用いて、輸血から腎移植までの期間と移植腎の生着期間との関係について検討している。彼らは 0.5 ml の Lewis ラットの全血を用いて DA ラットを前処置した後、移植までの期間を1日, 7日, 27~40日の3群に分けて観察し、前処置後1日目に移植をおこなった群では移植腎の生着延長効果は認められなかったが、前処置後7日目および27~40日の間に腎移植をおこなった場合には、いずれの群においても有意な生着延長効果が認められ、その効果の程度は両群ともほとんど同じであったと報告している。著者の実験結果と Fabre らの結果との間にはわずかな相違がみられるが、いずれにしてもラットにおいては1回の術前輸血による移植腎生着延長効果は、輸血後7日以降に移植した場合に発現され、少なくとも輸血後3週間以上持続しているものと考えられる。(Lewis×BN) F₁ ラットから Lewis ラットへの腎移植モデルにおいても、donor の骨髓細胞³¹⁾ あるいは脾細胞³²⁾ の術前投与による免疫抑制効果は、投与後1~2週間に腎移植をおこなった場合にもっとも著明であると報告されており、Marguet ら³³⁾ の WAG ラットから BN ラットへの心臓移植モデルにおいても輸血から心臓移植までの最適な期間に関して同様な結果が示されている。いっぽう、ヒトの腎移植においては術前の最終輸血が腎移植前の1~3カ月の間におこなわれた場合に有意な移植腎の生着延長効果が認められたと報告しているものが多い^{34~36)}。

つぎに、術前輸血による移植腎の生着延長効果が血液中のいずれの成分に起因するかを知る目的で、Wistar ラットの血液中の成分に類似した種々の immunogen を投与した SD ラットに (SD×Wistar) F₁ ラットの腎を移植したところ、骨髓リンパ球、赤血球、血小板を投与した群で移植腎の生着延長効果が認められた。しかし、おのおのの成分を単独に投与した

場合の生着延長効果は全血を投与した場合と比較すると弱い傾向がみられた。この結果から輸血による移植腎生着延長効果は複数の成分の組み合わせ、あるいは単に抗原の絶対量に依存していることが推測される。著者の実験系では胸腺リンパ球または血漿を単独に投与した場合には移植腎の生着延長効果は認められなかった。Jeckel ら³⁷⁾は BN ラットの赤血球 (8×10^9) を前投与された Wag/Rij ラットに BN ラットの腎を移植したところ著明な生着延長効果を認め、recipient の血清中に産生された erythrocyte-associated antigen に対する抗体の重要性を passive transfer の実験によりあきらかにしている。

また、Martin と Hewitt³⁸⁾ は BN ラットを donor, Lewis ラットを recipient とする腎移植モデルを用いて、BN ラットの赤血球あるいは骨髄リンパ球にて Lewis ラットを前処置した場合には移植腎の生着延長効果が認められたが、胸腺リンパ球や血漿では有意な生着延長効果は認められなかったと報告している。彼らは赤血球を使用した場合には SD antigen (class I antigen) が、骨髄リンパ球を使用した場合には Ia antigen (class II antigen) が、active enhancement の誘導に重要な役割を演じているのではないかと考察している。EI-Malik ら¹⁴⁾も DA ラットを donor, Lewis ラットを recipient とした腎移植モデルを用い、DA ラットの血液の成分を用いて Lewis ラットを前処置した場合に生着延長効果が認められたのは B リンパ球、赤血球または血小板投与群であり、T リンパ球および血漿投与群では効果は認められなかったと報告している。しかも生着延長効果は赤血球を投与した場合に最大であり、B リンパ球を投与した場合は全血投与群とほぼ同程度であり、血小板投与群の生着延長効果は軽度であったと述べている。彼らは前処置を受けた Lewis ラットの血清中に、B リンパ球を投与した際には Fc receptor blocking antibody が出現し、赤血球を投与した際には、haemoagglutinating antibody が出現していることを確認し、これらの抗体の出現が移植腎の生着延長効果に関与しているのではないかと述べている。以上のように、ラットの腎移植にかぎってみると、種々の immunogen の前投与による移植腎の生着延長効果を検討した諸家の報告は著者の結果とほぼ一致している。すなわち主要組織適合抗原 (MHC antigen) についてみると、class I antigen のみを有している赤血球や血小板、また class II antigen を多量に有している B リンパ球や骨髄リンパ球の前投与により、これらの抗原によって誘導された

recipient の免疫状態の変化が移植腎の生着延長効果をもたらすものと考えられる。著者の実験結果からは、術前に投与された血液中に含まれる class I および class II antigen が、おのおの recipient 内で免疫応答をひき起こし、それらの相加または相乗効果によって、移植腎の生着が延長するものと考えられた。胸腺リンパ球の前投与で移植腎の生着延長効果が認められなかったのは、class I antigen の量が少ないために recipient に十分な免疫応答をおこさせることができなかったためではないかと推測される。血漿のみの投与で移植腎の生着延長が認められたという報告はほとんどみられず、著者の実験結果からもこのことは確認された。いっぽう、ラットの心臓移植をモデルとした実験系においては、術前輸血の効果は class II antigen が主役をなしているという報告が多い^{24,25)}。ラットにおける腎移植と心臓移植にみられる実験結果の差異は、腎が心臓に比べてはるかに多量の MHC antigen をもっていること³⁹⁾、あるいは臓器特異抗原の存在などに起因していると思われる。ヒトの腎移植では一般に赤血球のみを投与した場合には移植腎の生着延長効果はないとされている³⁾が、ヒトの赤血球では MHC antigen は証明されておらず、このことを考慮すればヒトの腎移植の成績も著者の実験結果と矛盾するものではないと考えられる。著者は血小板投与群においても生着延長効果を認めたが、Borleffs ら⁴⁰⁾や Oh ら⁴¹⁾は rhesus monkey を用いた腎移植モデルで、血小板にて前処置をおこなった場合に移植腎の生着延長効果を認めたと報告し、その効果は全血を投与した場合と比較して有意差が無く、しかも全血投与群に比して cytotoxic antibody の誘導がほとんどみられなかったと述べている。ラットでは補体活性が低下しているなどの理由で通常 hyperacute rejection は発現しない^{42,43)}が、臨床の腎移植では輸血によって誘導された cytotoxic antibody による hyperacute rejection が重要な問題であり、Borleffs らの実験結果からも臨床腎移植での術前血小板投与の有用性が示唆される。

術前輸血による移植腎の生着延長効果における strain specificity に関しては、Table 3 に示したように、移植の9日前に全血を投与した場合にはいずれの donor と recipient の組み合わせにおいても対照群と比較すると有意な移植腎の生着延長効果が認められた。しかも donor specific blood transfusion (D-ST) をおこなった場合 (血液の donor と移植腎の donor の strain が同じ) は、third party の輸血をおこなった場合 (血液の donor と移植腎の donor

の strain が異なる)と比較して、いずれの donor と recipient の組み合わせにおいても平均生着日数がうまわっており、DST をおこなったほうがより効果的であるという結果が得られた。この結果から術前輸血による移植腎の生着延長効果の発現には recipient の特異的な免疫応答機構だけでなく非特異的な免疫応答機構も関与していると考えられる。臨床的にも、donor との間に高い MLR 係数を有する生体腎移植の recipient に対して DST をおこなうと良好な結果が得られたという報告が数多くみられ⁴⁴⁻⁴⁸⁾、生体腎移植における DST の有用性が注目されている。

MLR は移植片に対する recipient の免疫応答をよく反映している *in vitro* の実験系であるといわれている。Nagarkatti ら⁴⁹⁾は、B6AF₁ (H-2K^bk^dB^d) および DBA/2 マウス (H-2^d) を用いた実験で、DBA/2 マウスの全血 (0.1 ml) を1週間間隔で1~4回投与した B6AF₁ マウスの血清を採取し、この血清が MLR におよぼす影響について検討している。それによると、1回または2回の輸血をおこなった群では MLR はほとんどあるいはまったく抑制されなかったが、3回または4回の輸血をおこなった群では有意に抑制された。そして、彼らはこの MLR 抑制効果は inhibitory antibody が responder T cell の recognition site (receptor) に直接作用するためであると考察している。著者の実験では、Wistar ラットの全血を投与した後9日目に採取した SD ラットの血清を MLR に添加したところ、対照の血清を添加した場合と比較して ³H-thymidine uptake は著明に抑制された。MLR の培養時間を変化させたときの経時的な ³H-thymidine uptake や cell viability の測定結果から、この MLR 抑制効果は反応の時間的な変化や viability の低下によるものではないことが証明され、全血輸血を受けた SD ラットの血清中には MLR を抑制する因子が含まれていることがあきらかとなった。また輸血後経時的に採取した SD ラットの血清を MLR に添加したところ、Fig. 2 に示したように、血清の MLR 抑制率は輸血後7日目までに急速に上昇し、その後15日目までは高値を維持し、21日目ではやや低下する傾向を示した。この MLR 抑制率の時間的推移は *in vivo* での移植腎の生着延長効果 (Table 1) とよく相関しており、輸血後の recipient の血清中に出現する MLR 抑制因子が輸血による移植腎の生着延長効果に重要な役割を演じていることが示唆された。

輸血の移植片生着延長効果の機序について考察するときには、用いられた動物や実験方法の違いをねに

念頭におく必要があり、臨床の腎移植では donor selection theory⁵⁰⁾ も軽視することはできないが、現在までに提示されているおもな仮説は、clonal deletion, antigen specific suppressor cell の誘導, enhancing antibody の産生などによる抗原特異的な免疫反応抑制と、macrophage の機能阻害, nonspecific suppressor cell の誘導などによる非特異的な免疫抑制に分類される。実際には、これらのいずれかが単独に作用しているというよりも、質的、量的あるいは時間的に複雑に組み合わせられて、臓器移植におけるいわゆる輸血の効果が発現するものと考えられる。著者の strain specificity を検討した実験成績からも、抗原特異的な要素と非特異的な要素の両者が関与していることが示唆された。最近、Terasaki⁵¹⁾ は輸血による移植腎の生着延長効果は clonal deletion にもとづいていると主張している。彼は輸血による primary な感作を受けた recipient が secondary な刺激として腎移植を受けた時に、多量の免疫抑制剤 (手術時に分泌される内因性の副腎皮質ステロイドも含めて) が反応細胞の clone を減少または消滅させ、その結果移植腎の生着延長がもたらされると述べている。しかしながら、著者の今回の実験結果からは Terasaki の clonal deletion theory は否定的であった。すなわち、MLR を用いた実験では、輸血後の recipient の血清中にはあきらかに MLR 抑制因子が存在していることが示され、この因子の産生を clonal deletion theory のみで説明することはできない。いっぽう、輸血によって suppressor cell が誘導されることを示唆した研究は数多く報告されている。Carpenter⁵²⁾ は北アメリカの57の移植センターにおける術前輸血の効果を分析した結果、donor antigen が強力な suppressor response を誘導する可能性があり、DST が古典的な免疫学的寛容状態を導くのに関与しているのではないかと述べている。Burrows ら¹⁹⁾ も術前輸血が輸血後早期に働く nonspecific suppressor cell を賦活化する可能性があることと述べ、Lenhard ら¹⁸⁾、J.A. Light ら⁵³⁾ は輸血によって2種の異なった細胞性免疫抑制が働いていることを示唆している。すなわち DST から移植までの期間が短い場合には monocyte を介する nonspecific suppressor cell が誘導され、期間が長くなれば specific suppressor cell が誘導されると述べている。いわゆる enhancing antibody について、MacLeod ら⁵⁴⁾ は術前輸血を受けた腎移植患者の血清中には B 細胞上の Fc receptor の機能を阻害する抗体 (Fc receptor blocking antibody) が存在していることを

見出し、この抗体の出現と移植腎の生着率とがよく相関していたと報告している。Singal ら⁵⁵⁾は、輸血を受けたことのある患者や移植腎が生着している患者の血清を、ウサギの補体とともに、患者自身の細胞を responder cell とする MLR に加えると反応が抑制されたが、輸血の経験がない患者やすでに移植腎が拒絶された患者の血清にはこの MLR 抑制効果は認められなかったと報告し、輸血による移植腎の生着延長効果は recipient の血清中に産生された anti-idiotypic antibody が recipient の T 細胞上の specific antigen binding receptor と結合することに起因しているのではないかと考察している。Fagnilli ら²¹⁾も臨床の腎移植における輸血の効果には、輸血によって誘導された anti-T cell receptor antibody (anti-idiotypic antibody) が重要な機能を果たしていると報告している。著者は今回の研究で、輸血後の recipient の血清中に MLR 抑制因子が出現することを見出し、*in vivo* での実験結果と比較検討することによりこの MLR 抑制因子が移植腎の生着延長に重要な役割を演じていることを示した。今後、この因子の本体が suppressor cell から分泌された物質であるのか、Fc receptor blocking antibody または anti-idiotypic antibody であるのか、あるいはこれら以外の物質であるのかを同定することにより、術前輸血による移植腎の生着延長効果の機序をさらに詳細に検討する必要があると考えられる。

結 語

ラット腎移植モデルを用いて、輸血による移植腎生着延長効果を検討し、その機序を解明することを本研究の目的とした。

1) 無処置の SD ラットに (SD×Wistar)F₁ ラットの腎を移植した場合の平均生着日数は、11.8日であった。

2) Wistar ラットの全血 1 ml で前処置をおこなった SD ラットに、輸血直後および 1～21日目に F₁ ラット腎を移植したところ、7～21日目に移植をおこなった場合には有意な生着延長効果が認められ、最大の効果は 9 日目に移植をおこなった場合であり、その平均生着日数は 81.3 日以上であった。

3) Wistar ラットの全血の成分に類似した immunogen にて SD ラットを前処置したところ、骨髓リンパ球、赤血球、血小板投与群で有意な生着延長効果が認められたが、胸腺リンパ球、血漿投与群では延長効果は認められなかった。

4) SD, Wistar, (SD×Wistar)F₁, Fischer ラット

を用いて、いくつかの recipient と donor の組み合わせを作り、donor specific または third party の全血で recipient に前処置をおこなったところ、両者とも移植腎の生着延長効果が認められたが、donor specific な輸血のほうがより効果が著明であった。

5) Wistar ラットの全血 1 ml で前処置を受けた SD ラットの血清を、SD ラットの脾細胞を responder cell, (SD×Wistar)F₁ ラットのリンパ節細胞を stimulator cell とするリンパ球混合培養 (MLR) に添加したところ反応抑制効果が認められ、その効果は輸血後 7 日目までに急上昇し、15 日目まで高値を維持した。その後の MLR 抑制効果はやや低下傾向を示したが、21 日目でも 50% 以上の強い抑制効果が認められた。

6) 以上の結果より、ラット腎移植モデルにおいては術前輸血によって recipient の血清中に産生された MLR 抑制因子が移植腎の生着延長に重要な役割を演じており、recipient の免疫応答の発現には輸血液中の class II antigen のみならず class I antigen も関与していることが示唆された。

本論文の要旨は第 18, 19, 20 回日本移植学会総会において発表した。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜った恩師 宮崎 重教授に深甚なる謝意を表します。また直接御指導頂きました岡田茂樹講師に深謝します。

参 考 文 献

- 1) Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP and Fjeldborg O: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 2: 662~665, 1966
- 2) Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR and Terasaki PI: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplantation Proc* 5: 253~259, 1973
- 3) Opelz G, Mickey MR and Terasaki PI: HLA matching and cadaver kidney transplant survival in north America. *Transplantation* 23: 490~497, 1977
- 4) van Hooff JP, Kalff MW, van Poelgeest AE, Persijn GG and van Rood JJ: Blood transfusions and kidney transplantation. *Transplantation* 22: 306~308, 1976
- 5) Persijn GG, van Hooff JP, Kalff MW, Lansbergen Q and van Rood JJ: Effect of

- blood transfusions and HLA matching on renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation Proc* **9**: 503~505, 1977
- 6) Festenstein H, Sachs JA, Paris AMI, Pegrum GD and Moorhead JF: Influence of HLA matching and blood-transfusion on outcome of 502 London transplant group renal-graft recipients. *Lancet* **1**: 157~161, 1976
 - 7) Fuller TC, Delmonico FL, Cosimi AB, Huggins CE, King M and Russell PS: Effects of various types of RBC transfusions on HLA alloimmunization and renal allograft survival. *Transplantation Proc* **9**: 117~119, 1977
 - 8) Polesky HF, McCullough JJ, Yunis E, Helgeson MA, Andersen RC, Simmons RL and Majarian JS: The effects of transfusion of frozen-thawed deglycerolized red cells on renal graft survival. *Transplantation* **24**: 449~452, 1977
 - 9) Sirchia G, Mercuriali F, Scalomogna M, Rosso V, Pizzi C and Poli F: The cadaver kidney transplantation programme of Milano. *Transplantation* **23**: 391~395, 1977
 - 10) Uldall PR, Wilkinson R, Dewar PJ, Murray S, Morley AR, Baxby K, Hall RR and Taylor RMR: Factors affecting the outcome of cadaver renal transplantation in Newcastle upon Tyne. *Lancet* **2**: 316~319, 1977
 - 11) Briggs JD, Canavan JSF, Dick HM, Hamilton DNH, Kyle KF, Macpherson SG, Paton AM and Titterington DM: Influence of HLA matching and blood transfusion on renal allograft survival. *Transplantation* **25**: 80~85, 1978
 - 12) Opelz G and Terasaki PI: Prolongation effect of blood transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* **22**: 380~383, 1976
 - 13) Morris PJ, Oliver D, Bishop M, Cullen P, Fellows G, French M, Ledingham JG, Smith JC, Ting A and Williams K: Results from a new transplantation unit. *Lancet* **2**: 1353~1356, 1978
 - 14) El-Malik F, Malik STA, Varghese Z, Sweny P and Moorhead JF: The enhancing and sensitizing effects of donor blood components, including dendritic cells, in a rat renal allograft model. *Transplantation* **38**: 213~216, 1984
 - 15) Fabre JW and Morris PJ: The effect of donor strain blood pretreatment on renal allograft rejection in rats. *Transplantation* **14**: 608~617, 1972
 - 16) Opelz G and Terasaki PI: Dominant effect of transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* **29**: 153~158, 1980
 - 17) Marquet RL, Heystek GA, Niessen GJCM and Jeckel J: Induction of suppressor cells by a single blood transfusion in rats. *Transplantation Proc* **14**: 397~399, 1982
 - 18) Lenhard V, Massen G, Seifert P, Johannsen R and Grosse-Wilde H: Characterization of transfusion-induced suppressor cells in prospective kidney allograft recipients. *Transplantation Proc* **14**: 329~332, 1982
 - 19) Burrows L, Schanzer H, Miller C, Giaonone G, Feingold R, Fotino M and Rubenstein P: Effects of repeated, small aliquot, same donor transfusions of HL-A defined blood on prospective recipients. *Transplantation Proc* **14**: 272~275, 1982
 - 20) MacLeod AM, Power DA, Mason RJ, Stewart KN, Shewan WG, Edward N and Catto GRD: Possible mechanism of action of transfusion effect in renal transplantation. *Lancet* **2**: 468~470, 1982
 - 21) Fagnilli L and Singal DP: Blood transfusions may induce anti-T cell receptor antibodies in renal patients. *Transplantation Proc* **14**: 319~321, 1982
 - 22) Keown PA and Descamps B: Improved renal allograft survival after blood transfusion: a nonspecific, erythrocyte-mediated immunoregulatory process?. *Lancet* **6**: 20~22, 1979
 - 23) Proud G: Blood transfusion and organ transplantation. *Annals of the royal college of surgeons of England* **6**: 271~279, 1980
 - 24) Lauchart W, Alkins BJ and Davies DAL: Only B lymphocytes induce active enhancement of rat cardiac allografts. *Transplantation* **29**: 259~261, 1980

- 25) 永田松夫・落合武徳・浅野武秀・林 良輔・坂本 薫・鈴木孝雄・榎本和夫・軍司祥雄・植松武史・佐藤 博：Donor Specific Blood Transfusionの移植片生着延長効果における Ia 陽性細胞の意義。—ラット同種心移植モデルを用いて—。移植 **19**：393~399, 1983
- 26) Hibberd AD and Scott LJ: Allogeneic platelets increase the survival of rat renal allografts. *Transplantation* **35**: 622~624, 1984
- 27) Lee S: An improved technique of renal transplantation in the rat. *Surgery* **61**: 771~773, 1967
- 28) Moore SB: The emigma of blood transfusions and kidney transplantation. *Myo Clinic Proc* **57**: 431~438, 1982
- 29) Rapaport FT and Dausset J: The possible role of leukocyte components in the production of the beneficial effects of blood transfusion in human transplantation. *Transplantation Proc* **15**: 952~955, 1983
- 30) Fabre JW and Morris PJ: The effect of donor strain blood pretreatment on renal allograft rejection in rats. *Transplantation* **14**: 608~617, 1972
- 31) Ockner SA, Guttman RD and Lindquist RR: Renal transplantation in the inbred rat. *Transplantation* **9**: 30~38, 1980
- 32) Stuart FP, Fitch FW and Rowley DA: Specific suppression of renal allograft rejection by treatment with antigen and antibody. *Transplantation Proc* **2**: 483~488, 1970
- 33) Marquet RL, Heystek GA and Tinbergen WJ: Specific inhibition of organ allograft rejection by donor blood. *Transplantation Proc* **3**: 708~710, 1971
- 34) Werner-Favre C, Jeannet M, Harder F and Montandon A: Blood transfusions, cytotoxic antibodies, and kidney graft survival. *Transplantation* **28**: 343~346, 1979
- 35) Hourmant M, Soullillou JP and Bui-Quang D: Beneficial effect of blood transfusion. *Transplantation* **28**: 40~43, 1979
- 36) Betuel H, Touraine JL, Malik MC, Bonnet MC, Carrie J and Traeger J: A policy of deliberate transfusions before kidney transplantation. *Transplantation Proc* **14**: 151~155, 1982
- 37) Jeckel J, van Dongen J, Major G and Harder F: Enhancement of rat renal allograft with antibodies directed against erythrocyte-associated antigens (EAA). *Transplantation Proc* **9**: 969~972, 1977
- 38) Martin DC and Hewitt CW: Enhancement of rat renal allografts with various immunogens. *Invest Urol* **18**: 406~408, 1981
- 39) Hart DNJ and Fabre JW: Quantitative studies on the tissue distribution of Ia and SD antigens in the DA and Lewis rat strains. *Transplantation* **27**: 110~119, 1979
- 40) Borleffs JCC, Neuhaus P, van Rood JJ and Balner H: Platelet transfusions have a positive effect on kidney allograft survival in rhesus monkeys and induce virtually no cytotoxic antibodies. *Transplantation Proc* **15**: 985~987, 1983
- 41) Oh JH, McClure HM and Tuttle EP: Immunological unresponsiveness induced by platelet transfusion in rhesus monkeys. *Transplantation* **36**: 727~728, 1983
- 42) French ME: The early effects of alloantibody and complement on rat kidney allografts. *Transplantation* **13**: 447~451, 1972
- 43) Guttman RD: Genetics of acute rejection of rat cardiac allografts and a model of hyperacute rejection. *Transplantation* **17**: 383~386, 974
- 44) Salvatierra O, Vincenti F, Amend W, Potter D, Iwaki Y, Opelz G, Terasaki P, Duca R, Cochrum K, Hanse D, Stoney RJ and Feduska NJ: Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantation. *Annals of Surg* **192**: 543~552, 1980
- 45) Salvatierra O, Amend Jr W, Vincenti F, Potter D, Iwaki Y, Opelz G, Terasaki P, Duca R, Hanes D, Cochrum KC, Hopper S and Feduska NJ: Pretreatment with donor-specific transfusions in related recipients with high MLC. *Transplantation Proc* **13**: 142~149, 1981
- 46) Feduska NJ, Vincenti F, Amend W, Iwaki Y, Opelz G, Terasaki P, Duca R, Hopper

- S and Salvatierra O: An alternative to cadaver kidney transplants for patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* **32**: 517~521, 1981
- 47) Salvatierra O, Iwaki Y, Vincenti F, Amend W, Potter D, Opelz G, Terasaki P, Duca R, Hopper S and Feduska N: Incidence, characteristics, and outcome of recipients sensitized after donor-specific blood transfusions. *Transplantation* **32**: 528~531, 1981
- 48) Yamauchi J, Yamada Y, Otsubo O, Takahashi I, Sugimoto H, Kusaba K, Sakai A and Inou T: Prolongation of kidney transplant survival by donor-specific blood transfusion. *Transplantation Proc* **15**: 932~934, 1983
- 49) Nagarkatti PS, Joseph S and Signal DP: Induction of antibodies by blood transfusions capable of inhibiting responses in M-LC. *Transplantation* **36**: 695~699, 1983
- 50) Opelz G, Micky MR and Terasaki PI: Blood transfusions and kidney transplants: remaining controversies. *Transplantation Proc* **13**: 136~141, 1981
- 51) Terasaki PI: The beneficial transfusion effect on kidney graft survival attributed to clonal deletion. *Transplantation* **37**: 119~125, 1984
- 52) Carpenter CB: Deliberate transfusion of potential renal transplant recipients with specific donor blood. *Am J of Kidney Dis* **1**: 116~118, 1981
- 53) Light JA, Metz SJ and Oddenino K: Donor-specific transfusion with minimal sensitization. *Transplantation Proc* **15**: 917~923, 1983
- 54) MacLeod AM, Mason RJ, Stewart KN, Power DA, Shewan WG, Edward N and Catto GRD: Fc-receptor-blocking antibodies develop after blood transfusions and correlate with good graft outcome. *Transplantation Proc* **15**: 1019~1021, 1983
- 55) Singal DP, Fagnilli L and Joseph S: Blood transfusions induce antiidiotypic antibodies in renal transplant patients. *Transplantation Proc* **15**: 1005~1008, 1983

(1985年5月1日受付)