

氏名	李 穎
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2995号
学位授与の日付	平成18年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	ANALYSES OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN OPERATIONAL TOLERANCE AFTER PEDIATRIC LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION (小児生体肝移植後の免疫寛容患者における末梢血リンパ球の解析)
論文調査委員	(主査) 教授 長澤 丘 司 教授 中畑 龍 俊 教授 清水 章

論 文 内 容 の 要 旨

(背景)

免疫抑制療法の進歩に伴い、肝移植の成績は飛躍的に向上した。しかし、免疫抑制剤使用による弊害(感染症・薬剤の副作用)は移植医療に残された大きな課題である。また、最近成人症例の増加に伴い、C型肝炎ウイルスによる肝硬変、肝癌が移植の適応となる場合が多いが、移植後の免疫抑制下ではC型肝炎の再燃が急速におき、移植後の予後は良好ではない。このような理由から、免疫抑制剤を使用せずとも移植臓器が拒絶されない状態すなわち免疫寛容が成立することは患者にとって大変に好ましい。ところが、ヒトの免疫寛容のメカニズムは明らかにされておらず、肝移植後に拒絶の危険を避け安全に免疫抑制剤を中止または減量するための信頼できる指標がない。

動物実験のレベルで免疫寛容の成立に重要な役割を果たしていると考えられている免疫調節細胞がいくつも同定されてきた。これらは、CD4陽性CD25陽性制御性T細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞のサブセットなどである。一方、ヒトではこれら免疫調節細胞が免疫寛容にどのような役割を果たすのか、十分に明らかにされていない。申請者は京都大学で生体肝移植を受けたあとで免疫寛容の成立した患者の末梢血単核球のフェノタイプを網羅的に検討し、免疫寛容との関係を調べた。

(方法)

肝移植後に免疫寛容の成立した患者12名(Gr-Tol)、拒絶のため免疫抑制剤を減量できない患者、または、免疫抑制剤を減量中の患者(Gr-IS)19名、及び年齢の一致した健常人(Gr-Vol)24名を対照として末梢血単核球のフェノタイプの特徴を比較検討した。末梢血単核球はフローサイトメーターにより分析した。

(結果)

制御性T細胞と考えられるCD4陽性CD25強陽性の細胞集団の割合、B細胞の割合、およびV δ 1/V δ 2比($\gamma\delta$ 細胞のサブセットの比率)が免疫寛容群(Gr-Tol)で他の二群(Gr-IS)(Gr-Vol)に比較して増加していた。一方、NK細胞の割合は免疫寛容群(Gr-Tol)では他の二群(Gr-IS)(Gr-Vol)に比較して減少していた。NKT細胞の割合は免疫抑制剤の中止の有無にかかわらず、肝移植を受けた患者(Gr-Tol)(Gr-IS)では健常人(Gr-Vol)に比較して減少していた。

一方、T細胞、CD4陽性細胞、CD8陽性細胞、 $\alpha\beta$ 細胞、 $\gamma\delta$ 細胞の割合は、(Gr-Tol)(Gr-IS)(Gr-Vol)の3群で差がなかった。

(結論)

申請者は、免疫寛容患者における末梢血単核球フェノタイプの特徴を見出した。これらの所見は、免疫寛容の指標に関する重要な手がかりになると期待される。しかし、これらの単核球フェノタイプの変化が免疫寛容の成立にどのように貢献しているのか、今後リンパ球の機能にかかわる検討、及びフェノタイプのプロスペクティブな検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

免疫抑制療法の進歩に伴い、肝移植の成績は飛躍的に向上した。しかし、免疫抑制剤使用による弊害（感染症・薬剤の副作用）は移植医療に残された大きな課題である。従って免疫抑制剤を使用せずとも移植臓器が拒絶されない状態すなわち免疫寛容が成立することは患者にとって大変に好ましい。ところが、ヒトの免疫寛容のメカニズムは明らかにされておらず、肝移植後に拒絶の危険を避け安全に免疫抑制剤を中止または減量するための信頼できる指標がない。申請者は京都大学で生体肝移植を受けたあとで免疫寛容の成立した患者の末梢血単核球のフェノタイプを網羅的に検討し、免疫寛容との関係を調べた。

その結果、制御性 T 細胞と考えられる CD4 陽性 CD25 強陽性の細胞集団の割合、B 細胞の割合、および V δ 1/V δ 2 比 ($\gamma\delta$ 細胞のサブセットの比率) が免疫寛容の患者では、免疫抑制剤使用中の患者や健康人に比べて増加していた。一方、NK 細胞の割合は免疫寛容では減少していた。NKT 細胞の割合は免疫抑制剤の中止の有無にかかわらず、肝移植を受けた患者では減少していた。ヒトの免疫寛容と単核球のフェノタイプの関係はこれまで十分には検討されていなかったので、申請者の見出した所見は、免疫寛容の指標に関する重要な手がかりになると期待される。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年3月1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。