

京都大学	博士(医学)	氏名	上田大輔
論文題目	Low Titers of Anti-Donor ABO Antibodies after ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation: A Long-Term Follow-Up Study ( ABO 血液型不適合生体肝移植術後にドナー不適合血液型に対する血中抗体価が低下する - 肝移植後長期経過についての検討)		
<p>背景: ABO 血液型不適合ドナーからの肝移植 (ABO 不適合肝移植) の成績は、ABO 血液型一致・適合ドナーからの肝移植と比べて不良であると報告されている。ABO 不適合肝移植では、周術期に不適合である ABO 血液型抗原に対する抗体 (抗ドナー ABO 抗体) による抗体関連型拒絶反応が致死的な合併症を引き起こすからである。一方、周術期に抗体関連型拒絶反応が起こらなかった ABO 不適合肝移植症例の予後は ABO 一致・適合肝移植症例と遜色はない。このことは心臓、腎臓における血液型不適合移植においても同様の報告がされている。しかしながら、ABO 不適合肝移植における長期経過後の抗 ABO 血液型抗体についての研究報告はなく、今回の研究において ABO 不適合移植後長期における ABO 抗体価について検討を行った。</p> <p>方法: 1987 年から 2011 年までに京都大学医学部附属病院で ABO 不適合肝移植を施行した 250 人のうち、生存している患者は 143 人であった。このうち 81 人の患者を対象とした。対象症例の術後年数は 1.1-16.8 年であった。75 人は再移植せずに生存し、6 人は ABO 不適合肝移植後に移植後肝不全となり、ABO 一致・適合再肝移植を行っている。対象症例について ABO 抗体価、臨床データ、患者背景、周術期治療について検討を行った。抗 ABO 抗体価は microhemagglutination assay にて測定した。血液型 A、B 患者については抗ドナー ABO 抗体価を、O 型患者については抗ドナー ABO 抗体価に加え抗非ドナー ABO 抗体価をそれぞれ IgM、IgG に分けて測定した。これらの抗体価を術前、手術時、術後、術後長期経過時について検討を行った。</p> <p>結果: 術後長期経過時、ABO 不適合肝移植症例の抗ドナー ABO 抗体価は術前と比べて有意に低下していた。このうち O 型症例では、術後長期経過時の抗非ドナー ABO 抗体価は術前と比較して有意な低下は認めず、抗ドナー ABO 抗体価と比べ有意に高かった。ABO 不適合肝移植小児症例では、術後長期経過時の抗ドナー ABO 抗体価が成人症例と比べて有意に低下していた。6 名の ABO 不適合肝移植後に ABO 一致・適合再移植を行った症例では、再移植時に不適合移植肝を摘出するため不適合 ABO 血液型抗原は除去される。これらの症例では抗ドナー ABO IgG 抗体価の顕著な低下が持続したが、一方で抗ドナー ABO IgM 抗体価は術前より低下は認められるものの、再移植後に上昇傾向を示していた。</p> <p>結論・考察: ABO 不適合肝移植後、長期間経過すると抗ドナー ABO 抗体価が有意に低下していることが明らかになった。特に小児期に ABO 不適合肝移植を行った症例において顕著に認めた。これらの臨床経過から、血液型不適合移植後に長期間安定した症例においては抗体関連型拒絶反応がおこっておらず、accommodation (抗ドナー抗体は存在するが臨床的有害事象が発生しない状態) の成立、または抗ドナー ABO 抗体産生の消失が病態メカニズムとして考えられる。一方、再移植によって抗ドナー ABO 血液型抗原が除去されても抗ドナー ABO 不適合抗体価の低下は持続するが、IgM 抗体価は少し再上昇す</p>			

る。このことは、抗ドナー ABO 抗体価の低下に ABO 抗原の持続的な刺激が関与している可能性を示唆した。

(論文審査の結果の要旨)

ABO 血液型不適合肝移植は ABO 抗原に対する抗体 (抗ドナー ABO 抗体) による抗体関連型拒絶反応 (AMR) により致死的な合併症がおこる可能性があるため、生体部分肝移植に限って行われているが、周術期に AMR を起こさなかった症例の長期予後は良好である。本申請者は ABO 不適合肝移植を行った長期経過患者の ABO 抗体価の検討を行い、抗体産生メカニズムの解明を試みた。ABO 不適合肝移植後、グラフト生着した症例の術後遠隔期の抗ドナー ABO 抗体価は、術前抗体価と比べ有意に低下していた。さらに、O 型症例の検討から、ABO 抗体価の低下はドナー抗原特異的に起こっていた。移植時年齢による解析から、乳児、小児肝移植症例で術後遠隔期の抗ドナー ABO-IgG 抗体価の有意な低下を認め、抗ドナー ABO 抗体を産生しなくなった症例が有意に多かった。血液型不適合肝移植後、一致適合再肝移植をうけた症例の検討では、再移植後も抗ドナー抗体価の低下が持続することが判明した。以上から、ABO 不適合肝移植後、長期経過した症例では、血液型抗原に対する免疫学的低応答がドナー特異的に認められ、抗原がなくなっても持続することが示された。さらに移植時年齢が長期経過時にも ABO 抗原に対する免疫応答の相違に関与していることが明らかになった。

以上の研究は ABO 不適合肝移植における免疫状態の解明に貢献し、血液型不適合肝移植の免疫抑制療法の開発に寄与するところが多い。

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 31 年 3 月 11 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。