

京都大学	博士（医学）	氏 名	吉富 摩美
論文題目	Requirement of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression after liver transplantation (肝移植の後に免疫抑制剤を中止する前後におけるプロトコール生検の必要性)		
(論文内容の要旨)			
日本において、生体肝移植は多くの末期肝臓病患者の生命を救い、QOL を向上させてきた。しかし、患者が副作用を伴う免疫抑制剤に依存し続けなければならないという問題が未解決のまま残されている。それゆえ、免疫寛容（operational tolerance）の誘導、すなわち免疫抑制剤を完全に中止した後も長期にわたって移植片が生着している状態を確立することは患者にとって非常に好ましい。当施設ではプロトコルにのっとり免疫寛容の確立を試行してきた。その結果、他施設に比べ有意に多くの数の患者で免疫寛容が達成された。しかし、これまで免疫抑制剤を中止する前後にプロトコル生検は行われてきておらず、免疫寛容の組織学的なクライテリアは厳密に定義されていないままであった。これらの理由から生体肝移植術後に免疫抑制剤を完全に中止した患者にプロトコル生検を行い、拒絶の有無、移植片の構造上の変化の有無に関しての詳細な評価を行った。 免疫寛容患者 29 人（Gr-Tol）と免疫抑制剤を維持量で投与されている患者 29 人（Gr-IS）、ベースラインとなる正常肝ドナー11 人（Gr-BS）の間で比較を行った。患者背景で移植時のドナー年齢、性別、ABO マッチング、原疾患等に偏りは見られなかった。しかし、移植時のレシピエント年齢は Gr-Tol にて有意に低かった。また、移植から生検までの期間と、さらにそれをドナー年齢に加算した年数も Gr-Tol で有意に長かった。 拒絶反応や慢性拒絶の典型的な所見は Gr-Tol に見られなかった。しかし、Gr-Tol では他の二群に比し有意に門脈域の線維化が進行していた。免疫染色をしたところ、門脈域に見られる CD4+細胞が Gr-Tol,-IS で Gr-BS に比べ有意に増加していたが、Gr-Tol,-IS の間に差を認めなかった。CD8+細胞については三群間に差がなかった。一方、FOXP3+細胞は Gr-Tol で他の二群に比し有意に増加していた。さらに Gr-Tol の検体を詳しく調べたところ、FOXP3+細胞の殆どが CD4+細胞であり、CD8+細胞はわずかであった。これは CD4+ FOXP3+抑制性 T 細胞が免疫寛容の維持に重要な役割を果たす可能性を示唆する。Gr-Tol において、線維化の程度と免疫抑制剤を中止してからの期間、FOXP3 の数との間に相関はなかった。一方、線維化の程度と、レシピエントの移植時年齢や、移植から生検までの期間とドナー年齢を足したものと間に相関はなかった。しかし、線維化の進行していた患者で免疫抑制剤の再開や増量を行ったところ線維化の改善が見られた患者が存在したという事実は、線維化が免疫抑制剤の中止に伴って起こっている可能性が示唆される。 以上より、肝移植の患者に免疫抑制剤を中止する前後にはプロトコル生検を施行し、線維化の存在に細心の注意をはらう必要がある。			

（論文審査の結果の要旨） 臓器移植後に免疫抑制剤を中止しても移植臓器が十分に機能している状態；免疫寛容（operational tolerance）の病理学的定義は明確に示されていない。本論文では、世界で初めて小児生体肝移植後の免疫寛容の患者にプロトコル生検が施行され病理学的な所見が検討された。その結果、免疫寛容の患者の移植臓器には、免疫抑制剤を使用中の患者に比べて有意に線維化が進行していた。本検討では、対象群である免疫抑制剤使用群の移植から生検までの期間が、免疫寛容群のそれに比べて短いこと、移植時の年齢が免疫寛容群で有意に低いことから、線維化の理由に、移植臓器の老化や、患者の成長に伴う臓器の成長時に臓器にかかる物理的なストレスが関与している可能性が否定できない。しかし、免疫寛容の患者や、免疫抑制剤減量中の患者のなかで、線維化を理由に免疫抑制剤を再開したり、増量した患者のうち、線維化が軽減した患者がいるという事実は、線維化の理由に免疫抑制剤の中止が関与している可能性を支持する。これらの事実から本論文は、免疫寛容の患者におけるプロトコル生検の必要性を初めて示すものであり、今後の移植医療における免疫寛容患者のfollow up に対する臨床家の姿勢に重要な示唆を与えると同時に、免疫寛容の病理学的定義について根本的に見直す必要性を示唆するものである。よって、本論文は今後の移植医療に貢献するところが多い。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21年2月2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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			