

氏 名	た な か ゆ う い ち 田 中 裕 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2991 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 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Intragraft expression of recipient-type ABO blood group antigens: Long-term follow-up and histological features after liver transplantation (移植肝組織におけるレシピエント由来の ABO 血液型抗原発現の検討: 肝移 植後の長期経過観察, および組織像との関連について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 井 義 治 教 授 中 畑 龍 俊 教 授 玉 木 敬 二

論 文 内 容 の 要 旨

臓器移植において、キメリズムはグラフト内のドナー細胞がレシピエント由来の細胞へ置換される現象であり、種々の臓器移植に際して、その出現が認められる。肝移植においては、グラフト肝組織中の胆管上皮、血管内皮、肝細胞でのキメリズムが報告されている。キメリズムの機序としては、レシピエントの骨髄由来の細胞が肝臓内で種々の細胞に分化することによるものと推測されているが、キメリズムの起こる時期、程度、臨床的意義に関しては不明な点が多い。キメリズムの解析方法としては、臓器移植の性不一致症例で、Y 染色体を用いた免疫染色での解析 (FISH 法) が一般的である。しかしながら、FISH 法では、二重免疫染色が不明瞭なため、Y 染色体の発現した細胞の種類の同定が困難なことが問題点としてあげられている。これに対して、ABO 血液型染色は、HE 染色で非常に明瞭に染色されることから、血液型発現細胞の同定が容易である。

そこで本研究では、この ABO 血液型染色法に着目し、ABO 血液型不一致間の肝移植症例のグラフト肝の血液型抗原を検討することにより、肝移植後のレシピエントの血液型抗原の発現時期、出現細胞、発現に寄与する因子についての検討を行った。対象は、1990年6月より2004年9月までの間に、京都大学移植外科にて施行された ABO 血液型不一致の生体肝移植65症例中の、肝移植術後の肝組織97検体 (生検87例、摘出肝10例) を解析対象とした。

まず正常肝組織では、赤血球、血管内皮、大型胆管が ABO 血液型抗原を発現していたが、肝細胞では血液型抗原の発現を認めなかった。血管内皮に関しては、capillary、動脈、門脈個別に検討した結果、ABO 血液型抗原の発現がもっとも明瞭であったのは、capillary であった。そこで、まず血管内皮が、レシピエントの血液型抗原を発現しているかを判定し、次に、その程度を定量化するために、全門脈域に占めるレシピエントの血液型を示す血管内皮を含む門脈域の割合で判定した。また、血管内皮がレシピエントの ABO 血液型抗原を発現する時期を検討するために、肝移植後の期間を1年未満、1年以上5年未満、5年以上の3群に分けた。その結果、28例中1例 (4%) だけが、1年以内にレシピエントの血液型抗原陽性を示した。1年から5年の間は、35例中10例 (29%) が示し、5年以上は、34例中21例 (62%) が陽性を示した。以上より、レシピエントの血液型を発現した血管内皮は、移植後経時的に増加しているとともに、レシピエントの血液型の高度発現症例の割合も経時的増加傾向を示していることが明らかとなった。

次に、血管内皮におけるレシピエントの ABO 血液型抗原発現と、種々の組織学的、臨床的因子 (レシピエント年齢・ドナー年齢・性不一致・HLA 不一致・急性拒絶反応の既往・慢性拒絶反応の既往・慢性肝炎の既往・胆管炎の既往・門脈域の線維化・グラフト/レシピエント体重比・プロトコールバイオプシー) との関連性について、コックス比例ハザード解析を用いて検討した。その結果、血管内皮のレシピエントの ABO 血液型抗原の発現と、門脈域の線維化、慢性拒絶反応の既往の2因子が優位な相関を示した。

以上より、グラフト肝の血管内皮細胞がレシピエントの ABO 血液型を発現し、その割合は経時的に増加傾向を示してい

ることが明らかとなった。血管新生や、慢性拒絶反応による傷害を受けた後の修復過程に際し、レシピエントの骨髄由来の前駆細胞がグラフト肝の再生機転に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

臓器移植後にグラフト組織の一部がレシピエント由来の細胞に置換される現象が報告されている。しかしその臨床的意義に関する研究は乏しい。

今回、申請者は血管内皮に発現する血液型物質に注目し、レシピエント由来細胞出現の意義についての検討を行った。ABO 血液型不一致の生体肝移植術後の肝生検97検体を対象とした。レシピエントの血液型物質を発現する細胞は主に毛細血管内皮であり、移植後1年未満では4%、1年から5年では29%、5年以降の検体では62%にレシピエントの血液型物質が認められた。Y染色体FISHを用いた女性ドナー、男性レシピエント症例の検討で、これらの内皮が真にレシピエント由来である可能性が示唆された。Cox 比例ハザード法を用いた検討では、慢性拒絶反応および門脈域の線維化の2項目でレシピエントの血液型物質の出現と関連が認められた。以上より、レシピエントの血液型物質の発現は、グラフト障害とその再生過程に関連する可能性が示唆された。急性拒絶反応の出現時期にほとんどレシピエントの血液型物質を認めず、グラフト肝の構造改変を伴う組織障害と関連していたことより、レシピエントの血液型物質を持つ内皮は既存の血管内皮を置換するのではなく、むしろレシピエント細胞由来の新生血管の生成に関与したと推察された。

以上の研究は、移植肝グラフト障害とその修復機構の解明に貢献し、再生治療への発展に寄与するところが多い。従って、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。