

氏 名	はやし の みやがわ あや 林 野(宮 川) 文
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2908 号
学位授与の日付	平 成 17 年 9 月 26 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	Arteriopathy in Chronic Allograft Rejection in Liver Transplantation (肝移植における慢性拒絶反応の動脈病変の解析)

論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 米 田 正 始 教 授 坂 口 志 文
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

肝移植後の慢性拒絶反応は、免疫抑制剤が発達し、早期発見・早期治療がなされるようになってきても、依然として術後グラフト不全の主要な原因を占めている。慢性拒絶反応は臨床的には免疫抑制剤への反応に乏しい進行性の黄疸を示す。組織学的な特徴としては、末梢の小葉間胆管の消失と閉塞性動脈病変、すなわち、肝門部の大型あるいは中型の筋性動脈の内膜の肥厚と血管内腔の泡沫細胞の集積による内腔の閉塞を示す。慢性拒絶反応は免疫学的機序によるグラフト不全とされているが、機序は完全には解明されていない。動脈閉塞性病変は動脈内のドナー抗原に対する免疫学的な攻撃の結果、血管内皮細胞の反応が原因と考えられている。血管閉塞病変をきたす細胞の由来については、グラフト内から外膜、中膜を通過して内膜へグラフト（ドナー）由来の細胞が遊走することが原因とされてきた。本研究は、閉塞病変の内膜に集積した泡沫細胞と肥厚した内膜の間質細胞の由来を決定し、慢性拒絶反応の病因の考察を目的とする。慢性拒絶反応でグラフト不全に陥り、再移植となった症例のうち、ドナーとレシピエントの性別の一致しない9グラフト（女性ドナーから男性レシピエント6例、男性ドナーから女性レシピエント3例）を用いて、ヒト Y 染色体プローブによる in situ hybridization および免疫組織化学法による多重染色を行い、細胞の由来を決定した。女性ドナーから男性レシピエントに移植されたグラフトの動脈内膜では、CD68 陽性の泡沫細胞の 62±11%、alpha-smooth muscle actin 陽性の間質細胞の 71±4%に Y 染色体が陽性を示した。すなわち、閉塞を来した血管内膜を構成するこれらの細胞はレシピエント由来と考えられた。また、グラフト間質のごく一部の間質細胞もレシピエント由来であったが、大部分のグラフト間質や血管閉塞病変の外膜と中膜を構成する細胞はドナーの細胞であった。血管内を循環するレシピエントの細胞がグラフト内に遊走し、閉塞病変を形成することが、慢性拒絶反応の一病因であり、今後の治療戦略につながる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝移植後の慢性拒絶反応としての動脈閉塞性病変は免疫学的な血管内皮細胞傷害から始まり、グラフト内から内膜へグラフト（ドナー）由来の細胞が遊走することが血管閉塞病変を形成する一因とされてきた。本研究は、閉塞病変の内膜に集積した泡沫細胞と肥厚した内膜の間葉系細胞の由来を決定し、慢性拒絶反応の病因の考察を目的としたものである。慢性拒絶反応にて再移植となった症例を用い、ヒト Y 染色体プローブによる in situ hybridization および免疫組織化学法による多重染色を行い、細胞の由来を決定した。閉塞性動脈病変を構成する泡沫細胞と内膜の間葉系細胞はレシピエント由来であった。グラフト間質や血管閉塞病変の外膜と中膜を構成する細胞は大部分ドナーの細胞であった。血管内を循環するレシピエントの間葉系細胞あるいはその前駆細胞がグラフト内に遊走し、閉塞病変を形成することが、慢性拒絶反応の一因であると考えられた。

以上の研究は肝移植後の慢性拒絶反応の病態の解明に貢献し、今後の治療戦略に寄与するものである。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17年8月17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。