

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	吉澤 淳
論文題目	Significance of Semiquantitative Assessment of Preformed Donor-Specific Antibody Using Luminex Single Bead Assay in Living Related Liver Transplantation (生体肝移植におけるルミネックス法を用いた既存抗ドナー抗体の半定量的測定の臨床的意義)		
(論文内容の要旨)			
術前のドナー抗原に対する既存抗体の影響は腎臓移植、心臓移植、肺移植において予後不良因子として示されているが、肝臓移植においてはその臨床的意義はまだ定まっていない。今回の研究では、術前検査でリンパ球クロスマッチ検査陽性であった生体肝移植患者の術前の保存血清から、反応する HLA を同定し、さらに、抗ドナー特異的 HLA 抗体(Donor specific antibody: DSA)を定量的に測定することにより、術前 DSA と臨床経過について後方視的に検討した。 方法：2000 年 1 月から 2008 年 3 月の間に施行された血液型一致または適合ドナーからの生体肝移植は 616 例であった。そのうち、術前リンパ球クロスマッチテストが陽性であった症例が 21 例であったが、更に、術前保存血清が DSA 測定に利用可能であった症例 18 例について DSA の測定を行った。 肝生検の標本は、Banff Schema に沿って病理学的評価を行った。更に、抗体関連型拒絶反応を評価するために C4d の免疫化学染色を行った。 HLA に対する抗体測定は HLA 分子をコーティングしたビーズを用いて、蛍光ビーズ測定装置であるルミネックスで測定を行った。検出された蛍光値の平均値を平均蛍光強度(MFI)とした。 結果： 検討症例 18 例の生存率は術後 60 日目で 72%、90 日目で 67%、180 日目で 61%であった。 18 例中 13 例が DSA 陽性であった。DSA 陽性症例を MFI によりグループを 3 グループに分けると、DSA 強陽性 (MFI>10000) は 11 例、DSA 陽性 (MFI<10000) は 2 例、陰性は 5 例であった。DSA 陽性と患者背景の関係では輸血歴では相関を認めなかったが、妊娠歴は DSA 強陽性と相関を認めた (P=0.003) 術前 DSA 陽性患者における移植肝生検では、肝生検を行われた 12 例のうち 5 例に胆管炎の所見が見られた。抗体関連型拒絶反応を示唆する C4d 免疫化学染色では 12 例中 8 例陽性であった。C4d の沈着が見られた 8 例は DSA 強陽性が 6 例、DSA 陽性が 2 例であった、一方 C4d 沈着が見られなかった 4 例は全て DSA が陰性であった。C4d の沈着と DSA の有無の間に有意な相関がみられた。(P= 0.0498) 今回の対象患者のうち 7 例が死亡した。7 例の死亡症例は DSA が強陽性であった。死因は 5 例が敗血症、2 例は血管合併症であった。HLA Class I に対する DSA 強陽性が、死亡の有意な危険因子であった。(P=0.015) DSA でない抗 HLA 抗体の存在や HLA Class II に対する DSA、また、輸血歴や腹部手術歴は有意な危険因子ではなかった。 考察： 本研究はリンパ球クロスマッチテストとルミネックス法による DSA 測定の肝移植における重要性を示した研究である。既存抗体陽性患者では、既存抗体が HLA Class I に対する抗体であること、かつその抗体量が多いことが術後の生命予後を予測する上で重要であった。既存抗体の抗原を同定し、定量的に測定することが可能であるルミネックス法は DSA のリスクを評価するのに有用であった。一方、リンパ球クロスマッチ検査は、術後の生命予後を予測することはできなかった。 今回の研究では妊娠歴と DSA 強陽性に相関が認められた。このことは、女性患者において夫や子供がドナーとなる機会が多い生体肝移植においては、妊娠による前感作によって産生された DSA が予後に悪影響を与える因子となることが考えられた。 ルミネックス法による DSA の測定結果によって、DSA 強陽性の患者に対して、ドナー候補の変更や、術前の脱感作療法を行うことで、術後の抗体関連型拒絶による死亡を避けることのできる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)			
ドナー抗原に対する既存抗体の存在は腎臓移植、心臓移植、肺移植において予後不良因子として示されているが、肝臓移植においてはその臨床的意義はまだ定まっていない。 申請者は、肝移植患者における術前血清中の抗ドナーHLA 既存抗体の存在を従来のクロスマッチテスト法による測定に加え、術前クロスマッチ陽性症例を後方視的に Single Antigen 法、つまり、HLA 分子をコーティングしたビーズに血清を反応させ、蛍光ビーズ測定装置を用いて既存抗体の測定を行った。既存抗ドナー抗体の測定を Single Antigen 法で行うことによって、既存抗体を高い精度で検出し、さらに既存抗体の反応する HLA 抗原を特定し、蛍光強度による定量的測定を行うことが可能となった。その結果、HLA Class I に対する既存抗体が強陽性である患者は、生体肝移植術後の生存率が有意に不良であることを証明し、さらに、既存抗体陽性と移植術後の肝生検病理検査における組織免疫化学染色で抗体関連型拒絶反応を示す C4d 染色陽性との間に相関があることを証明した。 以上の研究は肝移植術前における既存抗ドナー抗体の存在が肝移植術後成績に与える影響の解明に貢献し、肝移植後の抗体関連型拒絶反応を予防して、術後成績の改善につながる治療方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 25 年 8 月 20 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			