

京都大学	博士（医学）	氏 名	大江 秀典
論文題目	Factors Affecting Operational Tolerance After Pediatric Living-Donor Liver Transplantation: Impact of Early Post-Transplant Events and HLA Match （小児生体肝移植後の免疫寛容に関与する因子:移植後早期の事象と HLA 一致の影響）		
（論文内容の要旨）			
【背景】肝移植（特に小児生体肝移植）では、免疫抑制剤をしばしば中止できることが知られている。免疫抑制剤を1年以上使用せずとも拒絶を認めず、肝機能が正常な状態を臨床的に免疫寛容と呼ぶ。京都大学では小児生体肝移植を受けた患者のうち15%程度において免疫寛容が達成できた。今回、免疫寛容に影響を及ぼす臨床学的因子に関して検討を行った。 【方法】1990年6月から2008年4月まで京都大学病院で生体肝移植を受けた小児症例670例を対象としてヒストリカルコホート解析を行った。そのうち免疫抑制剤の減量を試みたのは134名で、全例が親子間の移植であった。免疫寛容の患者を寛容群、臨床的に拒絶反応が起こり免疫抑制剤の中止が出来なかった患者を拒絶群、病理学的に肝線維化を指摘され免疫抑制剤の増量・再開を行った患者を線維化群とし、拒絶群と線維化群を合わせて非寛容群として、各種臨床的因子についてt検定もしくはカイ二乗検定を行った。更にp値が0.1以下であったものと、免疫学的に重要と思われるHLA一致とABO適合の因子を加えてロジスティック回帰分析を行った。血液の採取ができた患者の末梢血中のCD4⁺CD25⁺⁺IL-7R^{low+}制御性T細胞の割合についてもフローサイトメトリーを用いて分析した。 【結果】解析の時点で、寛容群は84名、非寛容群は50名そのうち拒絶群は24名で線維化群は26名であった。 拒絶群と線維化群の比較では拒絶群のほうが非プロトコル的に免疫抑制剤が中止された割合が多かった（p<0.01）。またABO適合の割合が線維化群で有意に多かった（p=0.03）。それ以外は有意差がなかった。ABO適合は交絡因子になり得ると見なした上で拒絶群と線維化群をまとめて非寛容群として、以降の解析を行った。 寛容群と非寛容群のプロフィールを単変量解析で見たところ、非寛容群で有意に術後1ヶ月の早期拒絶の割合が多く（p<0.01）、術後1週間の平均タクロリムス血中濃度が有意に低かった（p<0.01）また術後の観察期間は寛容群で有意に長かった（p<0.01）。 免疫寛容との相関を見るロジスティック回帰分析では、術後1ヶ月の早期拒絶がないこと（オッズ比2.79、95%CI 1.11-7.02、p=0.03）が免疫寛容の正の独立因子で、HLA-Aの不一致（オッズ比0.18、95%CI0.03-0.91、p=0.04）は負の独立因子であった。一方HLA-Bの不一致は正の独立因子であった（オッズ比8.73、95%CI1.09-70.0、p=0.04）。HLA-DRは有意ではなかった。術後1週間			

の平均タクロリムス血中濃度高値は、正の独立因子であった（p=0.02）。 制御性T細胞のCD4陽性細胞内の割合については134例中32例で検討ができ、非寛容群（4.9%）で寛容群（7.6%）より有意に少なかった（p=0.003）。 【考察】拒絶群と線維化群の比較については拒絶群で非プロトコル的に免疫抑制剤を中止した割合が多かったが、拒絶群では免疫抑制剤を急に減量することで臨床的に拒絶反応を生じ、線維化群ではプロトコルの減量により穏徐な拒絶が進行していたのではないかと考えられる。 ドナー・レシピエントHLA一致については肝移植の成績に影響しないとされてきたが、免疫寛容についてはHLA-A一致が正の因子という結果となった。一方HLA-Bは不一致が免疫寛容成立の正の因子であるとの結果であった。しかしHLA-B一致の症例数がわずか4例で、信頼区間（CI）の幅が広がったため、この結果に関しては更なる検討が必要である。 【結論】親子間生体肝移植で症例数の多い最初のヒストリカルコホート解析の結果、早期拒絶がないこと、HLA-Aの一致、および制御性T細胞のCD4陽性細胞内の割合が高いことが免疫寛容成立の正の因子であった。 （論文審査の結果の要旨） 肝移植（特に小児生体肝移植）では、免疫抑制剤をしばしば中止できることが知られている。免疫抑制剤を1年以上使用せずとも拒絶を認めず、肝機能が正常な状態を臨床的に免疫寛容と呼ぶ。京都大学では小児生体肝移植を受けた患者のうち15%程度において免疫寛容が達成でき、脳死肝移植における報告より高率となっている。申請者は、免疫寛容に影響を及ぼす臨床学的因子を検討するために、1990年6月から2008年4月まで京都大学病院で生体肝移植を受けた小児症例670例のうち、免疫抑制剤の減量を試みた134名を対象として、ヒストリカルコホート解析を行った。免疫寛容の患者を寛容群、臨床的な拒絶反応もしくは病理学的な線維化により中止が出来なかった患者を非寛容群として比較検討したところ、術後1ヶ月の早期拒絶がないこと、HLA-Aの一致、およびCD4⁺CD25⁺⁺IL-7R^{low+}制御性T細胞の割合が高いことが免疫寛容成立の正の因子であった。これらの結果より、これまでの多くの報告ではドナー・レシピエントHLA一致は肝移植の成績に影響しないとされてきたが、免疫寛容についてはHLA-A一致が正の因子であることが初めて示された。 以上の研究は、小児生体肝移植での免疫寛容に関与する因子の解明に貢献し、今後のより安全な免疫抑制剤減量の試み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24年9月27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			