

氏 名	新 藏 信 彦
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1664 号
学位授与の日付	平 成 10 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Presence of anti-FKBP12 autoantibodies in patients with liver allografts. — Its association with allograft rejection — (同種肝移植患者における抗 FKBP12 自己抗体と拒絶反応との関連に 関する研究)
	(主査)
論文調査委員	教 授 淀 井 淳 司 教 授 桂 義 元 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

(背景)

当大学では、生体部分肝移植に対する免疫抑制剤としてFK506を用いてきた。FK506は、細胞質内受容体であるFK506 binding protein 12(FKBP12)と結合しその作用を発揮する。しかしながら、血中FK506濃度が治療域に保たれているにもかかわらず26.4%の症例に急性拒絶反応が認められ、その作用機序に何らかの阻害が生じている可能性が示唆された。その原因として拒絶反応に伴ってFKBP12が血中に出現することを報告してきた。しかし追試の過程で、肝移植患者など免疫異常を合併する病態ではFKBP12のELISAはリウマチ因子による影響を大きく受け偽陽性を呈する場合があることが判明し、更に拒絶反応を呈した症例の血漿中に抗FKBP12自己抗体が存在することを発見した。そこで抗FKBP12自己抗体の存在と拒絶反応および予後との関連を検討した。

(対象及び方法)

1993年10月から1996年3月までに生体部分肝移植手術を受けた患者のうち、術後拒絶を合併した22人(拒絶群)と、拒絶を生じなかった25人(非拒絶群)の、計47人を対象とした。また34人の健常人を対照群とした。抗FKBP12自己抗体の抗体価は、FKBP12でコーティングしたELISAプレートに結合する血漿サンプル中のIgGあるいはIgMを検出するindirect ELISA法で測定し、移植前及び移植後の経時的変化と臨床経過との関連を検討した。自己抗体の特異性は吸収試験およびimmunoblottingで確認した。

(結果)

移植前における抗FKBP12自己抗体は、拒絶群で13人(IgG: 5, IgM: 6, 両クラス: 2), 非拒絶群で6人(IgG: 2, IgM: 3, 両クラス: 1)に認められ、その頻度は拒絶群において有意に高値であった($p=0.0193$)。移植後においては拒絶群で12人(IgG: 1, IgM: 8, 両クラス: 3), 非拒絶群で2人(IgG: 1, IgM: 1)に認められ、その頻度は拒絶群において有意に高値であった($p<0.001$)。特に術前及び術後も持続的に陽性を示した6例では全例拒絶を発症した。更に拒絶群において移植後に自己抗体が陽性であった12例では6例が死亡したのに対し、陰性であった10例では死亡は2例のみであった。また慢性拒絶を呈した4例では全例自己抗体が移植後に陽性であった。なお、対照群の34人では自己抗体は認められなかった。最も高い抗体価を示し慢性拒絶のため再移植を行った症例では抗体価が2峰性を示し、抗イディオタイプ抗体による抗体産生の制御が示唆された。吸収試験において、抗FKBP12自己抗体陽性血漿はFKBP12とのpre-incubationによって濃度依存的にその抗体価が減少したが、cyclophilinおよびinsulinでは影響を受けず、その特異性が確認された。Immunoblottingでは自己抗体陽性血漿は12kDおよび24kDのbandを呈したが、陰性血漿ではbandを認めなかった。

(考察)

移植の適応となる末期肝疾患患者において、血漿中抗FKBP12自己抗体の存在が術後の拒絶反応及び予後に反映すること

より、末期肝疾患患者の一部は一種の自己免疫状態にあり、術前の活性化された免疫状態が術後経過に影響する可能性が示唆された。拒絶の発症機序における抗FKBP12自己抗体の関与は不明であるが、臨床的には術前のその存在は拒絶反応の予測因子に、また術後の存在は生命予後の予測因子になり得ると期待される。

論文審査の結果の要旨

本学位授与申請者は、肝移植後の拒絶反応の機序を究明する過程で、免疫抑制剤FK506の受容体であるFKBP12に対する自己抗体を発見した。そこで肝移植患者47人における血漿中抗FKBP12自己抗体の臨床的意義について検討した。自己抗体は拒絶症例22人では術前に13人、術後に12人で陽性であったのに対し、非拒絶症例25人では術前に6人、術後に2人で陽性であり、その頻度は術前後ともに拒絶症例において有意に高値であった。更に拒絶症例のうち術後の自己抗体が陽性であった12例では6例が死亡したのに対し、陰性であった10例では死亡は2例であった。また慢性拒絶を呈した4例では全例自己抗体が術後に陽性であった。なお、健常人34人では自己抗体は認められなかった。自己抗体の特異性は、吸収試験およびimmunoblottingで確認した。抗FKBP12自己抗体を測定することによって肝移植患者の拒絶反応や予後のリスクを予測することが可能となり、免疫抑制剤の増量や変更によって拒絶反応の発症率を低下させうるものと期待される。

以上の研究は拒絶反応の解明に貢献し、肝移植の成績向上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10年6月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。