

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10925

研究課題名(和文) 小児肝移植におけるリンパ球及びその遊走因子の解析による免疫監視システムの開発

研究課題名(英文) Evaluation of serum TARC (CCL17) as an immune suppression maker for pediatric liver transplantation

研究代表者

江角 元史郎 (Esumi, Genshiro)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：30452759

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はアトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして臨床利用されている血清中TARC (CCL17)濃度が、免疫寛容を誘導しうるTreg白血球の遊走因子であることに着目し、生体肝移植術後の免疫抑制状態の患者(患児)の血清TARCと臨床経過を比較検討することで、TARCの免疫抑制マーカーとしての可能性を検討したものである。TARCは生体肝移植患者において幅広い値をとったが、想定された拒絶や自己免疫性肝炎発症との相関は認めず、免疫マーカーとしての有用性は限定的であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to evaluate serum TARC measurement as immune suppression marker for solid organ transplantation recipients. Trough of FK-506, which is indirect marker and now widely used, do not directly indicate immune suppression statues, and sometimes it is not easy to keep and control immune suppression status in desirable level. In this research, serum TARC level partially correlate graft rejection and auto immune hepatitis episodes, but more correlate with their dermatitis. The validity of using TARC for immune suppression marker was concluded to be limited.

研究分野：固形臓器移植

キーワード：TARC 移植 免疫抑制マーカー

1. 研究開始当初の背景

固形臓器移植、特に肝移植はそれまで致死性であった胆道閉鎖症術後に肝不全状態をきたした児の救命治療として非常に有効である、現在でも高い救命率、グラフト生着率を実現するに至っている。その肝移植治療の要である免疫抑制については、過度の抑制が感染症を引き起こし、不十分な抑制ではグラフト拒絶を引き起こすため、その免疫抑制状態の把握と免疫抑制薬剤投与の調整が移植医療の成否を分けると言っても過言ではない。

現在、免疫抑制剤は FK506 を中心とした薬剤が選択されているが、この免疫抑制状態の把握は薬剤の血中濃度測定によって行われているのが主流である。現在までに目塩基細胞中の ATP 濃度を測定する方法である ImmuKnow™ といった免疫マーカーが提唱されているが、臨床的に薬物血中濃度よりもマーカーとしての精度が高いという状況にはないのが現状である。

この状況において、免疫抑制剤の調節を行うわけであるが、肝移植レシピエントには免疫抑制剤を離脱してもグラフト拒絶に至らない症例が存在することも古くから知られており、これを免疫寛容状態と呼ぶ。免疫寛容状態は移植医療の一つの理想状態であるといえるが、免疫寛容状態を実現できるかどうかを判定するマーカーもこれまで決定的なものはない。

今回我々は、免疫寛容を誘導する Treg の遊走因子であり、また同時に、アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとしてすでに臨床的に使用されるようになっている TARC (CCL17) に着目し、血清中の TARC 測定値が、肝移植後の免疫抑制状態のマーカーとして使用可能であるか、および、免疫寛容誘導可能かどうかの指標因子として使用可能であるかの検討を行うことを研究の目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、小児を含む肝移植患者 (レシピエント) の血清 TARC の測定を行い、実際の臨床経過との対比を行うことで、血清 TARC の免疫抑制マーカーとしての有用性を検討することと設定した。

3. 研究の方法

自施設で診療を行っている肝臓移植レシピエント (児・患者) を対象とし、免疫抑制設定のための FK506 測定のための採血の際に血清 TARC 測定を行い、その結果と臨床の経過との対比を行った。その結果より、

血清 TARC がどのような値をとるか。

血清 TARC は免疫抑制状態を反映しているか。

血清 TARC はグラフト拒絶と関連するか。

血清 TARC は感染 (易感染性) と関連するか。

血清 TARC は②～④以外に何かと関連するか。

についてそれぞれ検討を行った。

4. 研究成果

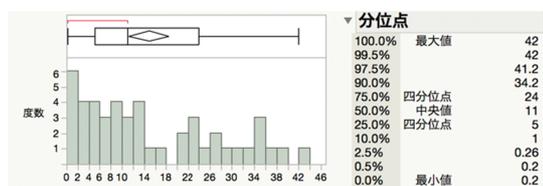
本研究期間において、48 患者から採取された 154 検体の血清について、血清 TARC を測定した。

検体の内訳を図 1, 2 に示す。

図 1 対象患者性別 (F: 女 M: 男 n=47)



図 2 対象患者年齢分布 (単位: 年齢)



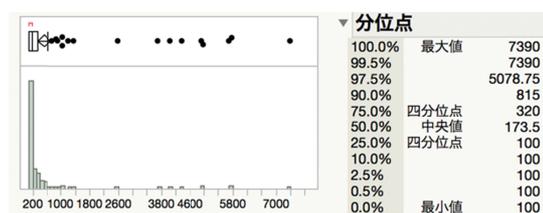
対象患者は女児 (女性) が多く、年齢は乳児から 40 代まで幅広く存在し、その中央値は 11 歳であった。

参考 血清 TARC (基準値)

基準値:	小児 (6~12ヶ月)	1367 pg/mL未満
	小児 (1~2歳)	998 pg/mL未満
	小児 (2歳以上)	743 pg/mL未満
	成人	450 pg/mL未満

血清 TARC はどのような値をとるか
血清 TARC の値の分布を図 3 に示す。

図 3 血清 TARC 濃度分布 (全体、n=154)



血清 TARC 濃度の中央値は 173pg/ml であり、測定限界の 100pg/ml が最頻であった。

年齢ごとに基準値が設定されているが大まかに異常値は上位 10% 程度となり、肝移植レシピエントの血清 TARC 濃度は明らかな以上分布ではないと考えられた。

血清 TARC は免疫抑制状態を反映しているか

定期血清 TARC 測定中に denovo-AIH を発症

した1症例(20代女性)について、経過を提示する。

- ・発症前 TARC 598 pg/ml
- ・発症後(ステロイドあり) 150~200 pg/ml
- ・血漿交換開始後 100pg/ml

経過から、AIHの発症か、ステロイドの使用により、血清TARC値が低下した可能性があると考えられた。TARCはアトピー性皮膚炎のマーカーであることから、ステロイド使用で値の低下を示していた可能性は低いと推測された。

血清TARCはグラフト拒絶と関連するか下記にて検討。

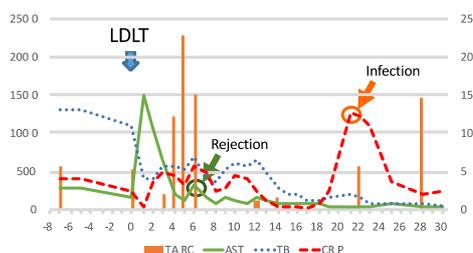
血清TARCは感染(易感染性)と関連するか

血清TARC値が観察できている症例で、
拒絶(肝生検、ステロイドパルス)や、感染(ウイルス感染、細菌感染)のエピソードと血清TARC値の変動があったかどうかについて検討を行ったが、今回の解析対象中にはそのようなTARC値変動を示したと考えられる症例は認めなかった。

血清TARCが生体肝移植により変動するの
かということについて検討が必要と考えられたため、生体肝移植手術前後の血清TARCの推移の確認を行った結果を図4に示す

図4

肝移植前後の推移



提示している症例は、生体肝移植時点で2歳未満の女児。

横軸は日付、縦軸は指標値の濃度を示す。
血清TARC、AST(肝酵素)、総ビリルビン、C反応性タンパク(CRP)を評価している。

術前TARC値は568pg/mlと、年齢基準値以下であった。

生体肝移植施行にて、TARC214pg/mlまで低下。

移植後5日目にピーク値である2270pg/mlまで上昇。

移植後6日目に肝酵素、ビリルビン、CRPの

上昇傾向を確認。拒絶と考えステロイドパルスを開始。(生検は行わず)

その後、肝酵素は低下。TARCも140pg/mlまで低下。

術後22日にCRPの上昇あり。同時にTARCも556pg/mlまで上昇。ガンマグロブリン、
抗生剤の使用でCRPは低下した。

術後28日、CRPは低下したが、TARCは1470pg/ml

まで上昇した。

考察(肝移植経過について)

今回の経過解析により、明らかになったことは、

血清TARC値は肝移植の経過によりダイナミックに変動する

ということが挙げられる。一方で術後の経過観察中は安定期であればほぼ一定の値をとっており、肝移植前後のような変動は認めなかった。

今回の経過中に拒絶と感染と思われる2つの状態を経験しており、拒絶の前にTARCは上昇し、感染の前にTARCは低下している。これは拒絶、感染のマーカーとして使用しうる可能性を推測される結果となっている。しかし、最終的な判定は、ほか測定により確定する必要がある上、後述するようにTARC上昇は他要素が絡んでくることが推測されたため、移植にともなうTARC測定による免疫抑制評価は困難であると考えられる。

血清TARCは②~④以外に相関したと考えられる臨床状態はあったか

今回の検討で、大半の検体(90%以上)は血清TARCの基準値内であった。

しかし、一部の検体で異常高値をとっていた症例があった。

図3(再掲)



赤丸内が異常高値症例。

異常高値は同一症例内での変動によるのではなく、特定の症例のみが高値をとっていることが明らかとなった。

特定の症例は、診断はされていなかったが、皮膚乾燥傾向が強く、アトピー性皮膚炎、または、それに準じる状態になっていると推測された。

考察(TARC異常高値について)

移植後患者における皮膚乾燥傾向は、移植前から認める場合もあるが、移植後から出現、

顕在化する場合もある。

現在の移植においては FK506 (タクロリムス) が免疫抑制薬の中心を担っているが、タクロリムスの副作用として、免疫抑制による Th1/Th2 免疫バランスの不均衡から、タクロリムス内服開始に伴い、食餌アレルギーを発症する症例があることが報告されている。この食物アレルギーにより、アナフィラキシーショックを呈し、免疫抑制剤の変更を余儀なくされた、とする症例も報告されていることから、FK506 内服開始後のアレルギー出現を検知するマーカーの必要性が検討されることが考えられる。

今回の検討で、移植後に TARC が上昇し、それに合わせてアトピー性皮膚炎、アレルギーを呈した、と考えられる状況は確認されなかったが、症例の分布、症状から考えると、肝移植前後での血清 TARC 濃度の測定は、FK506 に伴うアレルギー発症を検知するマーカーとしては有用である可能性が考えられた。

まとめ

- ・肝移植患者における血清 TARC の測定を行った。
- ・血清 TARC は生体肝移植手術の前後で、大きく変動した。
- ・血清 TARC は肝移植術後の患者ではほとんど変動しなかった。
- ・血清 TARC 異常高値の患者は何らかのアトピー様皮膚症状を持っていた。

- ・以上より、血清 TARC の肝移植の免疫抑制状態のマーカーとしての有用性は限定的であるとかがえられた。
- ・一方で、血清 TARC 高値は FK506 開始に伴うアレルギー発症をモニターできるマーカーとしては有用である可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

九州大学小児外科ホームページ

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/pedsurg/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江角 元史郎 (ESUMI, Genshiro)

九州大学病院・助教

研究者番号: 30452759

(2) 研究分担者

松浦 俊治 (MATSUURA, Toshiharu)

九州大学病院・講師

研究者番号: 10532856

林田 真 (HAYASHIDA, Makoto)

九州大学大学院医学研究院・共同研究員

研究者番号: 70452761

田口 智章 (TAGUCHI, Tomoaki)

九州大学大学院医学研究院・教授

研究者番号: 20197247

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし