

令和元年6月6日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18946

研究課題名(和文) 肝移植患者における術後拒絶反応の個人差克服を目指した新規分子機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of new molecular mechanism targeting at overcoming individual difference of postoperative rejection in liver transplant patients

研究代表者

山本 奈々絵 (Yamamoto, Nanae)

九州大学・大学病院・薬剤師

研究者番号：70770626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、より質の高い術後免疫抑制療法の確立を目指し、C型肝炎ウイルスによる肝臓疾患を原疾患とする肝移植患者を対象に拒絶反応発現の個人差に関わる候補因子として新たに見出された分子(Immunomodulatory factors of hepatitis C rejection and rejection:IFR)に注目した。肝移植におけるドナー肝の体質(IFR遺伝子発現の差異)がレシピエントに及ぼす作用を解析することで、IFRの発現量の差や種類の差が肝移植後の拒絶反応予測のバイオマーカーとして利用可能か検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝移植における急性拒絶反応には細胞障害性T細胞(CTL)とNK細胞が中心的な役割を果たしている。NK様培養細胞株KHYG-1と白血病細胞株k562を利用したkilling assay系を利用して、組み替えIFRを添加することにより、KHYG-1細胞の細胞障害活性が低下するかどうかを指標にIFRの細胞障害活性への影響を評価した。IFR存在下ではKHYG-1細胞の細胞障害活性は低下し、k562細胞の細胞死が回避される傾向にあることを確認した。一方でラットモデルを用いた検討ではTh1細胞、制御性T細胞(Treg細胞)に及ぼすIFRの影響はほとんどないことが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, with the aim of establishing a higher quality postoperative immunosuppressive therapy, it is newly viewed as a candidate factor (Immunomodulatory factors of hepatitis C rejection and rejection:IFR) related to individual differences in rejection expression in patients who underwent liver transplantation for liver disease caused by hepatitis C virus. By analyzing the effect of donor liver constitution (difference in IFR gene expression) on liver transplantation in recipients, I examined that differences in IFR expression level and types can be used as biomarkers for predicting rejection after liver transplantation.

研究分野：個別化医療

キーワード：免疫抑制薬 移植 個別化医療

IFR c... rS... (b)/oD%... X... s8j... G\

ObIS... rS... (b)/oD%... X... s8j... G\

EdKdH72sGG... IFR @ T... H. k/i v/... 7

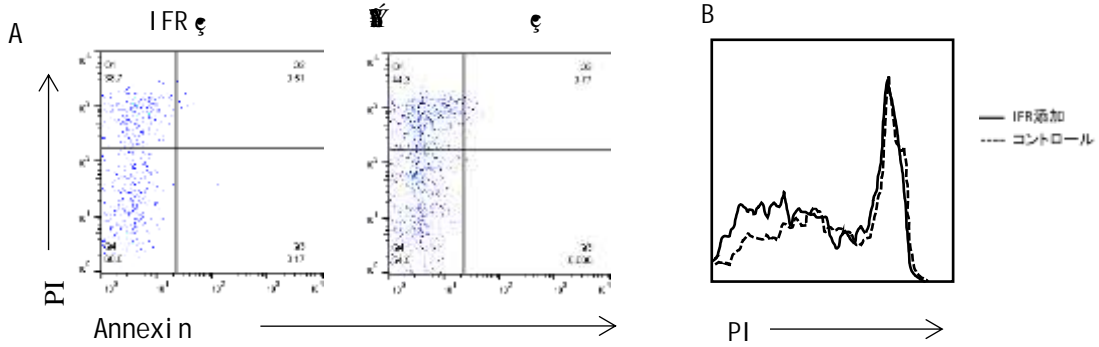
8 Z... [b 3Q... 00V

2>%2BY

KHYG-1... k562... killing assay... IFR... KHYG-1

(b)(7)(C)(M) k562 (b)(7)(4)(J)(1)(4)(6)(G)(X)(K) S

2>



W 2. KHYG-1 \ k562 b killing assay

A8 k562... AnnexinV \ PI... B8 k562... PI

IFR... k562 (b)(7)(4)(J)(1)(5)(0)[

IKZ... IFR... KHYG-1 b... I

KCC... KHYG-1 b... 7

G... KHYG-1 " Bô i _

IFR... KSG... IFR c t

S... m... (b)Q

ObS... 3> Gb)Y

S i I... S CTL b... TED

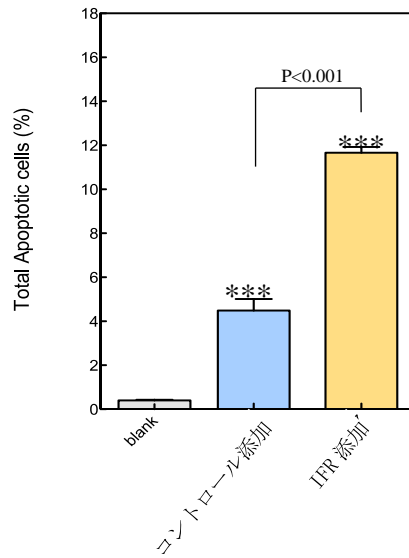
NK (b)(7)(1)(M... @

Killing assay_8 Z IFR

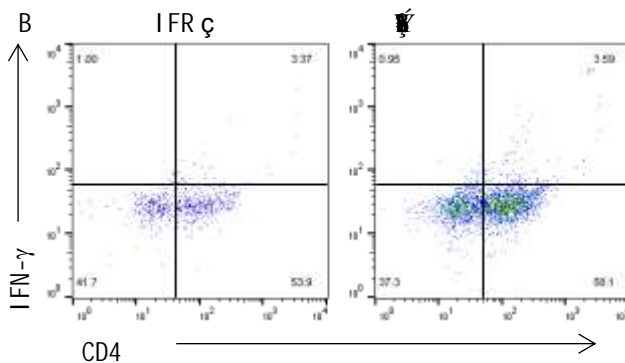
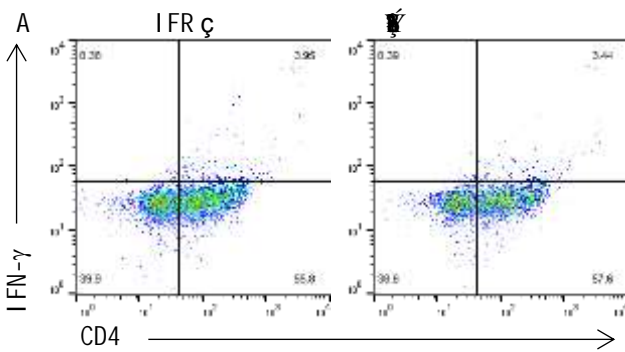
(y b k562 (y b (y @ G

4JI S b c NK (y b

1_ I S S u \ * < > S



W 3. IFR... KHYG-1... X b



W 4. IFR... IFN-γ... A b

A8... X b

... S

... B... S

... S

T (ý _ P M (ý_ ð b IFR_ | s8j 1*m S u H7 ð ð ¥ 8
Z A(ý _> E Th1(ý Treg(ý _ X8 Z 00 / SV ð Z b w! _ 6i
} N IFRc IFN-gb ð _ s8j l p l 8 G \ @ ð l S & V > r S Treg(ý b 3x
l° ð Foxp3 /8 î î ð CD25 \$ _ X 8 Z v ð / SV)Y IFN-g ð
] ð Z b w! _ 6i } N IFR ç K Z v wj c Ob} ^ ? SV & data not
shown> ð /i-> E)/ o' x \$ _ CTL NK(ý \ j [- A C \$ K \$ \
* < } Th1(ý Treg(ý IFR@l p M s8j c H C N ? v K C c o \] 8 +
ö @ ð l S M [9 c ð ð ¥ 8 S S u " _> E ð ð @ ð b 18
ð

3 > \$1e ...
7 \$10E 8 6

q %5i 2] 7- ä ð ð Ö £ É Ú 7 ð (ECLIA
2) \$S tacrolimus ð cyclosporin A / p ð_6M ð ð
51 s 2016 58-65
DOI & https://doi.org/10.11386/jst.51.1_058
r É Q ð . b TDM b 7 ð 45 s 2016 2016221-227
s Q# £ É ä ð ð ð ð
ð . b TDM ð 45s 2016 133

t %5i 2] 7- ä ð ð Ö £ É Ú ð ð
_ E ð (CLIA2) ð ð 30 ð f TDM%2 33s 2016
9-14

u É u1 & M ð ð # 7 ð.
\$2 (ECLIA2) \$S everolimus/p ð_6M ð ð ð 52s 2017
382-389
DOI & https://doi.org/10.11386/jst.52.4-5_382

v É 5\$ ä ð ð /æ Q# ð ð ð o%T
% KS/p ð ð ð b30 ð f CLIA ECLIA ACMIA LTIA2b30 ð
53s 2018 367

w £ B ð g%o £ É ð ð ð ð
ð \$2\ LC/MS/MS2b30 TDM%2 35s 2018 162

x Kimi taka Suetsugu, Yasuo Mori, Nanae Yamamoto, Tomohiro Shigematsu, Toshihiro
Miyamoto, Nobuaki Egashira, Koichi Akashi and Satoshiro Masuda, Impact of CYP3A5, POR,
and CYP2C19 Polymorphisms on Trough Concentration to Dose Ratio of Tacrolimus in
Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Int J Mol Sci., 15;20(10), 2019,
DOI: 10.3390/ijms20102413.

ð ð 13 6
q É Ú ¥ _ E ð LC-MS/MS 2 \$S TDM bw ¥ ö ð
33 G ¥ TDM ð 2016
r É). Ú ð ð ð ð E7
ð (ECLIA 2) _6M ð ð ð ð ð 33 G ¥ TDM ð 2016
s u1' & M É). Ú LC-MS/MS 2_) (\$b/p ð ð

