

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20401

研究課題名(和文)抗ドナー抗体陽性肝移植における新しい治療戦略の開発

研究課題名(英文)A new therapeutic strategy for anti-donor specific antigen positive liver transplantation.

研究代表者

溝田 高聖(Mizota, Takamasa)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：30649942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：preformed DSAを有する患者の術後経過は比較的良好であり、術前強陽性であったDSAは術後も速やかに陰性化した事が分かった。一方、de novo DSAが出現した患者はAMRを発症し、非常に予後不良であった。Preformed DSA患者におけるAMR発症予防、またde novo DSA出現抑制に対して当科における門注療法がDSAによる免疫反応を制御する可能性を考えている。

研究成果の概要(英文)：Outcomes of recipients who had preformed DSA was satisfactory and their DSA turned negative postoperatively. Recipients who developed do novo DSA was poor and AMR occurred. Our immunosuppression protocol including portal infusion therapy may be associated with the prevention of AMR and de novo DSA.

研究分野：肝移植

キーワード：AMR DSA 抗体関連拒絶

1. 研究開始当初の背景

本邦で生体肝移植が開始され約 27 年が経過する。生体肝移植の対象は小児から成人へ、疾患は胆汁うっ滞性疾患から劇症肝炎、ウイルス性疾患へ、グラフトは外側区域から右葉や後区域へと拡大するなど、日本の生体肝移植は数々の進化を遂げてきた。かつて禁忌とされた血液型不適合移植ですら、各種の工夫によって血液型適応移植と同等の成績が達成されつつある。近年の 1 年生存率は一部施設では 90%以上を達成しているとされ、生体肝移植はより一般的な医療になりつつある。一方、未解明の課題として日本移植学会、日本肝移植研究会等で最も注目されているトピックのひとつが、抗体関連拒絶反応 (AMR) である。AMR はレシピエントが保有するドナー特異的抗体 (donor-specific antibody; DSA) に関連して発生する拒絶反応で、診断が困難で確立した治療法もないため、発症した場合には致死率は極めて高い。診断や治療が確立している T 細胞が関与する急性細胞性拒絶 (acute cellular rejection, ACR) と大きく異なっている。AMR は、通常 ABO 血液型不適合例やリンパ球クロスマッチ陽性例に好発するとされるが、ABO 血液型適合、リンパ球クロスマッチ陰性でも陽転化することが最近報告されており、AMR の機序の解明、予防法・治療法の確立は現在の肝移植医療において最重要課題と言える。

慶應義塾大学病院 一般・消化器外科では、1995 年に生体肝移植を開始、2015 年 10 月現在までに 236 例の生体・脳死肝移植を実施してきた。当科 20 年の肝移植の歴史の中でも、免疫抑制療法は重点研究課題として取り組み、各種の独創的免疫抑制療法を発表してきた (文献 1-5)。血液型不適合移植の克服には当科の門注療法の開発が大きな貢献を果たしたと思われる。当科の過去 3 年の成人生体肝移植の成功率は 96%に達するが、現在も診断や治療に難渋しているのが AMR であり、特に移植前に DSA がなくとも移植後に突然 DSA が出現し激しい AMR を発症する de novo AMR (新規発生 AMR) にも注目している。

1. Hibi T, Tanabe M, Shinoda M, et al. Cyclosporine A-based immunotherapy in adult living donor liver transplantation: accurate and improved therapeutic drug monitoring by 4-hr intravenous infusion. *Transplantation* 92(1): 100-105, 2011.

2. Hibi T, Shinoda M, Tanabe M, et al. A steroid minimization immunosuppression protocol using basiliximab in adult living donor liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatol Res Ahead of print*, 2015.

3. Shinoda M, Tanabe M, Hibi H, et al. Pharmacokinetics of mizoribine in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 44(5): 1329-1335, 2012.

4. Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 27;73(12):1959-61.2002

5. Tanabe M, Kawachi S, Obara H, et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest* 40(10): 943-949, 2010.

2. 研究の目的

本研究は、抗ドナー抗体陽性肝移植における新しい治療戦略を開発すべく、肝移植後抗体関連拒絶反応 (Antibody mediated Rejection, AMR) の病態を解明、効果的な治療法の開発を目指すものである。当施設で行ってきた生体肝移植患者の保存検体、今後の肝移植実施患者の検体を利用し、高感度ドナー特異的抗体 (Donor Specific Antigen, DSA)、肝組織所見、臨床症状、各種血液データを解析することで、従来リンパ球クロスマッチテスト (LCT) では探求できなかった AMR の病態解明、効果的予知予防法を研究するとともに、当施設の実臨床で既に行っている抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体や門注療法などの有用性を前向きに検証する。

3. 研究の方法

当科で生体肝移植を施行した症例の保存血清を用いて既存抗体検査 (PRA) を施行し、その臨床的意義を解析した。PRA が陽性であった症例に関してはシングル抗原同定検査まで施行し、抗ドナー特異的抗体 (DSA) の有無とその臨床的意義についても検討した。

(1) (PRA 陽性(疑陽性含む), ABO) = (-, -), (+, -), (-, +), (+, +) の 4 群の 6 か月生存率を比較検討した。(+, -) 群において、DSA 陽性であった患者を同定した。

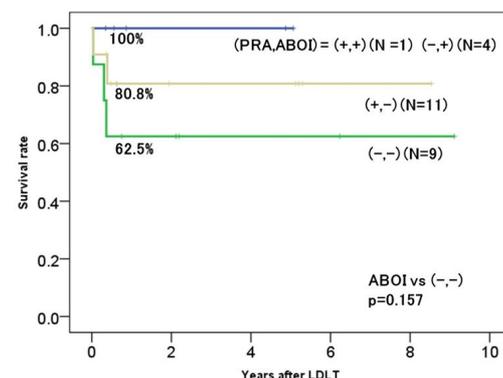
DSA 陽性であった患者に関しては、術後経過と術後 DSA の推移について検討した。

(2) 当科で臨床的に AMR を発症したと考えられた 4 例について検討した。

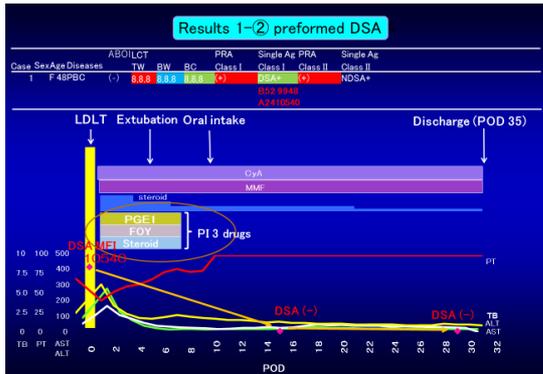
4. 研究成果

【結果】

(1) 6 か月生存率は (-, -), (+, -), (-, +), (+, +) 群においてそれぞれ 62, 81, 100, 100%であった。



(+, -)であった 9 症例のうち, 4 例は preformed DSA が強陽性であった (>10,000MFI)。4 例全てにおいて術後門注療法を含む免疫抑制プロトコルにより、大きなトラブルなく術後経過しいずれも AMR を発症しなかった。



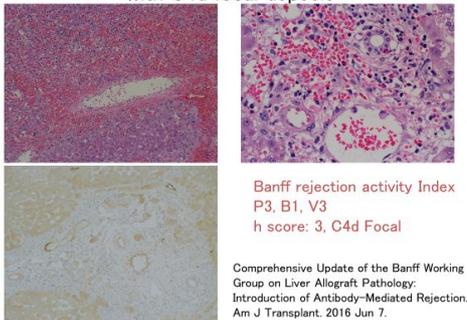
術後 DSA も上記に示す通り 14POD, 28POD において陰性化していた。

(2) 術後 AMR を発症したと考えられたのは 4 例存在した。
4 例について下記に示す。

| Case | Year | Age/sex | Disease | ABO | PI | Preop. | | Postop. | | AMR | Postop course |
|------|------|---------|---------|-----|-----|--------|-----|-----------|-----|-----|---------------|
| | | | | | | LCT | DSA | LCT | DSA | | |
| 1 | 2008 | 51/F | PSC | (-) | (-) | (-) | (+) | (PRA+)(+) | | | Died (33POD) |
| 2 | 2010 | 47/F | PBC | (-) | (+) | (-) | (+) | | (+) | | Died (12POD) |
| 3 | 2015 | 29/F | BA | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) | | Died (130POD) |
| 4 | 2016 | 3/M | BA | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) | | Re-Tx Alive |

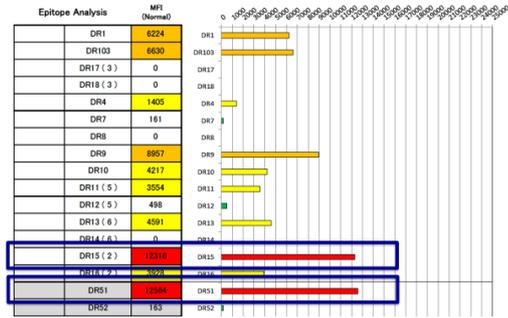
術前術後の血清を用いた検査では de novo DSA が出現したものと考えられた。3 例は AMR のため死亡し、1 例は再移植を行う事で救命し得た。
再移植によって救命した症例は下記の病理所見を呈していた。

Marked capillary dilatation and microvasculitis with C4d focal deposit



当症例の DSA 測定を施行すると、右上に示すように、DSA 強陽性を呈しており、de novo DSA による AMR の診断とした。

DSA positive with high MFI on day 7



臨床的に AMR と診断した 4 例のうち、それぞれの理由で 3 例は門注療法を受けていなかった。

【結語】

preformed DSA を有する患者の術後経過は比較的良好であり、術前強陽性であった DSA は術後も速やかに陰性化した事が分かった。一方、de novo DSA が出現した患者は AMR を発症し、非常に予後不良であった。Preformed DSA 患者における AMR 発症予防、また de novo DSA 出現抑制に対して当科における門注療法が DSA による免疫反応を制御する可能性を考えている。

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 2 件)

1. 溝田 高聖、ほか. 当科の成人生体肝移植における抗 HLA 抗体と血液型適合性に関する考察、組織適合性学会、2016 年

2. Takamasa Mizota, et al. Outcomes of ABO compatible and DSA positive living donor liver transplantation. International Association of Surgeons Gastroenterologists and Oncologists (IASGO) 27th World Congress 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

溝田 高聖 (Mizota, Takamasa)

慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・助教

研究者番号 : 30649942