

平成 21年 5月 25日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007~2008
 課題番号：19390332
 研究課題名（和文） 術前 T 細胞サブセット解析に基づく肝移植後免疫抑制療法と C 型肝炎再発制御
 研究課題名（英文） Immunosuppression and strategies for prevention of HCV recurrence after liver transplantation based on preoperative T cell subset analysis
 研究代表者
 高田 泰次 (TAKADA YASUTSUGU)
 京都大学・医学研究科・准教授
 研究者番号：10272197

研究成果の概要：HCV 関連肝硬変患者に対する生体肝移植に関して、移植前の T 細胞表現型から移植患者を 3 類型(Group I-III)に分類し、拒絶反応と C 型肝炎再発の両面からみたリスク評価を行った。その結果を基に、まず ABO 血液型不適合移植に限って Group III に属する患者にはステロイドの減量プロトコールを行い、液性拒絶の頻度を高めることなく敗血症合併率および術後在院死を減少させることに成功した。また C 型肝炎患者ではこの Group III において肝炎再発が重症化しやすい傾向にあることを見出し、ステロイドフリーの免疫抑制療法の効果を検討している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：移植外科学、C型肝炎

1. 研究開始当初の背景

(1) 肝移植医療において近年 C 型肝炎ウイルス(HCV)感染による肝硬変は最大の適応疾患であるが、移植後の C 型肝炎再発が移植肝の予後を左右する重要な問題となっている。欧米での脳死肝移植の経験では、HCV 関連肝硬変患者の 50-70%が移植後慢性肝炎を再発し、10-30%が 5 年以内に肝硬変まで進展する。

移植後 C 型肝炎の再発は高率であり、再発後の治療の有効性も十分でないなど、これまでの脳死肝移植の報告と同様な問題点が指摘された。さらに重要なことに、再発の重症度や移植肝線維化速度は各症例で大きく異なり、一律の再発の予防と治療ではなく危険群の同定とそれに応じた対策が必要であることが強く示唆されている。

2. 研究の目的

(2) 本施設での生体肝移植においても、

(1) 移植前の T 細胞表現型からみた患

者分類に従って拒絶反応と C 型肝炎再発の両面からみたりスク評価を行い、それに応じた免疫抑制療法を計画、実施する。

(2) 移植直後から T 細胞免疫機能の変化と、HCV のウイルス量・エスケープ変異の出現をモニタリングし、移植後拒絶反応ならびに C 型肝炎再発との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 移植患者の術前および移植術後に経時的に採血し、末梢血リンパ球の機能解析を行う。T リンパ球の分化・成熟段階について、種々の細胞表面マーカーの抗体を用いて T リンパ球の CD4 細胞、CD8 細胞における CD45 表現型によるサブセット、特に naive T-cell、central/memory T-cell 及び effector/memory T-cell の分析を中心に CD45 isoform expression profiling を行う。

(2) 術前測定した免疫機能の結果をもとにクラスター分析を応用して C 型肝炎生体肝移植患者をいくつかのクラスに階層化し、その特性に応じて至適免疫抑制療法プロトコルを作成・実施し、prospective な検討を行う。

4. 研究成果

(1) 術前 T リンパ球の機能解析を行い、術前の分化・成熟度と移植後成績に有意な関連があることを見出した。すなわち術前の subset profile から移植患者を 3 類型に分類すると、Group I では移植後拒絶反応の頻度は高いが感染症は少なく、逆に Group III は拒絶反応は少ないが細菌やウイルスによる感染症が多く移植後予後も最も不良であった。

(2) 上記結果を受けて、術前の Group 分類に応じた免疫抑制療法を計画・実施した。本施設では ABO 血液型不適合肝移植の場合は液性拒絶反応を防ぐために通常のプログラフとステロイドの免疫抑制剤に加えて、術前から血漿交換やリツキサン投与、術後のステロイドと PGE1 の肝動注療法を追加するプロトコルを確立したが、過剰免疫抑制によると考えられる感染症による死亡が問題であった。そこで、まず血液型不適合移植に限って、この術前の免疫能による分類から Group III に属する患者にはステロイドの減量プロトコルを開始した。その結果、この Group で液性拒絶の頻度を高めることなく敗血症合併率を 47%から 25%に、術後在院死を 33%から 12%に減少させることに成功し、術前免疫能に応じた免疫抑制療法調節

が有効であることを実証した。

(3) C 型肝硬変患者に限定して術後のウイルス血症の変化を見ると、I 群で移植後血液中 HCV-RNA の増加は最も早期から見られまたその値も高値であったが、III 群ではその上昇が遅れる傾向にあり、術前の免疫能と HCV の増殖との間に関連が見られた。この移植後ウイルス量の変化とその後の組織学的な肝炎、線維化進展との関連については、長期経過の中で現在検討中である。

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 19 件)

- ①. Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa S, Kanazawa H, Okamoto S, Haga H, Ueda M, Egawa H, Kasahara M, Tanaka K, Uemoto S. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. 査読有 Transplantation 87: 261-267, 2009.
- ②. El Moghazy WM, Hedaya MS, Kaido T, Egawa H, Uemoto S, Takada Y. Two different techniques for donor hepatic resection: CUSA with bipolar cautery versus CUSA with radiofrequency coagulator. A randomized controlled trial. Liver Transpl 15: 102-105, 2009. 査読有
- ③. Ueda M, Oike F, Kasahara M, Ogura Y, Ogawa K, Haga H, Takada Y, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation using left-side grafts. Am J Transplant 8: 2097-2105, 2008. 査読有
- ④. Maetani YS, Ueda M, Haga H, Isoda H, Takada Y, Arizono S, Hirokawa Y, Shimada K, Shibata T, Togashi K. Hepatocellular carcinoma in patients undergoing living-donor liver transplantation. Accuracy of multidetector computed tomography by viewing images on digital monitors. Intervirology 51 Suppl 1: 46-51, 2008. 査読有
- ⑤. Takada Y, Ito T, Ueda Y, Haga H, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Effects of double-filtration plasmapheresis combined with interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C after living donor liver

- transplantation. *Live Transpl* 14; 1044-1077, 2008. 査読有
- ⑥. Qin JM, Takada Y, Uemoto S, Tanaka K. Present status and recent advances in living donor liver transplantation for malignant hepatic tumors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7; 126-134, 2008. 査読有
- ⑦. Muraji T, Hosaka N, Irie N, Yoshida M, Imai Y, Tanaka K, Takada Y, Sakamoto S, Haga H, Ikehara S. Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver. *Pediatrics* 121: 517-512, 2008. 査読有
- ⑧. Ueda Y, Takada Y, Haga H, Nabeshima M, Marusawa H, Ito T, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S, Chiba T. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 85: 855-862, 2008. 査読有
- ⑨. Yamada T, Tanaka K, Uryuhara K, Ito K, Takada Y, Uemoto S. Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation. *Am J Transpl* 8: 1-7, 2008. 査読有
- ⑩. Sakamoto S, Haga H, Egawa H, Kasahara M, Ogawa K, Takada Y, Uemoto S. Living donor liver transplantation for acute liver failure in infants: The impact of unknown etiology. *Pediatr Transplant* 12: 167-173, 2008. 査読有
- ⑪. Ohashi M, Sugata K, Ihira M, Asano Y, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 infection in adult living related liver transplant recipients. *Liver Transpl* 14: 100-109, 2008. 査読有
- ⑫. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Ogura Y, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 13: 1637-1644, 2007. 査読有
- ⑬. Haga H, Miyagawa-Hayashino A, Taira K, Morioka D, Egawa H, Takada Y, Manabe T, Uemoto S. Histological recurrence of autoimmune liver diseases after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res* 37 Suppl 3: S463-S469, 2007. 査読有
- ⑭. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, Ogawa K, Ogura Y, Oike F, Egawa H, Uemoto S. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: A proposal of expanded criteria. *Dig Dis* 25: 299-302, 2007. 査読有
- ⑮. Egawa H, Uemoto S, Takada Y, Ozawa K, Teramukai S, Haga H, Kasahara M, Ogawa K, Sato H, Ono M, Takai K, Fukushima M, Inaba K, Tanaka K. Initial steroid bolus injection promotes vigorous CD8+ alloreactive responses toward early graft acceptance immediately after liver transplantation. *Liver Transpl* 13: 1262-1271, 2007. 査読有
- ⑯. Kuramitsu K, Egawa H, Keefe EB, Kasahara M, Ito T, Sakamoto S, Ogawa K, Oike F, Takada Y, Uemoto S. Impact of age older than 60 years in living donor liver transplantation. *Transplantation* 84: 166-172, 2007. 査読有
- ⑰. Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S, Ito T, Taira K, Oike F, Ueda M, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Living donor liver transplantation with reduced monosegments for neonates and small infants. *Transplantation* 83: 1337-1340, 2007. 査読有
- ⑱. Sakashita H, Haga H, Ashihara E, Wen MC, Tsuji H, Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Takada Y, Maekawa T, Uemoto S, Manabe T. Significance of C4d staining in ABO-identical/incompatible liver transplantation. *Mod Pathol* 20: 676-684, 2007. 査読有
- ⑲. Egawa H, Ohmori K, Haga H, Ysuiji H, Yurugi K, Miyagawa-Hayashino A, Oike F, Fukuda A, Yoshizawa J, Takada Y, Tanaka K, Maekawa T, Ozawa K, Uemoto S. B-cell surface marker analysis for improvement of Rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 13: 579-588, 2007. 査読有

〔学会発表〕(計9件)

- ①. 高田泰次、上本伸二：肝癌に対する生体肝移植の適応、(パネルディスカッション)、第43回日本肝臓学会総会、2007

- 年 5 月 31 日-6 月 1 日、東京
- ②. 高田泰次、上本伸二：肝癌に対する生体肝移植、(ワークショップ)、第 19 回日本肝胆膵外科学会・学術集会、2007 年 6 月 6-8 日、横浜
 - ③. 高田泰次、伊藤孝司、阪本靖介、小川晃平、小倉靖弘、尾池文隆、森章、波多野悦朗、上田幹子、江川裕人、上本伸二：肝細胞癌に対する生体肝移植の適応と長期成績、(シンポジウム)、第 25 回日本肝移植研究会、2007 年 7 月 5、6 日、東京
 - ④. 上田佳秀、高田泰次、羽賀博典、江川裕人、伊藤孝司、上田幹子、尾池文隆、森章、小倉靖弘、小川晃平、阪本靖介、丸澤宏之、上本伸二、千葉勉、(ワークショップ)、肝移植後 C 型慢性肝炎に対する治療成績と問題点、第 25 回日本肝移植研究会、2007 年 7 月 5、6 日、東京
 - ⑤. 高田泰次、上本伸二：肝癌に対する生体肝移植の適応 (シンポジウム)、JDDW2007 (第 11 回日本肝臓学会大会)、2007 年 10 月 18-20 日、神戸
 - ⑥. 高田泰次、上田佳秀、上本伸二：生体肝移植後の C 型肝炎再発の実態と対策、(ワークショップ)、第 37 回日本肝臓学会西部会、2007 年 12 月 7-8 日、長崎
 - ⑦. 高田泰次、小川晃平、小倉靖弘、尾池文隆、海道利実、江川裕人、上本伸二：肝細胞癌に対する生体肝移植の適応 (シンポジウム)、第 26 回日本肝移植研究会、2008 年 6 月 19-20 日、横浜
 - ⑧. 高田泰次：生体肝移植後の C 型肝炎再発の現状と対策、第 6 回肝臓病研究会シンポジウム、2008 年 7 月 5 日、東京
 - ⑨. 高田泰次、上本伸二：肝細胞癌に対する生体肝移植の成績、(シンポジウム) 第 12 回日本肝臓学会大会、2008 年 10 月 1-3 日、東京

[図書] (計 2 件)

- ①. 高田泰次、田中紘一：肝移植、肝癌に対する肝移植の現状。肝癌診療マニュアル (日本肝臓学会編集) 医学書院、東京、2007：pp85-87
- ②. 高田泰次、上本伸二：外科療法 (2) 肝移植、最新医学別冊「新しい診断と治療の ABC50 肝癌」最新医学社、大阪、2007：pp159-165.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高田 泰次 (TAKADA YASUTSUGU)

京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：10272197

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

土方 誠 (HIJIKATA MAKOTO)
京都大学・ウイルス研究所・准教授
研究者番号：90202275
羽賀 博典 (HAGA HIRONORI)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：10252462
上田 佳秀 (UEDA YOSHIHIDE)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：90378662
江川 裕人 (EGAWA HIROTO)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：40293865