

学位論文審査結果の要旨

氏名	田村 圭
審査委員	主査 薬師神 芳洋 副査 日浅 陽一 副査 重松 久之 副査 加藤 英政 副査 ミヤケ 深雪

論文名 生体肝移植における既存抗ドナー抗体と短期予後との関連性

審査結果の要旨

生体肝移植 (**living-donor liver transplantation; LDLT**) は末期肝疾患患者のための確立された治療法である。一方、移植後早期には合併症も多く、重症合併症は患者の予後に影響する。近年、ドナー特異的抗 HLA 抗体 (**donor-specific anti-HLA antibodies; DSAs**) の測定法として **Luminex** 法が確立され、レシピエントが持つ **DSAs** が、脳死ドナー肝移植 (**deceased-donor liver transplantation; DDLT**) 後の拒絶反応および生存率低下に関与すると考えられている。一方、グラフト保存期間やグラフトサイズ、肝切除や肝再生など、様々な影響による HLA 発現は **LDLT** と **DDLT** で異なり、肝臓移植後の予後に異なる影響を与えると考えられるが、**LDLT** の予後に対するレシピエントの持つ **DSAs** の関与の詳細は明らかではない。申請者は本研究において、**LDLT** レシピエントにおいて **DSAs** と短期予後との関連性を検討し、**DSAs** の臨床的な意義を検討した (施設内倫理審査委員会承認 #1608012)。

申請者は、愛媛大学病院で **LDLT** を受けた 56 例 (2001 年 8 月から 2015 年 7 月まで) の成人患者のうち、40 例の患者 (71.4%) の術前血清サンプルを用いて解析を行った。その内訳は、年齢 26-66 歳 (中央値; 57.5 歳)、女性 19 例 (18 例は妊娠歴有り)、輸血歴 15 例。原疾患としては、**HCV** 16 例、**HBV** 7 例、原発性胆汁性胆管炎 (**primary biliary cholangitis; PBC**) 9 例、その他 9 例。**Child-Turcotte-Pugh** 分類の C 及び B がそれぞれ 33 (82.5%) ならびに 6

例 (15.0%)。MELD スコアの中央値は 18.5 (range : 5-37) であった。40 例の血清を用いた Flow-PRA で HLA 抗体をスクリーニングし、Luminex 法を用いて class および class 抗体を同定した。DSAs に関しては、ドナー/レシピエント・ミスマッチ HLA をレシピエントの抗 HLA 抗体と比較することで同定した。この結果、(1) 抗 HLA 抗体は男性よりも女性に有意に多く、経産婦の 61% が抗体保有者であること。(2) PBC 9 症例のうちの 6 例 (67%) が抗 HLA 抗体を有していたこと。(3) 抗 HLA 抗体陽性症例 15 例中 8 例が DSAs 陽性であり、全員が女性であること。更に、この内 2 例は強陽性で (MFI > 10,000)、1 例が抗ドナーHLA クラス I、もう 1 例がクラス II 陽性で、DSAs 強陽性例は LDLT 後 90 日以内に死亡したこと。(4) LDLT 後、DSAs 陽性 8 例のうち 4 例は 90 日以内に死亡し、DSAs 陽性症例の 90 日生存率 (50%) は DSAs 陰性症例 (84.4%) よりも有意に低いこと (P=0.0112; wilcoxon 検定、P=0.0156; log-rank 検定、追跡期間中央値 1,134 日)。(5) DSAs の有無による患者の 1、3、5 年生存率は、それぞれ 50%、50%、50% (DSAs 有り)、ならびに 77.9%、73.3%、67.2% (DSAs 無し) であること (P=0.0307 ; wilcoxon 検定、P=0.0678 ; log-rank 検定)。また、女性および DSAs 陽性例は 90 日以内死亡が有意に多いこと。(6) DSAs の有無によるレシピエントの背景と周術期因子の検討では、DSAs 陽性患者は全て女性で、50% が PBC 症例であること。(7) DSAs と CDC (補体依存性細胞障害: complement-dependent cytotoxicity) クロスマッチの結果には相関を認めしたが、DSAs 陽性例のうち 2 人は CDC 陰性であり、急性細胞性拒絶反応の頻度は DSAs 陽性例で有意に高いこと。(8) 血栓性微小血管症 (TMA) は DSAs 陽性患者にのみ発症しており、TMA を発症した 3 人の患者は DSAs を含む多くの自己抗体を有していたこと、等が明らかとなった。

以上の結果から、申請者は、DSAs が LDLT レシピエントの移植後早期 (90 日以内) の予後に関与し、この研究が、ドナーの選択ならびに移植前後のレシピエントの管理を通じて、DSAs 陽性肝移植の予後の改善につながると結論した。

本論文に対する公開審査会は令和元年 8 月 6 日に開催された。申請者は研究内容を英語で明確に発表した後に、審査委員から本研究での検討内容に関する以下の質問がなされた。1) 術前術後での DSAs の力価の変化を検討したか 2) 免疫染色等を用いた HLA 抗原の検討の有無。3) LDLT の早期予後を 90 日以内とした理由 4) 男女間で、抗 HLA 抗体の有無や力価、また class I と class II 抗原の発現強度を検討したか 5) DSAs が関与する病態について 等の質問がされた。更にこの結果をもとに、LDLT の臨床において、6) 血清交換以外に用いる免疫抑制剤の種類や使用時期についての申請者の意見 また、7) 申請者が考える今後の LDLT に関する臨床研究の方向性 等が質問形式で討議された。

これらに対して申請者は、質問の意図を十分に理解した上で詳細かつ明解に応答した。本論文は、DSAs が LDLT に如何に関与するかを詳細に検討した初めての研究である。また本研究は、LDLT 後の早期予後の改善に向けた重要な知見を含んでおり、今後の研究の進展が期待される。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。