

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	森本 博司
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ①・2 項該当		
論文題目 Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation (ABO 血液型不適合移植における B 細胞のリツキシマブ感受性は腎移植症例と肝移植症例では異なる)			
論文審査担当者			
主 査	教授	菅 野 雅 元	印
審査委員	教授	松 原 昭 郎	
審査委員	講 師	相 方 浩	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>現在、ABO 血液型不適合移植の術前には、通常リツキシマブを用いた脱感作療法が行われている。その脱感作療法は腎移植領域で確立され、肝移植領域ではそのプロトコルを追随しているが、リツキシマブによる B 細胞除去効果が腎移植症例と肝移植症例間で同等であるか否かは証明されていない。また、抗原提示細胞である B 細胞が消失することによる T 細胞免疫応答への影響も十分には解明されていない。そこで著者らは、まず ABO 血液型不適合腎移植症例と肝移植症例の間でリツキシマブ投与後の末梢血における B 細胞の存在比率の推移を比較検討し、さらに腎移植症例と肝移植症例それぞれにおいて、リツキシマブを使用する ABO 血液型不適合群と、使用しない ABO 血液型適合群における同種異系 T 細胞応答について比較検討した。</p> <p>対象は 2006 年 10 月から 2013 年 3 月の間に広島大学病院で施行した腎移植症例 46 例（ABO 血液型不適合群 18 例、ABO 血液型適合群 28 例）と肝移植症例 77 例（ABO 血液型不適合群 14 例、ABO 血液型適合群 63 例）。ABO 血液型不適合腎および肝移植では、共通の術前脱感作療法を施行した。すなわち、移植 2 週間前にリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を単回投与した後、カルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェチルの服用を継続し、抗血液型抗体価の高い症例では、抗体価が 16 倍以下になるまで血漿交換もしくは二重濾過血漿交換を施行した。そして術前・術後の末梢血における B 細胞の割合を ABO 血液型不適合腎移植と肝移植症例の間で比較検討を行った。また同種異系 T 細胞応答の解析のためリンパ球混合試験（MLR）を術前、術後 2 週、1, 3, 6, 12 カ月に施行し、ドナーおよびサードパーティーに対する Stimulation Index (SI) を腎移植および肝移植症例それぞれにおいて ABO 血液型不適合群と適合群の間で比較した。さらに術後 1 年間の急性拒絶反応発症率、感染症発症率、好中球減少症発症率、術後 3 年間の新規抗ドナー HLA 抗体（de novo DSA）発生率についても、ABO 血液型不適合群と適合群の間で比較した。ABO 血液型不適合群と適合群の間で比較する際は、背景因子を揃えるため傾向スコアマッチング法を用い解析した。</p> <p>ABO 血液型不適合腎移植症例ではリツキシマブ投与 1 週後に末梢血中における B 細胞は検出不能となった。肝移植症例ではリツキシマブ投与 1 週後では残存する症例が散見されたが、2 週間には検出不能となった。移植後の末梢血中の B 細胞は、腎移植症例では術後 1 年間にわたり検出不能であったが、肝移植症例では術後 6 カ月より検出可能となった。腎移植症例および肝移植症例における術前、術後の平均 SI を ABO 血液型不適合群と適合群の間で比較したところ、術後 1 年間にわたり両群間で有意差を認めなかった。急性拒絶反応発症率と de novo DSA 発生率も両群間で有意差を認めなかった。</p> <p>リツキシマブを用いた脱感作療法において B 細胞の消失速度が腎移植症例と肝移植症例で異なるということは、リツキシマブ投与の時期として腎移植症例では移植の 1 週間前で十分であるが、肝移植症例では移植の 1 週間前では不十分である可能性を示唆する。B 細</p>			

胞の消失速度の違いの機序として、補体依存性細胞傷害と、抗体依存性細胞傷害の2つの機構の関与が考えられる。その中でも特に、補体は肝臓で産生されるため、肝不全に陥っている肝移植症例の方が、肝機能が正常な腎移植症例よりも血清補体価が有意に低く、補体依存性細胞傷害による B 細胞除去が肝移植症例では不十分となることが推察された。術後の末梢血中における B 細胞の回復時期が異なる理由として、腎移植症例ではミコフェノール酸モフェチルやステロイドなどの免疫抑制薬の投与量が有意に多いことや、そもそもの背景疾患の違いによるものと推察された。ABO 血液型不適合群と適合群の間で MLR の平均 SI に有意差を認めなかったことは、リツキシマブの投与は移植後の同種異系 T 細胞応答に影響を与えないことを示唆し、T 細胞応答が密接に関与している急性拒絶反応発症率や de novo DSA 発生率において、両群間で有意差を認めなかったことも MLR の結果と矛盾していない。

以上の結果から、本論文は ABO 血液型不適合移植における B 細胞のリツキシマブ感受性は腎移植症例と肝移植症例では異なること、またリツキシマブは同種異系 T 細胞応答に影響を与えないことを証明した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が森本博司に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。