

200200464A

200200478A

200200479A

200200480A

厚生労働科学研究費補助金

「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15（2003）年3月

序

臓器移植の研究課題としての特殊性、困難性は一方では先端技術的医学の側面を含み、他方では臓器移植や脳死、臓器提供と一般市民に納得してもらうという社会的側面を含むこともあろう。特定の組織の、特定の細胞の、特定の遺伝子の解明と応用にゲートをかけて進めるのが生物学的研究の一般的手法であるが、本課題にはそれだけでは許されない困難さがつきまとう。時間の流れから見ても、現実の臓器移植の推進や成績の向上を基盤に近未来的成績向上、先端的基礎研究の導入による未来型への飛躍を求められる。言い換えると縦（時間軸）と横（取り上げる問題の幅）との座標軸から、適切なポイントを選んで攻め込むことが要求される。

医療の現実的な問題点に出発点をおき、遺伝子操作によって解決を求めるという現代生物学研究の流れからみれば、移植臓器の慢性拒絶反応への対応が適切に進展している実例であろう。

心移植は本邦でも17例実施され、全例短期的には生着し機能を発揮している。国際レベルでも誇るに足る成績である。しかし長期的には慢性拒絶反応、特に移植心の血管内膜の肥厚による血流不全が待ち構えている難問となる。それに対応する研究が進められ、小動物・大動物のモデル実験では遺伝子操作のさまざまな手法によって防止が可能となっている。移植心に限定した操作が可能であり、臨床応用の道も近いと期待されよう。このような進展は臓器移植を軸として、臨床研究者とさまざまな分野の基礎科学者の合同チームが編成された結果であろう。

縦軸と横軸から生まれるポイントは無数であり、その中から少数のポイントを好みで選んでは的はずれになる可能性があり、一方でのポイントも重要とむやみに取り上げるとエネルギーが分散し、成果は上げられない。プロジェクトリーダーとして主任研究者・他のメンバーに要望したことは、初年度には育ちそうな芽をもつ研究者を拾い上げ、かつ広い眼の研究網を構成する。2年目には育ちかかったテーマをもりあげ、共同研究によって育てあげる。3年目にはさらに育てあげるべきテーマを取りあげ、集中的にエネルギーを投入し、高い山に育てあげることであった。

この3年間で、手のつけようもない拮かりをもつ臓器移植の研究において、見るべき成果を上げられたことに敬意を表したい。この成果が臓器移植の臨床現場のレベルアップに直結する姿を求めるのが次のステップと大いに期待している。

平成15年3月

野 本 亀 久 雄

**平成14年度 厚生労働科学研究費補助金
「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」研究報告書**

序文 野本亀久雄 (社)日本臓器移植
ネットワーク医療本部
長

I. 安全な移植技術の確立に関する研究

ページ

総括研究報告	主任研究者 磯部光章	東京医科歯科大学大学 院循環制御学 教授	1
分担研究報告			
1 転写因子、補助シグナルの制御による心拒絶反応の抑制	磯部光章	東京医科歯科大学大学 院循環制御学 教授	8
2 HGFによる移植臓器の障害防止	中村敏一	大阪大学大学院医学系 研究科・未来医療開発 専攻組織再生医学教授	15
3 新規免疫抑制剤と遺伝子導入による拒絶反応の制御に関する研究	梨井 康	国立成育医療センター 研究所 移植・外科研究 部移植免疫研究室長	22
4 長時間心保存におけるHGFの心筋保護効果に関する研究	澤 芳樹	大阪大学大学院臓器制 御外科助教授	26
5 可溶性補助シグナル分子による免疫寛容の導入法の確立に関する研究	上出利光	北海道大学遺伝子病制 御研究所病因研究部門 分子免疫教授	29
6 遺伝子導入による移植臓器の機能保持に関する研究	金田安史	大阪大学大学院医学系 研究科分子治療学教授	31
7 膵島移植における拒絶反応機構の解析とその回避に関する研究	井上一知	京都大学再生医科学研 究所器官形成応用教授	33
8 NK T細胞移入による移植免疫制御	中山俊憲	千葉大学大学院医学研 究院免疫細胞医学教授	42
9 基礎研究の臨床成果とその社会的影響	篠崎尚史	東京歯科大学市川総合 病院角膜センター長	47

Ⅱ. 臓器移植の成績向上と開発に関する研究

総括研究報告	主任研究者 深尾 立	労働福祉事業団千葉労災病院院長	69
分担研究報告			
1 手術の術式および周術期管理の研究	…………… 深尾 立	労働福祉事業団千葉労災病院院長	72
2 心停止ドナーからの移植可能限界に関する研究	…………… 長尾 桓	東京医科大学八王子医療センター第5外科教授	77
3 臓器移植後の長期成績向上を目指しての研究	…………… 田中紘一	京都大学大学院移植免疫医学教授・附属病院長	80
4 臓器移植長期予後に及ぼす組織適合性の意義に関する研究	…………… 柏原英彦	国立佐倉病院院長	83
5 献腎移植における危険因子の解析と成績向上のための方策に関する研究	…………… 寺岡 慧	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター第三外科教授	103
6 臓器移植新領域開発に関する研究	…………… 藤堂 省	北海道大学大学院移植外科治療学教授	123

Ⅲ. 臓器移植の社会基盤に向けての研究

総括・分担研究報告	主任研究者 大島伸一	名古屋大学大学院医学研究科病態外科学教授	129
1 病院開発モデル作成			

IV. 脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究

総括研究報告	主任研究者 横田裕行	日本医科大学多摩永山 病院救命救急センター 助教授	137
分担研究報告			
1 臓器提供施設内における臓器提供システム に関する研究	横田裕行	日本医科大学多摩永山 病院救命救急センター 助教授	150
2 臓器提供にかかわる看護師の意識及び今後 の課題に関する調査（その2）	山勢善江	日本赤十字九州国際看 護大学看護学部助教授	174
3 臓器提供病院における医師の役割と問題点	大和田隆	北里大学救命救急医学 教授	180
4 ドナー家族のメンタルヘルスの実態とメン タルケアの実践に関する研究	堀川直史	東京女子医科大学神経 精神科教授	188
5 ドナー家族のメンタルケアのあり方に関す る研究	吉川武彦	国立精神・神経セン ター精神保健研究所 名誉所長	192
6 臓器移植におけるレシピエント登録に関す る研究	藤原研司	埼玉医科大学第三内科 教授	200
7 臓器移植コーディネーターの教育書作成に 関する研究	菊地耕三	（社）日本臓器移植 ネットワーク移植コー ディネーター	202
8 法的脳死判定における脳血流検査の意義	貫井英明	山梨大学医学部長・脳 神経外科教授	204

平成14年度ヒトゲノム・再生医療等研究事業

プロジェクトリーダー 野本 亀久雄
 , ((社)日本臓器移植ネットワーク医療本部長)

安全な移植技術の確立に関する研究 (H12-再生-016)
主任研究者 磯部 光章 (東京医科歯科大学大学院医学総合研究科器官システム制御学系呼吸循環病理学講座教授)

- 1 転写因子、補助シグナルの制御による心拒絶反応の抑制
磯部光章 (東京医科歯科大学大学院医学総合研究科器官システム制御学系呼吸循環病理学講座教授)
- 2 HGFによる虚血再灌流障害の抑制
中村敏一 (大阪大学大学院医学系研究科未来医療開発専攻組織再生医学講座分子組織再生分野生化学教授)
- 3 新規免疫抑制剤と遺伝子導入による移植後の拒絶反応の抑制
梨井 康 (国立成育医療センター研究所移植外科研究部室長)
- 4 虚血耐性獲得を応用した移植心臓の機能向上
澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科助教授)
- 5 可溶性補助シグナル分子による免疫寛容の導入法の確立
上出利光 (北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫学教授)
- 6 遺伝子導入による拒絶反応抑制と移植臓器の機能制御
金田安史 (大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学教授)
- 7 臓器移植における拒絶反応機構の解析とその回避
井上一知 (京都大学再生医学研究所器官形成応用分野教授)
- 8 NKT細胞移行による移植免疫制御
中山俊憲 (千葉大学大学院医学研究科免疫細胞医学教授)
- 9 基礎研究の臨床成果とその社会的影響
篠崎尚史 (東京歯科大学市川総合病院角膜センター長)

臓器移植の成績向上と開発に関する研究 (H12-再生-017)
主任研究者 深尾 立 (労働福祉事業団千葉労災病院院長)

- 1 手術術式及び围術期管理の研究
深尾 立 (労働福祉事業団千葉労災病院院長)
- 2 心停止ドナーからの移植可能限界に関する研究
長尾 桓 (東京医科大学八王子医療センター移植外科教授)
- 3 臓器移植長期成績向上に関する研究
田中敏一 (京大医学部附属病院長・移植免疫学教授)
- 4 臓器移植長期予後に及ぼす組織適合性の意義
柏原英彦 (国立佐倉病院院長)
- 5 献腎移植における危険因子の解析と成績向上のための方策に関する研究
寺岡 慧 (東京女子医科大学腎臓病総合医療センター第一外科教授)
- 6 臓器移植新補助開塞に関する研究
藤堂 省 (北海道大学大学院医学研究科移植外科教授)

臓器移植の社会基盤に向けての研究 (H12-再生-018)
主任研究者 大島 伸一 (名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学講座泌尿器科学教授)

- 1 病院開発モデル作成
大島伸一 (名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学講座泌尿器科学教授・附属病院副院長)

脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究 (H12-再生-022)
主任研究者 横田 裕行 (日本医科大学多摩永山病院救急救命センター助教授)

- 1 臓器提供施設内における臓器提供システムに関する研究
横田裕行 (日本医科大学多摩永山病院救急救命センター助教授)
- 2 臓器提供にかかわる看護師の意識および今後の課題に関する研究
山勢善江 (日本赤十字九州国際看護大学看護学部助教授)
- 3 臓器提供病院における医師の役割と問題点
大和田 隆 (北里大学医学部救急医学教授)
- 4 ドナー家族のメンタルヘルスの実態とメンタルケアに関する研究
堀川直史 (東京女子医科大学精神科教授)
- 5 ドナー家族のメンタルケアシステムのあり方に関する研究
吉川武彦 (国立精神・神経センター精神保健研究所 名誉所長)
- 6 臓器移植提供におけるレシピエント登録に関する研究
藤原研司 (埼玉医科大学第三内科教授)
- 7 コーディネーターの教育書作成に関する研究
菊地耕三 ((社)日本臓器移植ネットワーク 移植コーディネーター)
- 8 脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究
眞井英明 (山梨医科大学脳神経外科教授)

臓器移植の成績向上と 開発に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
（総括）研究報告書

臓器移植の成績向上と開発に関する研究

主任研究者 深尾 立 労働福祉事業団千葉労災病院院長

研究要旨

臓器移植医療を一般医療として定着・普及させることを目的とし、臓器移植の短期的、長期的成績の向上を目指し、臓器移植における新規治療法の開発を行った。臓器移植短期成績向上に関する研究として、各種臓器移植での術式、周術期管理の現在の問題点を明らかにし、解決の方策を検討した。臓器移植長期成績向上に関する研究として、臓器別の移植患者登録システムを確立した。生体肝移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性を探り、計画的免疫抑制剤離脱を図った。移植患者をとりまく移植医療環境の問題点を明らかにし、移植コーディネーターの意義、育成システムについて検討した。臓器移植における新規治療法開発に関する研究として、生体肝移植で肝細胞癌への移植適応拡大を目指し、全国調査により再発危険因子を明らかにした。

分担研究者 長尾 桓
東京医科大学八王子医療センター
移植外科 教授
田中 紘一
京都大学医学部移植外科 教授
柏原英彦
国立佐倉病院 院長
寺岡 慧
東京女子医科大学医学部外科
教授
藤堂 省
北海道大学大学院医学研究科
移植外科 教授

移植では原発性肺高血圧症例の詳細を検討し、周術期管理の問題点を明らかにした。また、心停止下の肝臓移植の可能性を明らかにするため、大動物を用いた実験で検討した。臓器移植長期成績向上に関する研究として、始めに臓器別の移植患者登録システムを確立を図り、そこから長期生着を阻害する要因を明らかにする。また、臓器移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性を探り、小児生体肝移植では免疫抑制剤からの計画的離脱を図った。さらに、移植患者のQOL向上を目指し、移植患者をとりまく移植医療環境の問題点を明らかにした。臓器移植における新規治療法開発に関する研究として、日本が世界をリードする生体肝移植で従来困難とされた肝細胞癌への移植適応拡大を目指し、その適応、再発危険因子を明らかにした。

（倫理面への配慮）

各種臓器移植は各施設の倫理委員会での審査を受けて行われた。また、移植認定施設として日本臓器移植ネットワークに認定される際には、施設の倫理委員会の審査を受けていることが必須であり、さらに移植施設としての適格性がネットワークで厳密に審査されている。移植成績に関する移植患者の調査は、完全に匿名としてデータ解析し、本研究以外に用いることはなかった。

A. 研究目的

臓器移植医療を一般医療として定着・普及させることを目的とし、特に臓器移植の臨床の場での諸問題を解決し、臓器移植の短期的、長期的成績の向上を目指し、臓器移植における新規治療法の開発を行った。

B. 研究方法

臓器移植短期成績向上に関する研究として、腎臓移植では提供者からの鏡視下腎摘出の妥当性を検討するため、腎臓移植施設にアンケート調査を行った。心臓移植では本邦17例の詳細を検討し、問題点を明らかにし、肝臓移植では生体肝移植での右葉グラフトの問題点を明らかにした。膵臓移植では二層法での膵保存法について検討し、肺

C. 研究結果

臓器移植短期成績向上に関する研究として、腎臓移植では提供者からの鏡視下腎摘出の安全性、妥当性の検討のため、全国の腎臓移植施設65施設にアンケート調査を行い、51施設より回答を得た。19施設が鏡視下腎摘出術を施行しており、2002年の症例の内194例が鏡視下に行われており、何らかの不利益があったもの29例で、大きな合併症は無く、妥当性、安全性は示された。心臓移植では本邦17例を総括し問題点を明らかにし、肝臓移植では生体肝移植での右葉グラフトの問題点を明らかにし、成人例での適応拡大を図った。膵臓移植では二層法での膵保存法の確立をめざし、1例で臨床応用された。肺移植では原発性肺高血圧症での周術期管理の問題点が明らかになった。また、心停止下の肝臓移植をブタを用いた実験で検討し、その臨床応用の可能性が示された。臓器移植長期成績向上に関する研究として、始めに臓器別の移植患者登録システムが確立された。そのデータから長期生着を阻害する要因を明らかにした。臓器移植後の免疫抑制剤減量と免疫寛容導入の可能性を探り、小児生体肝移植では免疫抑制剤からの計画的離脱を図り、約50%で達成された。移植患者のQOL向上を目指し、移植患者をとりまく移植医療環境の問題点を明らかにし、現在移植施設で10.3%しか採用されていないレシピエント・コーディネーターの必要性が明らかになった。献腎移植における危険因子の解析と成績向上のための方策として、昨年度改定された献腎配分ルールの妥当性を検討した。臓器移植における新規治療法開発に関する研究として、2185例の生体肝移植のうちで肝細胞癌への移植症例225例を詳細に検討し、その適応、再発危険因子を明らかにした。

D. 考察

臓器移植短期成績向上に関する研究として、腎臓、心臓、肝臓、膵臓、肺の各種臓器移植での術式、周術期管理の問題点が明らかになり、その解決策が検討され、一層の成績向上が可能と考えられた。臓器移植長期成績向上に関する研究として、臓器別の移植患者登録システムを確立され、長期生着を阻害する要因を明らかになり、今後、長期的な成績向上が期待される。臓器移植後の免疫抑

制剤減量と免疫寛容導入の可能性が明らかになり、免疫抑制剤からの計画的離脱が進められる。また、移植医療環境の整備が必要と考えられる。臓器移植における新規治療法開発に関する研究から、肝細胞癌患者への生体肝移植の適応拡大が可能と考えられた。

E. 結論

臓器移植の臨床の場での諸問題が明らかになり、その解決が図られ、臓器移植の短期的、長期的成績の向上の方策が示された。また、臓器移植における我が国独自の新領域の開発を行った。これらの成果により、臓器移植医療を一般医療として定着・普及させる方向性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi K, Takahara S, Uchida K, Oshima S, Toma H, Sonoda T, Japanese Tacrolimus Study Group. Successful results after 3 years' tacrolimus immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation recipients in Japan. *Transplantation Proc.* 34: 1604-1605, 2002.
- 2) Iwamoto H, Kozaki K, Nakamura Y, Hama K, Nagao T: Beneficial effects of pentoxifylline and propentofylline on warm ischemic injury of rat livers. *Transplant Proc* 34: 2677-2678, 2002
- 3) Matsuno N, Uchiyama M, Nagao T: Machine perfusion preservation for liver transplantation from non-heart-beating donors with agonal stage. *Transplant Proc* 34: 2610-2611, 2002.
- 4) Nakajima Y, Shimamura T, Kamiyama T, Matsushita M, Sato N, Todo S: Control of Intraoperative Bleeding During Liver Resection: Analysis of a Questionnaire Sent to 231 Japanese Hospitals, *Surgery Today* 32: 48-52, 2002
- 5) Nomura M, Yamashita K, Murakami M, Takehara M, Echizenya H, Sunahara M, Kitagawa N, Fujita M, Furukawa H, Uede T, Todo S: Induction of donor-specific tolerance by adenovirus mediated CD40lg gene therapy in rat liver transplantation, *Transplantation* 73(9): 1403-1410, 2002 May
- 6) Okubo H, Matsushita M, Kamachi H, Kawai T, Takahashi M, Fujimoto T, Nishikawa K, Todo S: A Novel Method for Faster Formation of Rat Liver Cell Spheroids, *Artificial Organs* 26(6): 497-505, 2002 August
- 7) Suzuki Y, Fujino Y, Ku Y, Tanioka Y, Ajiki T, Kamigaki T, Tominaga M, Takeyama Y, Kuroda

Y: New pancreatic duct-invagination anastomosis using ultrasonic dissection for non-fibrotic pancreas with a nondilated duct. World J Surg 26(2), 162-165, 2002

8) Wang Wj, Gu YJ, Tabata Y, Miyamoto M, Hori H, Nagata N, Toma M, Balamurugan AN, Kawakami Y, Nozzawa M, Inoue K. Reversal of diabetes in mice by xenotransplantation of bioartificial pancreas in a precascularized subcutaneous site. Transplantation. 73;122-129. 2002

9) Tanaka K, Kaihara S. Current Strategy Of Living Related Liver Transplantation: Overview. Molecular Biology And Immunology In Hepatology. Chapter 24:307-317. 2002

10) Tanaka K, Kiuchi T. Living-Donor Liver Transplantation In The New Decade: Perspective From The Twentieth To The Twenty-First Century. Journal Of Hepatobiliary Pancreat Surg. 9:218-222. 2002

11) Il-Deok Kim, Egawa H, Marui Y, Kaihara S, Hata H, Yung-Wei Lin, Kudoh K, Kiuchi T, Uemoto S, Tanaka KA Successful Liver Transplantation For Refractory Hepatic Venous-occlusive Disease Originating From Cord Blood Transplantation. American Journal Of Transplantation. 2:796-800. 2002

12) Tanaka K, Uemoto S. Principles And Technique Of Living Donation Of The Liver. Diagnostic And Interventional Radiology In Liver Transplantation. 37-55. 2002.

13) Homma M, Itagaki F, Yuzawa K, Fukao K, Hohda Y. Effects of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation. Transplantation. 73(2):303-304. 2002

2. 学会発表

1) Ishiguro S, Takada Y, Fukunaga K, Jiang X, Seino K, Taniguchi H, Kawamoto T, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K : Effect of a novel potent cytokine suppressor on toxic liver syndrome in the pig treated by auxiliary partial orthotopic liver transplantation for fatal fulminant hepatic failure. XIXth World Congress of Transplantation Society, Miami USA, August 25-30, 2002.

2) 石黒慎吾、高田泰次、福永潔、顧梅、川本徹、谷口英樹、清野研一郎、湯沢賢治、大塚雅昭、轟健、深尾立：病的自己肝の再生ポテンシャルを有したブタ劇症肝不全モデルの確立、第102回日本外科学会定期学術集会、京都、2002年4月11-13日。

3) Todo S: Invited Speaker: "Use of Marginal /Expanded Donor in Liver Transplantation," Satellite Symposium to the International Liver

Transplantation Society Eighth Congress, Chicago, USA, 2002.6.13

4) Todo S: Invited Speaker: "Technical pitfalls in adult LRD and Asian Registry", Adult to Adult Living Unrelated/Related Liver Transplantation, State-of-the-Art Symposia, XIX International Congress of the Transplantation Society, Fort Lauderdale, USA, 2002.8.27

5) Wakabayashi G, Shimazu M, Haga J, Tanabe M, Hoshino K, Kawachi S, Yoshida M, Morikawa Y, Kitajima M : Comparison of systemic cytokine response and morbidity in regards to size of living donor hepatectomy. XIX International Congress the Transplantation Society, Miami, 2002

6) Ikeyama K, Sakai H, Omasa M, Nakamura T, Bando T, Hasegawa S, Inui K, Wada H : Effects of cold preservation lung respiratory mechanical properties of the rat. 12th European Respiratory Journal Annual Congress. Stockholm, Sweden 2002

7) Fukushima N, Ohtake S, Sawa Y, Nishimura m, Matsumiya G, Matsuda H. Outcomes of end-stage cardiac failure patients registered to transplant network : osaka university recipient. ASVCS. Jeju. 2002.

G. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書

分担研究課題 手術の術式および周術期管理の研究

分担研究者	深尾 立	千葉労災病院 院長
研究協力者	高橋公太	新潟大学大学院腎泌尿器病能学分野教授
	吉村了勇	京都府立医科大学移植内分泌外科教授
	湯沢賢治	筑波大学臨床医学系外科講師
	橋倉泰彦	信州大学医学部第一外科講師
	田中紘一	京都大学医学部移植外科教授
	幕内雅敏	東京大学病院肝胆膵人工臓器移植外科教授
	里見 進	東北大学大学院医学系研究科先進外科学分野教授
	浅原利正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療外科学教授
	島津元秀	慶應義塾大学医学部外科講師
	松田 暉	大阪大学大学院医学系研究科外科学第一教授
	北村惣一郎	国立循環器病センター総長
	黒田嘉和	神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学教授
	後藤満一	福島県立医科大学医学部外科学第1教授
	浅野武秀	千葉県がんセンター消化器外科部長
	井上一知	京都大学再生医科学研究所再生医学応用教授
	杉谷 篤	九州大学大学院医学研究院医学部腎疾患治療部講師
	清水信義	岡山大学大学院医歯学総合研究科腫瘍胸部外科教授
	近藤 丘	東北大学加齢研究所呼吸器再建研究分野教授
	和田洋巳	京都大学大学院医学研究科器官外科学教授

研究要旨

臓器移植の短期的成績の向上のため、腎臓、肝臓、心臓、膵臓、肺の各臓器移植の手術術式および周術期管理の確立をめざした。各臓器の移植の臨床経験が豊富な施設が研究協力者として研究に参加し、臨床経験をもとに臨床上直面する臓器移植の抱える諸問題に検討を加えし、手術術式および周術期管理の確立を試みた。

A. 研究目的

腎臓、肝臓、心臓の移植において周術期の残された諸問題を解決し、臨床が始まった膵臓、肺移植については臨床例の検討から問題点を明らかにする。5つの臓器の移植分野において短期的な成績向上を図ることを目的とする。

B. 研究方法

腎臓移植では、生体腎移植の腎提供者の鏡視下腎摘出術の妥当性を検証する。また、早期免疫抑制剤減量プロトコールについて検討する。肝臓移

植では、生体肝移植における右葉グラフトでの前区域ドレナージ静脈再建の適応について検討し、ドナープール拡大を目的に血液型不適合肝移植の成績向上のために処置法についての検討を行う。心臓移植では、17例の臨床例をまとめ、今後の心臓移植の方向性を見いだす。加えて、虚血許容時間、心筋保護時間の延長のために、現在の心筋保護法を再検討する。膵臓移植では、9例の脳死下膵、1例の心停止下膵の移植症例をまとめ、手術術式を検討し、免疫抑制法を含めた周術期管理を確立する。また、膵臓保存法として二層法の

優位性を検証する。肺移植では、15例の臨床例から術式、周術期管理を検討する。

(倫理面への配慮)

各種臓器移植は各施設の倫理委員会での審査を受けて行われた。また、移植認定施設として日本臓器移植ネットワークに認定される際には、施設の倫理委員会の審査を受けていることが必須であり、さらに移植施設としての適格性がネットワークで厳密に審査されている。移植成績に関する移植患者の調査は、完全に匿名としてデータ解析し、本研究以外に用いることはなかった。

C. 研究成果

腎臓移植では、生体腎移植における腎提供者の鏡視下腎摘出術について、その妥当性、安全性の検討をするために全国の腎臓移植施設65施設にアンケート調査を行い、51施設より回答を得た。19施設が鏡視下腎摘出術を施行しており、未実施施設でも88%が導入を予定していた。2002年の症例の内194例が鏡視下に行われており、開腹移行が4例、輸血を要したのが5例、何らかの不利益があったもの29例であり、大きな合併症は無く、妥当性、安全性は示された。腎臓移植における早期ステロイド離脱療法は、そのプロトコールが示され、検討が加えられた。

肝臓移植では、生体肝移植における右葉グラフトでの前区域ドレナージ静脈再建の適応について、その術前評価法、術中肝切離後評価法、保存液灌流時評価法について検討した。また、再建方法も検討された。血液型不適合肝移植の成績向上のために移植後の抗凝固剤門脈内注入について検討した。

心臓移植では、これまでの17例の臨床例を総括した。実施3施設で保存液、術式などに差があったが、今後の検討すべき課題として問題点を明らかにした。一方で、全例が生存し、退院している現状が明らかになった。

膵臓移植では、我が国で開発され、優れた保存法の二層法の導入が検討され、1例に導入された。

また、臓器移植法制定後の膵臓移植症例として、9例の脳死下膵、1例の心停止下膵が報告され、その詳細が検討された。10例中9例が生着している現状が報告された。

肺移植では、原発性肺高血圧症に対する肺移植の周術期管理をテーマに、肺移植症例37例のうち脳死肺移植13例、生体肺移植24例について、原発性肺高血圧症に対して行われた15例を検討した。術後に重大な循環動態的合併症を発症したものが5例で、この詳細を検討してリスクファクターを検討した。

D. 考察

腎臓移植の鏡視下腎摘出術の妥当性が示され、早期免疫抑制剤減量プロトコールが提示された。肝臓移植の右葉グラフトの前区域ドレナージ静脈再建の適応が示され、血液型不適合移植時の抗凝固剤門脈内注入の意義が示された。心臓移植での虚血許容時間延長の可能性が示唆された。膵臓移植での膵臓保存法として二層法の優位性が明らかになった。肺移植では移植後の周術期管理を困難にする肺高血圧クライシスについて検討を加えた。

E. 結論

臓器移植の短期的成績の向上のため、腎臓、肝臓、心臓、膵臓、肺の各臓器移植の手術術式および周術期管理の問題点を明らかにした。一方で、我が国の各臓器移植の優秀な臨床成績が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsukura T, Yokoi A, Egawa H, Kudo T, Kawashima M, Hirata O, Tanaka H, Kagajo K, Wada H, Tanaka K. Significance Of Serial Real-Time Per Monitoring Of Ebv Genome Load In Living Donor Liver Transplantation. Clinical Transplantation. 16 : 107-112, 2002.

- 2) Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H. Right lateral sector in adult living related liver transplantation. *Transplantation*. 73:111-4, 2002.
- 3) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, Hoshino K, Kawachi S, Kadomura T, Seki H, Morikawa Y, Kitajima M : Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation*, 73 : 1959-1961, 2002.
- 4) Suzuki Y, Fujino Y, Ku Y, Tanioka Y, Ajiki T, Kamigaki T, Tominaga M, Takeyama Y, Kuroda Y: New pancreatic duct-invasion anastomosis using ultrasonic dissection for non-fibrotic pancreas with a nondilated duct. *World J Surg* 26(2), 162-165, 2002
- 5) Date H, Sano Y, Aoe M, Matsubara H, Kusano K, Goto K, Tedoriya T, Shimizu N. Living-donor single lobe lung transplantation for primary pulmonary hypertension in a child. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123: 1211-3, 2002
- 6) Q.Chen, T.Yoshimura, M.Kawashima, N.Hanaoka, T.Fukuse, T.Bando, H.wada : A Novel Sialyl Lewis* Analogue Attenuates Ischemia Reperfusion Injury In Rabbit Lung *Bibliography Thorac Cardio Surg* 50:296-300 2002
- 7) Fukushima N, Sakagoshi N, Ohtake S, Sawa Y, Kawata H, Shirakura R, Nakata S, Shimazu T, Yoshida T, Matsuda H. Effect of exogenous adrenaline on the number of the beta-adrenergic receptors after brain death in humans. *Transplant Proc*. 34:2571-2574. 2002
- 8) Wang Wj, Gu YJ, Tabata Y, Miyamoto M, Hori H, Nagata N, Toma M, Balamurugan AN, Kawakami Y, Nozawa M, Inoue K. Reversal of diabetes in mice by xenotransplantation of bioartificial pancreas in a precascularized subcutaneous site. *Transplantation*. 73:122-129. 2002
- 9) Matsumura Y, Okada Y, Shimada K, Sado T, Kondo T. Clinical lung transplantation in Japan: Current status and future trends. *Allergology International* 51: 1-8, 2002
- 10) Kimura F, Gotoh M, Tanaka T, Luo Z, Miyazaki J, Uede T, Monden M, Miyasaka M. Locally expressed CTLA4-Ig in a pancreatic beta-cell line suppresses accelerated graft rejection response induced by donor-specific transfusion. *Diabetologia*. 45(6):831-840, 2002.
- 11) Nakamura K, Kadotani Y, Ushigome H, Akioka K, Okamoto M, Ohmori Y, Yaoi T, Fushiki S, Yoshimura R, Yoshimura N. Antisense oligonucleotide for tissue factor inhibits hepatic ischemic reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 297:433-441, 2002.
- 12) Asakura T, Ohkohchi N, Orii T, Koyamada N, Tsukamoto S, Sato M, Enomoto Y, Usuda M, Satomi S. Effect of reduction of portal vein pressure on the outcome of extreme small size liver transplants. *Transplantation proceedings*. 34: 2782-2783, 2002.
- 13) Egi H, Hayamizu K, Kitayama T, Ohmori I, Okajima M, Asahara T. Downregulation of both interleukin-12 and interleukin-2 in heart allografts by pretransplant host treatment with granulocyte colony-stimulating factor and tacrolimus. *Cytokine*. 18(3):164-167, 2002.
- 14) Mita A, Hashikura Y, Momose M, Nakayama J, Sasaki E, Ikegami T, Nakazawa Y, Chisuwa H, Terada M, Kawasaki S: Usefulness of albumin scintigraphy in a pediatric liver transplant recipient with gastrointestinal posttransplant lymphoproliferative disorder. *Liver Transpl* 8(6): 568-569, 2002
- 15) 北村惣一郎, 中谷武嗣, 小林順二郎, 花谷彰久, 庭屋和夫, 坂東 興, 田鎖 治, 八木原俊克, 由谷親夫, 宮武邦夫, 妙中義之, 高野久輝. わが国における心臓移植と問題点. 移植

37:147-153, 2002

16) 浅野武秀, 剣持 敬. 新時代の糖尿病学(3)
-病因・診断・治療研究の進歩- 糖尿病治療学の
進歩「膵移植 膵島移植」. 日本臨床 60(9):
636-642, 2002

17) Onishi H, Morisaki T, Kuga H, Katano M, Doi
F, Uchiyama A, Sugitani A, Wada J, Chijiwa K,
Tanaka M. A large quantity of CD3-/CD19-/CD16-
lymphocytes in malignant pleural effusion from
a patient with recurrent cholangio cell
carcinoma. Immunological Investigations.

31(2):121-135, 2002

18) Takahashi K, Takahara S, Uchida K, Oshima
S, Toma H, Sonoda T, Japanese Tacrolimus Study
Group. Successful results after 3 years'
tacrolimus immunosuppression in ABO -
incompatible kidney transplantation

recipients in Japan. Transplantation Proc.

34 : 1604-1605, 2002

19) Saito K, Suwa M, Nakagawa Y, Utsugi R,
Tanikawa T, Tomita Y, Takahashi K. Study of
pharmacokinetic parameters of tacrolimus by
different oral administration periods in renal
transplantation. Transplantation Proc.

34 : 1726-1729, 2002

20) Homma M, Itagaki F, Yuzawa K, Fukao K, Kohda
Y. Effects of lansoprazole and rabeprazole on
tacrolimus blood concentration: case of a
renal transplant recipient with CYP2C19 gene
mutation. Transplantation. 73(2):303-304. 2002

2. 学会発表

1) Tanaka K. Living-Related Liver
Transplantation: State Of The Art. Abdominal
Organ Transplantation From Living Donors:
State Of The Art. Italy, 2002.

2) Sugawara Y, Makuuchi M. Results of living
donor liver transplantation for adults.

5th World Congress of the International

Hepato-Pancreato-Biliary Association Tokyo,
Japan, 2002.

3) Wakabayashi G, Shimazu M, Haga J, Tanabe M,
Hoshino K, Kawachi S, Yoshida M, Morikawa Y,
Kitajima M : Comparison of systemic cytokine
response and morbidity in regards to size
of living donor hepatectomy. XIX International
Congress the Transplantation Society, Miami,
2002

4) Toyama H, Takada M, Suzuki Y, Kuroda Y :
Molecular activation in islets after brain death
第 19 回 International Congress of the
Transplantation Society. Miami. 2002.

5) 伊達洋至、青江 基、永廣 格、青江 基、
佐野由文、安藤陽夫、清水信義. シンポジウム「肺
移植」生体肺移植後の努力性肺活量と QOL.

第 38 回日本移植学会総会. 東京. 2002.

6) Ikeyama K, Sakai H, Omasa M, Nakamura T,
Bando T, Hasegawa S, Inui K, Wada H : Effects of
cold preservation lung respiratory mechanical
properties of the rat. 12th European Respiratory
Journal Annual Congress. Stockholm, Sweden 2002

7) Fukushima N, Ohtake S, Sawa Y, Nishimura m,
Matsumiya G, Matsuda H. Outcomes of end-stage
cardiac failure patients registered to
transplant network : osaka university recipien
ce. ASVCS. Jeju. 2002.

8) 井上一知. 膵島再生医療. 第 38 回日本移植学会
総会. 東京. 2002.

9) 近藤 丘: 本邦における肺移植の現状と課題.
第 11 回山口県呼吸器外科研究会, 山口, 2002.

10) Gunji T, Matsuyama S, Ise K, Sato Y, Saito
T, Abe T, Terashima S, Gotoh M. Prolongation
of islet xenograft survival following
Mitomycin C treatment and 40-hour culture.
X IX International congress of the
transplantation society. Miami, USA. 2002.

11) Ishida K, Moriya T, Ohkouchi N, Koyamada N,
Kawagishi N, Satomi S. Histopathological

findings of acute cellular rejection of ABO blood-type incompatible living related liver transplantation. 3rd International Academy of Pathology, Asia Pacific Meeting. Bangkok. 2003.

12) Yoshimura N, Higuchi A, Nobori S, Kadotani Y, Ushigome H, Nakamura K, Okamoto M, Ohmori Y. The effect of antisense oligodeoxynucleotides for tissue factor on ischemia-reperfusion injury of liver and kidney in the rat. *Horizons in Transplantation*. Miami, FL, USA. 2002.

13) T. Asahara, H. Hino, T. Itamoto, S. Katayama, H. Amano. Trial to the clinical application of hepatocyte transplantation. XXXIII World Congress of International College of Surgeons. Taipei, Taiwan. 2002

14) Nakazawa Y, Hashikura Y, Ikegami T, et al.: Domino liver transplantation at Shinshu University Hospital. 2nd Japan-Korea Meeting of Liver Transplantation. Seoul Korea. 2002

15) Nakatani T, Sasako Y, Hanatani A, Niwaya K, Kitamura S. Long term support by using extracorporeal left ventricular assist system. American Society for Artificial Internal Organs 48th Annual Conference, New York USA. 2002

16) 浅野武秀、剣持敬、坪 尚武、丸山通広、宮内英聡、斉藤剛、落合武徳、膝・膝島移植研究会ワーキンググループ「膝島移植班」

21世紀における膝・膝島移植今後の展望「膝島移植の準備状況と今後の展開」。第29回膝・膝島移植研究会、福島、2002。

17) 杉谷 篤, 北田秀久, 井上重隆, 岡部安博, 平方秀樹, 岩瀬正典, 田中雅夫, RJ Corry. (アメリカでの移植後状況) 米国における膝腎同時移植後の移植膝内分泌機能. 第45回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京. 2002.

18) Saito K, Takahashi K. Current Status of ABO Incompatible Kidney Transplantation in Japan.

The 3rd KOREA-Japan Transplantation Forum, 2002, KOREA

19) Yuzawa K, Konishi A, Takehana K, Iino Y, Kobayashi T, Fukao K. APC0576, a novel small molecule, immunosuppressive agent effective in primate models. The XIX International Congress of the Transplantation Society. 2002. Miami, USA.

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

分担研究報告書

心停止ドナーからの移植可能限界に関する研究

分担研究者	長尾 桓	東京医科大学第五外科教授
研究協力者	相川 厚	東邦大学医学部腎臓学講師
	雨宮 浩	国立成育センター研究所
	飯野靖彦	日本医科大学内科学第二教授
	黒田達夫	国立成育センター研究所
	小崎正巳	東京医科大学理事
	小山 勇	埼玉大学医学部外科教授
	高田泰次	京都大学医学部移植外科助教授
	高橋公太	新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野教授
	長谷川昭	東邦大学医学部腎臓学教授

研究要旨

心停止ドナーからの肝移植に関する前臨床研究として、ブタ温阻血肝移植モデルを用いて薬剤のグラフト保護作用を検討し、その有効性を確認した。腎移植に関しては昨年度に引き続き、日本臓器移植ネットワーク・関東甲信越ブロックで行なわれた献腎移植例を対象に、コアクリーニング法および灌流保存法の有効性を検討した。

A. 研究目的

肝移植においては近年ドナー不足の問題は深刻化しており、心停止ドナーからの肝移植が再び見直されている。しかし最近の欧米からの心停止ドナーからの肝移植の臨床例の報告を見ると、ピッツバーグ大学、ウィスコンシン大学とも脳死ドナーの場合と比べて著しく成績不良であった。心停止ドナーからの肝移植成績が不良である原因は、ドナーの心停止前後の温阻血障害によりグラフト肝のバイアビリチーが低下することにある。心停止ドナーからの肝移植の安全性を確立するための方策の1つとして、温阻血障害から肝機能を保護する方法の開発が重要であると考えられる。本研究では近年注目されている薬物による心停止ドナーからの肝移植成績の向上を目的とした。

また腎移植においてもドナー不足は年々深刻となっている。わが国における献腎移植のほ

とんどは心停止後の提供であり、マージナルドナーの要素を持っている。本研究では心停止ドナーからの最も適切な腎提供の手法を確立するため、日本臓器移植ネットワーク関東甲信越ブロック参加施設の協力を得て、日本臓器保存生物医学会の組織を利用して総合的に研究を分担推進する。その成果を献腎移植ドナーの適応拡大に応用し、もってわが国の献腎不足の解消に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

1. 心停止ドナーからの肝移植の安全性向上に関する前臨床研究

人工呼吸器停止により心停止したブタの肝臓を温阻血 45 分後に摘出し、8 時間の UW 液冷却保存後レシピエントのブタに移植した。レシピエントにエンドセリン拮抗剤 TAK-044 10mg/kg, 血小板活性化因子拮抗剤

E5880 0.3mg/kg を投与してその効果をみた。

2. コアクーリング法および灌流保存法の有効性の臨床的検討

日本臓器移植ネットワーク・関東甲信越ブロックで行われた献腎移植を対象とした。

1) 研究対象群

対照群の編成は、日本臓器移植ネットワークの方針に従った。

1 群：ダブルバルン還流法＋単純浸漬法

2 群：ダブルバルン還流法＋灌流処置法

3 群：コアクーリング法＋単純浸漬法

4 群：コアクーリング法＋灌流処置法

2) 臨床データの収集・解析

日本臓器移植ネットワーク関東甲信越ブロックの協力を得て収集した。なお、必要な追加データについては参加施設の協力を得て収集した。これらのデータを基に、コアクーリング法、灌流処置法の有効性を検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験は施設の動物実験倫理規定に従って行った。

コアクーリング法と灌流処置法を施した腎については、この二つの方法で保存した腎であることを移植施設およびレシピエント予定者に説明し移植をうけることの同意を得ることとした。同意が得られない時は、通常の「ダブルバルン還流法＋単純浸漬法」でそのレシピエント予定者に移植を行い、不利益が生じないよう配慮した。なお、本研究の実施については、分担研究者の所属する施設（東京医科大学）の倫理委員会に申請し、すでに承認を得ている。また関東甲信越ブロックの実務者委員会の承認と各移植施設の承諾も得ている。研究全体を通して、医師の守秘義務を基本とし、個人識別情報の守秘と個人の人権を守ることにより倫理的配慮を行った。

C. 研究結果

1. 心停止ドナーからの肝移植の安全性向上に関する前臨床研究

TAK 投与群の7日間生存率は67%と、無治療群に比べて生存率が有意に改善した。さらに TAK+E5880 の併用群では7日生存率 100%と最もよい生存率が得られた。すなわち TAK と E5880 には相加効果が認められた。また無治療群では移植後に血清ビリルビン値が次第に上昇したのに対し、併用投与群では正常範囲に保たれた。

2. コアクーリング法および灌流保存法の有効性の臨床的検討

平成 14 年中に関東甲信越ブロックで行われた心停止後の提供による献腎移植は 22 ドナーから 44 回であった。うち 40 回の移植後データの一部がブロックセンターに報告されている。この 40 回の腎移植を対象として検討した。3 例は移植後 1, 2, 9 日目に死亡した。残り 37 例のうち 35 例は透析から離脱したが、2 例では移植後 1 ヶ月の時点でまだ透析を継続している。透析離脱 35 例のうち immediate function は 4 例のみであり、31 例では 2-37 日の ATN がみられた。4 腎はコアクーリング法で摘出されたが (3 群)、1 例は移植後 9 日目に死亡、3 例はそれぞれ 12, 13, 17 日後に透析から離脱した。今年度は灌流保存された腎臓はなかった。

D. 考察

心停止ドナーからの肝移植実験では、TAK および E5880 の併用群においてグラフト肝の viability 改善効果が確認された。グラフト肝機能を低下させる主な原因である肝阻血再灌流障害については、最近その障害機序が徐々に明らかにされつつある。再灌流後の

クッパー細胞の活性化や好中球-内皮細胞相互反応、補体の活性化などにより類洞微小循環障害に進展するという機序が想定されているが、これらの反応系においては活性酸素やサイトカインなど多くの炎症性メディエーターが関与していると考えられている。今回の研究で用いた TAK, E5880 は、これら炎症性メディエーターをブロックすることにより、その効果を発揮すると推定される。

心停止後献腎移植におけるコアクローリング法および灌流保存法の臨床研究は、今年度も症例数が少なく統計学的検討は困難であった。しかし個々の症例の検討では、伝統的なダブルバルーン還流法、単純浸漬法に比して勝るとも劣らない結果であった。今後 prospective study の実施が望まれる。

E. 結論

心停止ドナーからの肝移植実験では、TAK, E5880 の有効性が示された。今後、臨床肝移植への応用が期待される。また心停止後腎移植におけるコアクローリング法および灌流保存法の検討では、prospective study の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

TAK, E5880 を生体へ使用するにあたっては、その安全確認、投与方法、至適投与量の検討が必要である。これらの薬剤の安全性は未だ確認されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 高田泰次、福永潔、石黒慎吾、顧梅、深尾立：心停止ドナーからの肝移植。消化器外科 25 : 291-295, 2002.

2) Homma M, Tomita T, Yuzawa K, Takada Y, Kohda Y : False positive blood tacrolimus concentration in microparticle enzyme

immunoassay. Biol Pharm Bull 25 : 1119-1120, 2002.

3) 鳴海康方、松野直徒、内山正美、長尾桓：心停止後摘出肝保存における低温持続灌流保存法の基礎的研究。移植 37 : 267-274, 2002

4) Matsuno N, Uchiyama M, Nagao T : Machine perfusion preservation for liver transplantation from non-heart-beating donors with agonal stage. Transplant Proc 34 : 2610-2611, 2002

5) Iwamoto H, Kozaki K, Nakamura Y, Hama K, Nagao T : Beneficial effects of pentoxifylline and propentofylline on warm ischemic injury of rat livers. Transplant Proc 34 : 2677-2678, 2002

2. 学会発表

1) 石黒慎吾、高田泰次、福永潔、顧梅、川本徹、谷口英樹、清野研一郎、湯沢賢治、大塚雅昭、轟健、深尾立：病的自己肝の再生ポテンシャルを有したブタ劇症肝不全モデルの確立、第102回日本外科学会定期学術集会、京都、2002年4月11-13日

2) Ishiguro S, Takada Y, Fukunaga K, Jiang X, Seino K, Taniguchi H, Kawamoto T, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K : Effect of a novel potent cytokine suppressor on toxic liver syndrome in the pig treated by auxiliary partial orthotopic liver transplantation for fatal fulminant hepatic failure. XIXth World Congress of Transplantation Society, Miami USA, August 25-30, 2002

3) 高田泰次、石黒慎吾、大河内信弘：人工臓器開発の基礎となる大動物急性肝不全モデルの確立、第40回日本人工臓器学会大会、札幌、2002年10月2-4日

H. 知的所有権の取得状況

なし。

臓器移植後の長期成績向上を目指しての研究

分担研究者 田中絃一 京都大学医学部移植外科教授

研究要旨

肝、腎、心の移植後の患者における免疫学的あるいは、疫学的なデータを集積することで、長期予後に影響する因子を明確にするとともに、データ登録システムの充実やレシピエントコーディネーターの育成を行い、社会的医学的双方の観点から、臓器移植後の長期成績向上を目指し研究である。

分担研究者

太田和夫 太田医学研究所所長
大橋靖雄 東京大学大学院医学研究科健康科学・看護学専攻生物統計学/疫学・予防保険学 教授)
門田守人 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学教授
猪俣裕紀洋 熊本大学医学部小児外科教授
幕内雅敏 東京大学肝胆膵人工臓器移植外科教授
中谷武嗣 国立循環器病センター臓器移植部長
大島伸一 名古屋大学大学院医学研究科病態外科学教授
松田 暉 大阪大学大学院医学系研究科 E1 機能制御外科教授
上本伸二 三重大学医学部第一外科教授

A. 研究目的

近年の免疫抑制剤の進歩により急性拒絶反応の頻度が減少したことで、臓器移植後の患者の短期的な予後は大きく改善された（腎移植・肝移植後の1年生存率は80-90%：N Engl J Med 2002;346:580）。しかし、慢性拒絶という言葉で表現される血管病変を伴

う付加逆的な病態による臓器の喪失および慢性的免疫抑制剤の使用による弊害のため、臓器移植の長期予後についてはこれと同等の改善を果たしていない。

B. 研究方法

- A) **京都大学**：免疫寛容のメカニズムの解明—免疫寛容の成立した患者における免疫反応を把握するため、末梢血レベルにおける単核球の特徴を検討した。倫理面への配慮として以下のことに留意した。
- 1) 患者及びその家族に十分なインフォームドコンセントを行った。
 - 2) 研究のための採血にあたっては日常の診察に必要な採血と同時に行うことで患者に余分な痛みを与えないようにした。
- B) **東京大学**：NPO(日本臨床研究支援ユニット)による徹底した腎移植登録業務の導入を行い、長期予後に関与する因子の把握をした。
- C) **大阪大学**：レシピエントコーディネーター (Rco) 実態調査—移植前、入院中のみならず、移植後の生活指導にいたるまで一貫して移植患者に携わるコーディネーターの育成・研修システムを確立す

るためのデータを集積した。

- D) **熊本大学**: 生体肝移植前後の予防接種のガイドラインを目指して、生体肝移植を施行している 12 施設を対象にアンケートを行った。
- E) **名古屋大学**: 大阪大学、近畿大学、京都府立医大、東邦大学、藤田保健衛生大学における腎移植患者のデータを集積し、長期予防と血圧、血中コレステロール等の臨床的要素と CD4+/CD28- の割合や MLR 等の免疫学的要素との相関が検討された。
- F) **三重大学**: HCV 陽性患者における移植後の HCV に対する T 細胞の反応性と予後との関係が検討された。

C. 研究結果 (A~F は上記に対応)

- A) フローサイトメータの解析により、生体肝移植後に免疫寛容が成立した患者の末梢血にある特定の **phenotype** を有するリンパ球が増加していることが分かった。リンパ球の機能試験や遺伝子的検索により、これらが制御性 T 細胞などの免疫寛容に中枢的な役割を果している細胞かどうかを明確にすべく研究をすすめている。
- B) 2001 年の腎移植症例 702 例について、登録票を送付し 100% の回収率を得た。(雑誌<移植>に報告予定) 今後、肝移植を初めとする多臓器にも NPO のシステムを導入することが望まれる。
- C) アンケートより、Rco 採用率は腎臓以外の脳死臓器移植施設で 81.6% であったが、生体肝・腎のみの移植施設ではわずかに 10.3% であった。Rco を採用せず、移植医がその役割を代行している施設が多く、移植医とともに、移植患者を待機中から移植後まで一貫して管理する Rco を育成する必要性が浮き彫りになった。
- D) 1) 生体肝移植前の予防接種について

原則として全例全種施行: 6 施設 あえてこだわらない: 6 施設

2) 生体肝移植後の生ワクチン予防接種について

全く許可していない: 5 施設

一部の患者で条件を設定して許可している: 5 施設

自施設で許可していないが他施設で施行された患者をフォローしている: 1 施設

条件を設定して接種を勧めている: 1 施設

3) 免疫抑制下、流行性ウイルス疾患により、重篤な症状を呈した経験があるか
ある: 1 施設 (ムンプス脳炎 治癒)

ない: 11 施設

4) 肝移植後に予防接種を実施した患者で、副反応や感染の成立をみた症例の経験があるか

ある: 1 施設 (抗体あるも水痘軽度罹患、グロブリン投与) ない: 10 施設

5) もし、肝移植後の予防接種指針が試案として作成された場合、それに基づいて実施を試みる意思があるか

ある: 9 施設 ない: 1 施設

- E) 前回同様、術後の高血圧及びその治療の有無が長期予後に重要であることが強調された。新しいデータとしては、**costimulatory factor** である CD28 が陰性の CD4 陽性細胞 (CD4+/CD28-) の%が長期予後に、正の相関を示しており、この **phenotype** の多いものにドナー特異的な MLR の反応性の低下が認められた。ただし、MLR の **supernatant** に関しては、CD4+/CD28-の方が Th1 type の IFN- γ を多く含むことが判明しており、MLR の反応性の低下が必ずしも Th2 の **immune deviation** によるものではないかもしれない。

F) 慢性的な HCV 感染を呈する症例では、