

とが推測される。

しかしながら、現時点で、この生体肝移植ドナーの高年齢との関連性はわが国における生体肝移植では当てはまらないようである。なぜならば、わが国のHCV陽性レシピエントは比較的高齢で、そのドナーは兄弟、子供などで、むしろドナーの年齢は若年者が多いものと推定される¹⁶⁾。

筆者らは、それよりも、レシピエント自体の高齢化がHCV陽性レシピエントの成績の悪化に関連しているように思える。事実、ELTRの脳死例、アメリカの生体肝移植例では高齢者レシピエントの成績が統計学的に有意に低下している¹⁶⁾。さらに、中澤の報告でも、55歳以上のHCV陽性レシピエントと55歳以下のレシピエントの4年生存率はそれぞれ56%と81%と統計学的に有意に高齢者のほうが生存率は低下している。

従って、筆者らはこのHCV陽性レシピエントの生存率の低下は、必ずしもドナーの高齢化ではなく、レシピエントの高齢化を考慮しなければならないと考える。

2. 免疫抑制剤

シクロスポリンとタクロリムスが市場での地位を逆転するのに呼応して、HCV陽性レシピエントの生存率が低下してきたようにみることでもできる(図3)¹⁾。

これら免疫抑制剤の相違による、グラフト肝でのHCVの増殖機構が異なることが示唆されていることも事実である。レプリコン実験などの基礎的研究から、タクロリムスよりシクロスポリンの方が *in vitro*

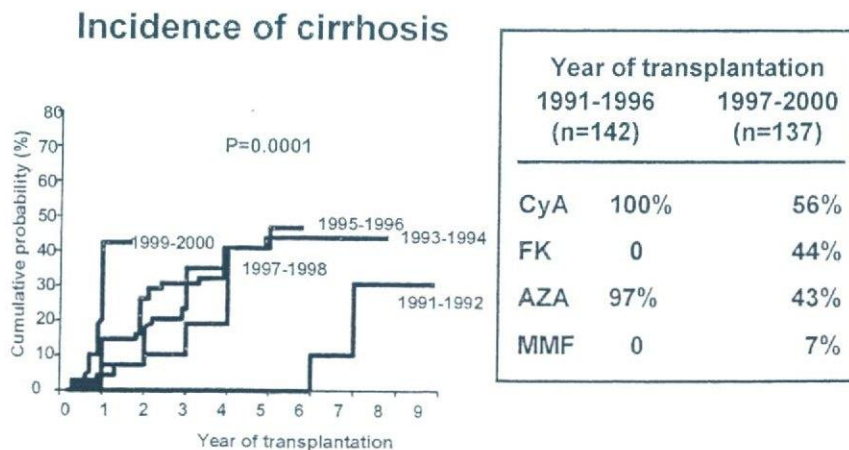
の系でHCVの増殖抑制が顕著で、その抑制率はインターフェロンとほぼ同等であるとされた^{17,18)}。

問題は、臨床場でシクロスポリンが肝移植後HCV感染に関して有効であるかの検証が必要な点である。実際に、シクロスポリンを肝移植後使用することで肝炎進展リスクが低くなったとの報告¹⁹⁾がある一方で、肝移植後の生存率やグラフト生着率に関しては賛否両論あり²⁰⁾、その臨床的評価は一定していない。

一方、これら再発したHCV肝炎に対する治療の介入として、免疫抑制剤という環境はいかなる影響を与えるのであろうか。わが国のInoueらはシクロスポリンとインターフェロンの併用療法でSVR 76.3%としている²¹⁾。もちろん、この両者の投与は副作用も多く、さらにわが国に多いIb、高ウイルス量のHCV感染レシピエントに対して、使用可能かどうか、検証することも必要となる。しかしながら、このシクロスポリンとインターフェロンの併用は実験レベルでもその相互、相乗作用が確認されているのも重要なことである(図4)²²⁾。

わが国の臨床場における免疫抑制剤の使用状況を見ると、おおよそ80%以上はタクロリムスである。すなわち、シクロスポリンの使用は現時点でそれほど多くはない。そのような状況で、HCV陽性レシピエントと非HCVレシピエントの生存率の差が多く見積もっても5%以内ということは、果たして今の使用状況の免疫抑制剤の種類が関与しているのかどうか、慎重にならざるをえないと考える。

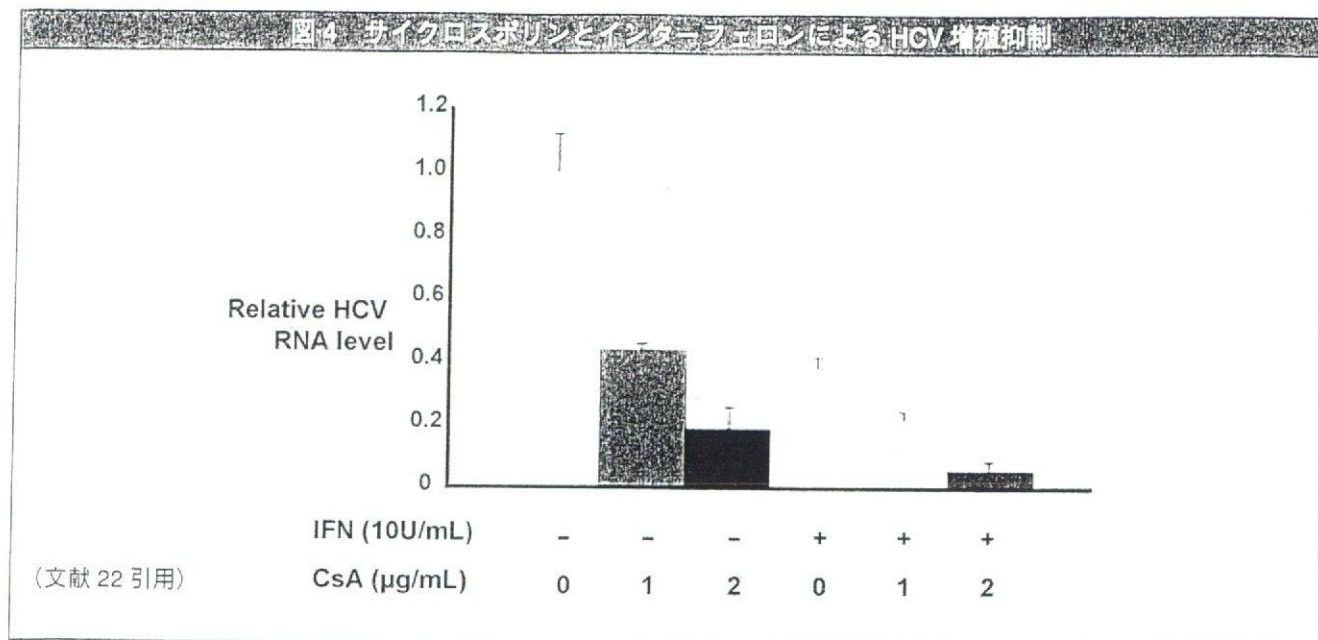
図3 肝移植後の慢性肝炎の発生率と免疫抑制剤の種類



(文献5を改変)

CyA: シクロスポリン, FK: タクロリムス, AZA: アザチオプリン, MMF: ミコフェノール酸モフェチル

図4 サイクロスポリンとインターフェロンによるHCV増殖抑制



3. ステロイドパルス

HBVとは異なりHCVには glucocorticoid response element が証明されていないことより、実験系ではこのステロイドはHCVの増殖系を明確に促進するという証明はないが、臨床的には多くの報告から、ステロイドはHCVRNAを増加させるとされている²³⁾。そして、肝移植医療で、拒絶時に用いられるステロイドパルス療法がHCV再感染にもっとも関与し、これがリスクファクターであるとしている報告がある²⁴⁾。

さらに、ステロイドの総投与量とHCVの再発との関連性も示唆され、再発群が非再発群に比して有意にステロイドの総投与量が多いとされている²⁵⁾。

このステロイドの投与期間との関連性についてはまだまだ一定の見解は得られていないが、ステロイドは少なければ少ないほどHCVの再燃を抑制するが、逆に拒絶反応を誘発し、生存率を低下させては元も子もなくなるので、最低限度のステロイドパルスは必要である。基本的には維持投与はなくす方向が最適な環境の一つになるように思えるが、これもまだまだエビデンスを得る努力が必要となる因子である。

■ HCV再感染に対する治療



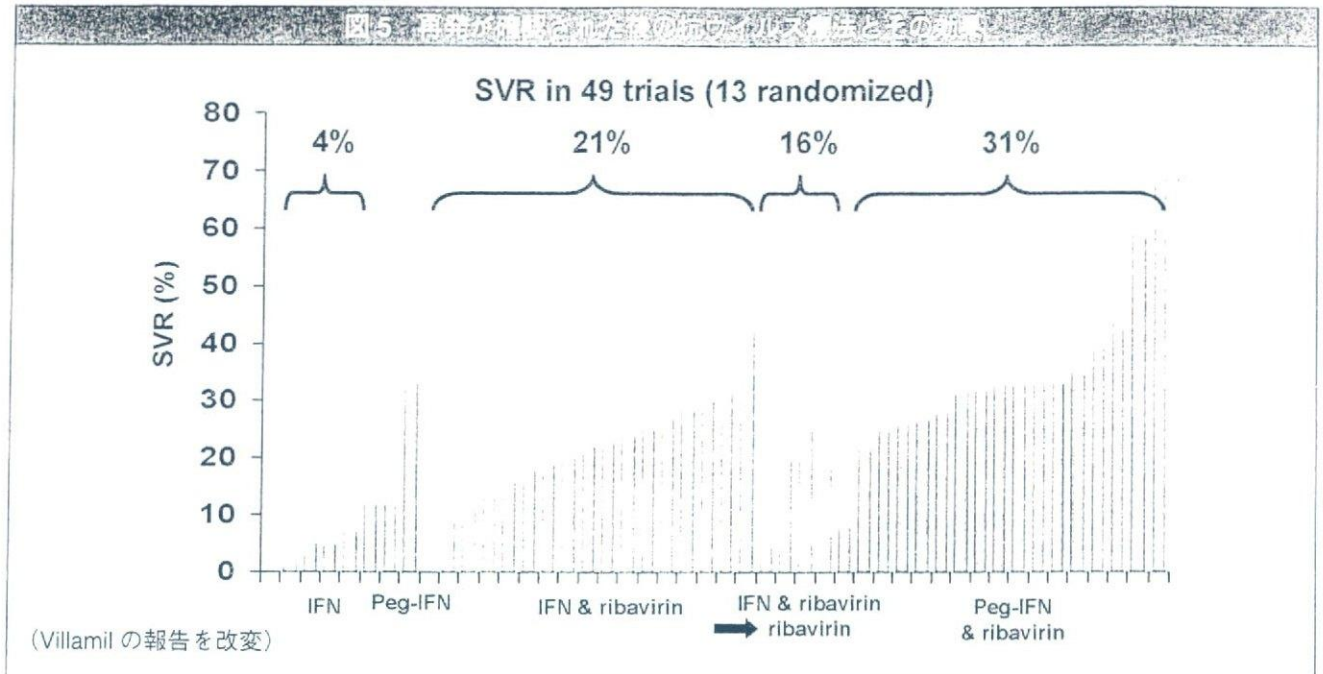
2000年以前は、インターフェロンの単独投与が行われたが、期待された効果は得られず、むしろ拒絶反応を誘発するとして多くの施設では施行されなかった。しかし、その後、HCVレシピエントの急速な病

状悪化から、盛んに抗ウイルス療法の臨床試験が試みられてきた。ここでは、インターフェロン単独療法よりインターフェロンとリバビリン併用療法のほうがウイルス排除やトランスアミナーゼ値の正常化率は高率であるが、半数以上のレシピエントで併用療法の中止か薬剤投与量の減量などを来し、当初の目的を達せられずに治療を断念する症例が圧倒的に多いということである。

欧米のインターフェロンとリバビリン併用療法の成績を単純にまとめる。年齢、人種その他の条件を無視して報告例を総数として計算すると、307例にインターフェロンとリバビリン併用療法が使用され、その治療効果としてSVR率は208例中55例(26%)であった。最も問題となる中止率や脱落率、減量率を大まかに計算すると233例中109例(47%)に認められている²⁶⁾。

これらは移植後、肝炎の再燃を観察した後、post transplant treatmentとして治療が開始されているが、肝炎の発症のいかんにかかわらず、移植後早期にインターフェロン治療を行う preemptive treatmentも数施設で行われ、わが国のSugawaraは移植後早期にインターフェロン治療を行い、39%のSVRを得られたと報告している。これらの大半はGenotype Iの高ウイルス量であることから、この治療効果は注目値する²⁷⁾。

2003年のSamuel²⁸⁾から始まったペグインターフェロンとリバビリン併用療法は、集計するとおおよそ179例に投与されている²⁸⁻³⁵⁾。それぞれの条件や人種が異なるが、これらをまとめてみると、HCV陽性レ



シビエントに肝移植後、3カ月から96カ月の間にペグインターフェロンとリバビリンが投与開始されている。男性128例、女性51例で平均年齢54.4歳であった。今まで報告されているペグインターフェロンはすべて $\alpha 2b$ で1.0-1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ であり、リバビリンは400 mg から1,000 mg であった。投与期間はI型とIV型は48週間、II型とIII型は24週間投与であった。

成績全体をまとめると、SVRは179例中46例(26%)であり、いわゆるBiochemical Responderは129例中58例(45%)であった。投与中止例は148例中48例(32%)に見られ、インターフェロンもしくはリバビリンの減量例は75例中46例(61%)に及んでいた³⁶⁾。

その後、いろいろな角度からこの問題が検討され、最近の報告でも、最大でSVR 31%前後とされている。いずれにせよ、この低いSVRは高齢者か、合併症を多く有している通常の慢性肝炎症例に対する抗ウイルス療法に類似しているように思える(図5)。

次に、肝移植後、いつ抗ウイルス療法を開始するかが、一つの課題となる。肝移植後のプロトコール肝生検の妥当性は別として、術後3~6か月、1年、1.5年後に肝生検を施行して、F2/A2以上の変化が見られた段階で抗ウイルス療法(ペグインターフェロンとリバビリン)を開始するのが世界の趨勢になりつつあるようであるが、preemptive treatmentの成績も良好なので、今後の症例の積み重ねが必要となってくるであろう³⁷⁾。

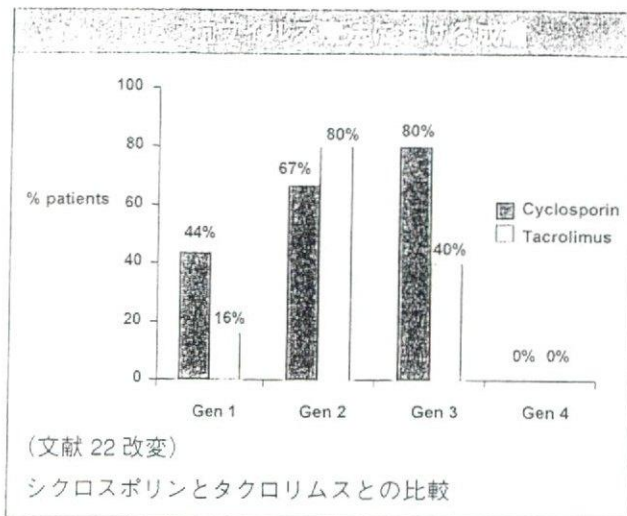
今後の展開

多くの症例が肝移植後にHCVの再感染を来し、慢性肝炎や短期間での肝硬変への進展をみる。すなわち、肝移植後の抗ウイルス療法をいかに合理的に行うかが一番の臨床的な課題である。

現実には、わが国では生体肝移植が多く再移植が困難な状況を考えると、タクロリムスで肝移植後の治療を行い、時期を見て、HCV陽性レシピエントに対してはシクロスポリンに変更し、抗ウイルス療法を行うのが、合理的な展開になるかもしれない。事実、特にゲノタイプ1bで高ウイルス量のHCV陽性レシピエントに対してシクロスポリンとタクロリムスで比較すると、シクロスポリンのほうが有意にそのSVRが高いとの報告が相次いできている(図6)²³⁾。さらなる展開が期待されている。

さいごに

HCVと肝移植をめぐる課題は山積している。日本発のすばらしい生体肝移植の成績を低下させないように、抗ウイルス療法をいかにレシピエントに施すかが最大のポイントであると考えられる。



文 献

- Sanchez-Fueyo A, Restrepo JC, Quinto L, *et al.* Impact of the recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft. *Transplantation* 2002; 73: 56-63.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, *et al.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-896.
- Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, *et al.* Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680-687.
- Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, *et al.* Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-820.
- Berenguer M, Prieto M, San Juan F, *et al.* Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36: 202-210.
- Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, *et al.* European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-625.
- Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepat* 2000; 7: 87-92.
- 市田隆文: 肝移植時のB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルス再感染の予防と治療. *肝・胆・膵* 2003; 47: 715-724.
- 市田隆文: 肝移植後における原疾患の再発とその対応. *肝臓* 2001; 42: 63-75.
- Rosen HR. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 2000; 6(6 Suppl 2): S41-S46.
- Wali M, Harrison RF, Gow PJ, *et al.* Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 248-252.
- Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, *et al.* High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29: 250-256.
- 中澤勇一: 厚生労働省班会議門田班. 報告 2005年4月
- 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2005; 40: 518-526.
- 市田隆文, 嶋田裕慈, 森広樹, 他. 肝移植後のHCV再感染—現状と対策—. *肝臓* 2005; 46: 344-351.
- 市田隆文, 森 広樹, 阿部哲史, 他. 肝移植と性差, 年齢. *肝・胆・膵* 2005; 51: 243-247.
- Watahi K, Hijikata M, Hosaka M, *et al.* Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1282-1288.
- Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, *et al.* Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 42-47.
- Berenguer M, Crippin J, Gish R, *et al.* A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34-41.
- Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 1998; 66: 493-499.
- Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, *et al.* Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *J Gastroenterol* 2003; 38: 567-572.
- Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, *et al.* Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 51-57.

- 23) McHutchison JG, Ponnudurai R, Bylund DL, *et al.* Prednisone withdrawal followed by interferon alpha for treatment of chronic hepatitis C infection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 133-137.
- 24) Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, *et al.* Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 30-34.
- 25) Testa G, Crippin JS, Netto GJ, *et al.* Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000; 6: 553-561.
- 26) 市田隆文, 森 広樹, 菊池 哲, 他. 肝移植後のC型肝炎ウイルス再感染にともなう問題点—世界の動向とわが国の立場—. *日本消化器病学会雑誌* 2006; 103: 615-625.
- 27) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, *et al.* Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1308-1311.
- 28) Samuel D, Brousse P. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2003; 34: 531A.
- 29) Mukherjee S, Rogge J, Weaver L, *et al.* Pilot study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant proc* 2003; 35: 3042-3044.
- 30) Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, *et al.* Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 2004; 77: 190-194.
- 31) Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, *et al.* Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004; 40: 669-674.
- 32) Babatin M, Schindel L, Burak KW. Pegylated-interferon alpha2b and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: From a Canadian experience to recommendations for therapy. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 359-365.
- 33) Moreno Planas JM, Rubio Gonzalez E, Boullosa Grana E, *et al.* Peginterferon and ribavirin in patients with HCV cirrhosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 2207-2208.
- 34) Toniutto P, Fabris C, Fumo E, *et al.* Pegylated versus standard interferon-alpha in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: Comparison of tolerability and efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 577-582.
- 35) Castells L, Vargas V, Allende H, *et al.* Combination treatment with pegylated interferon(alpha-2b)and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43: 53-59.
- 36) 森 広樹, 阿部哲史, 石川雅邦, 他. C型肝炎ウイルス陽性レシピエントに対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の成績. *肝・胆・膵* 2006; 52: 85-90.
- 37) 市田隆文, 森 広樹, 阿部哲史, 他. C型肝炎に対する肝移植医療—その再発肝炎対策. *日本臨床* 2005; 63: 2012-2021.

平成17年度

2. 内科医からみた肝移植の適応と評価

市田 隆文

Key words : 生体肝移植, 劇症肝不全, 原発性胆汁性肝硬変, B型ウイルス性肝硬変, C型ウイルス性肝硬変, 肝細胞癌

1. 肝移植の適応疾患

肝移植の適応は①ウイルス性肝硬変や原発性胆汁性肝硬変をはじめとする非可逆的慢性肝不全と②広範壊死ならびに肝再生不全を呈する劇症肝炎などの急性肝不全などが主である。また肝臓を主座とする③代謝疾患も肝移植の適応疾患と考えられ、家族性アミロイド性多発性神経症 (Familial Amyloid Polyneuropathy ; FAP) や高シトルリン血症、ウイルソン病などはその典型例である。さらに④ある一定の基準を有する肝細胞癌もその適応とされている^{1,2)}。したがって、死因の大半を占める肝炎ウイルス起因性の肝硬変や肝細胞癌がこの移植医療で救命出来れば、その臨床意義は極めて高いと考える。

勿論、感染症や多臓器不全さらには重症合併症などの移植医療そのものに不適当な病態を呈する場合は禁忌症例として肝移植から除外される。

2. 肝移植の適応疾患

1) 急性肝不全

劇症肝不全に対する内科的治療法には多くの薬剤や治療方針があり、その中には副腎皮質ホ

ルモンから始まり、グルカゴン・インスリン療法、特殊組成アミノ酸、血漿交換、血液濾過透析、プロスタグランディンなどから原因治療のインターフェロン、サイクロスポリンA、ラミブジンなどがある。もちろん原因により治療法の加重は異なるが、現在では血漿交換 (Plasma exchange) と持続血液透析濾過 (continuous hemodialysis filtration) を中心とした治療法が主体である。このような内科的治療を総合した治療成績をまとめると、年間100例に満たないが、内科的治療全体の救命率が40%前後である。特に劇症肝不全急性型では50%を超えるが、亜急性型では最新の内科的治療法にもかかわらず30%を下回ることが厚生労働省の班研究で明らかにされている (表1)。

一方、劇症肝不全に対する生体肝移植は同じ班研究や日本肝移植研究会の報告から急性型、亜急性型共にその救命率は70%を超える成績を挙げている。そして、劇症肝不全に対する生体肝移植のこの成績は、生体肝移植全体から見ても遜色ないと考えられる (表2)。

現在、臨床の場で用いられている劇症肝不全に対する肝移植の適応基準は日本急性肝不全研究会が1996年にまとめた基準が正式な脳死肝移植適応基準とされている。しかし、この適応基準も解釈により肝移植実施を遅らせることもあり、臨床の現場ではさらに簡潔な適応基準が求められているが、ここでは詳細は別に委ねるこ

いちだ たかふみ：順天堂大学消化器内科(静岡病院)

表 1. 劇症肝炎の臨床病型と成因別内科的救命率 (1997～2002年厚生省班会議劇症肝炎全国調査集計結果)

	1997	1998	1999	2000	2001	2002
急性型	40%	51%	63%	49%	48%	57%
亜急性型	15%	25%	30%	17%	21%	23%
全体の救命率	25%	42%	49%	32%	38%	40%

表 2. わが国における生体肝移植の成績・生存率 (日本肝移植研究会報告)

生存率	1年	3年	5年
HBV (31)	80.6%	80.6%	80.6%
薬剤 (5)	80.0%		
不明 (128)	69.1%	68.2%	68.2%
合計 (174)	71.3%	70.6%	70.6%
生体肝移植 全体 (1,789)	79.9%	77.8%	76.4%

ととする。

実際、劇症肝不全の患者を診察する際には、われわれは内科的治療の開始と平行して肝移植のインフォームドコンセントを得るように努力している。特に、移植後の状態を見ると、死因の大半は肝移植後3カ月以内に生じる感染症であり、その他に脳血管障害も認められる。すなわち、肝移植前の状態が悪ければ悪いほど術後にその影響を及ぼし、感染症などで不幸な転帰をとる。さらに時期を逸すると脳症が肝移植後も持続し、QOL (quality of life) が全く損なわれることもある。

いずれにせよ、劇症肝不全に対する生体肝移植の成績は現時点で内科的治療法を凌駕していることが判明したが、移植時期を失することのない肝移植の実施が臨床的に極めて重要であることに間違いはない。現状ではまだまだ改善しなければならない点があり、筆者は以下の点が重要な問題点と考える。①短期間での適切なドナーの確保、②短期間でのインフォームドコンセント、③内科的治療による効果の見極めなどの兼ね合い、④副腎皮質ホルモンの早期離脱を

意識した適切な使用、⑤肝移植への橋渡しとしての血漿交換、⑥適切な適応基準の作成などである。すなわち、劇症肝不全は最初から内科医と外科医が一緒に診療することが推奨される疾患群と位置付けられる^{3,4)}。

2) 非ウイルス性慢性肝不全

この範疇には原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝硬変などが成人症例で挙げられるが、欧米の肝移植の20%から40%をしめるアルコール性肝硬変に関しては慎重でなければならない。最初の三つの疾患はいずれも肝移植後の再発率が高率で、いずれも難治性の疾患という背景から興味深い事象であるが、現在までに致命的な再発を来した報告は原発性硬化性胆管炎の数例程度である。ここでは代表的な疾患として原発性胆汁性肝硬変を取り上げてみる。一般的には原発性胆汁性肝硬変の肝移植成績は他疾患に比して良好であるとされ、その要因として以下のような因子、現象、病態が挙げられている。①肝萎縮が見られるウイルス性肝硬変に比して、肥大性肝硬変である原発性胆汁性肝硬変では黄疸が進行する割に末期まで肝機能全般(アルブミン、凝固系蛋白)が比較的良く保たれ、耐術能に優れている。②ウイルス性肝硬変に比して肝細胞癌の合併が少なくいわゆるoccult cancerの頻度が少ない。③予後予測が比較的容易に推定され、急激な黄疸や腹水など病態の急変は少なく、肝性脳症の進行も比較的緩徐であり、肝移植準備期間に余裕がある。④肝移植後の肝炎ウイルスの再感染や腫瘍再発など致命的な短期術後合併症が少ない。⑤自己免疫性肝疾患であり、肝移植後の免疫抑制剤投

表3. 肝移植後の原発性胆汁性肝硬変の再発頻度

報告者	年代	症例数	再発	頻度 (%)
Esquivel (USA : Pittsburgh)	1988	45	0	0
Poulson (UK : Kings College)	1989	19	9	47
Hubscher (UK : Birmingham)	1993	188	13	16
Balan (USA : Mayo Clinic)	1993	60	5	8
Gouw (Netherland : Groningen)	1994	19	0	0
Klein (Germany : Tübingen)	1994	28	0	0
Dmitrewski (UK : Birmingham)	1996	27	8	30
Knoop (Germany : Berlin)	1996	47	4	8.5
Sebagh (France : Villejuif)	1998	69	6	8.7

与は原疾患にも理論的であり、原発性胆汁性肝硬変という肝病態が全身疾患の一病態表現と考えるならば術後の免疫抑制剤投与は合理的である。⑥原発性胆汁性肝硬変は女性の罹患者が多く、生体肝移植ではレシピエントに対するドナー肝臓の容積が少なくすむことよりドナー肝臓の確保が比較的容易である。⑦現実的にはわが国では原発性胆汁性肝硬変は特定疾患に認定され、さらに生体肝移植の保険適応疾患であることより、患者家族の財政的負担が激減している、などである。

このような利点を有し、肝移植の成績も良好であるために症候性原発性胆汁性肝硬変は積極的な肝移植の適応と考えると差し支えない。その適応基準は、進行性の原発性胆汁性肝硬変が該当するが、予後予測式に当てはめて、生存率もしくは死亡率がある一定の予測ラインを超した場合に生体肝移植の適応を考えられている。その予後予測式の中心になる項目は総ビリルビン値であることは重要な事実である。

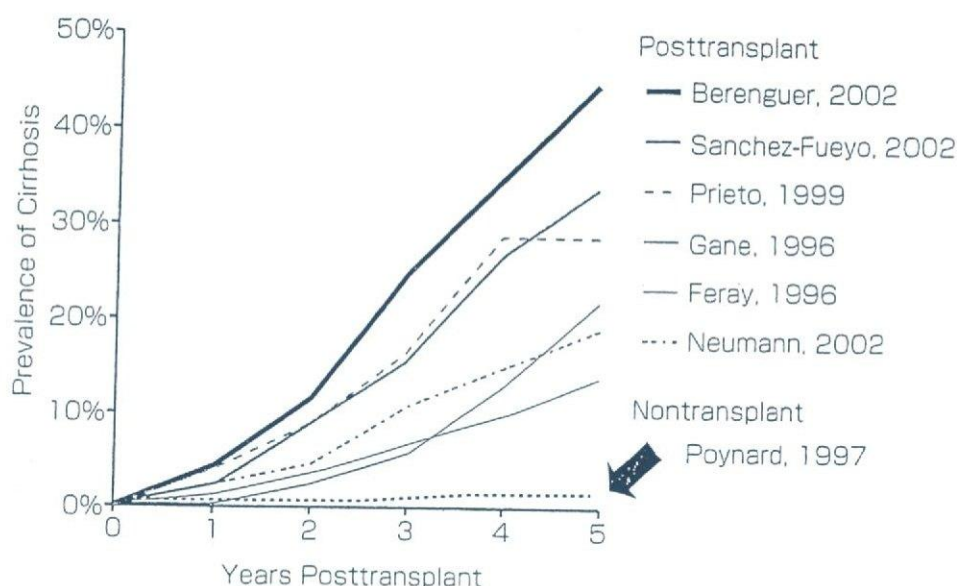
原発性胆汁性肝硬変の肝移植医療で最大の関心事が移植後の再発問題である(表3)。その要因として免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン、術式などや生体肝移植と脳死肝移植の相違などが考えられている。しかし、生体肝移植例で再発例を多く見ることから、胆管上皮細胞に表出するHLAクラスII抗原が親子、兄弟間での同一アレルの存在することが謎を紐解く鍵と考えてい

る⁵⁻⁷⁾。

3) ウイルス性肝硬変

B型肝炎ウイルス(HBV)陽性肝硬変例は肝移植後、高頻度にHBVのグラフト肝への再感染を認め、急速かつ重篤な肝炎やfibrosing cholestatic hepatitisなどの病態を惹起し、肝移植後一年以内に致命的な結果をもたらしてきた。さらに、短期間での肝硬変への進展など、その病態は極めて不良であった。しかし、1987年頃から高力価HBs抗体含有ガンマグロブリン(HBIG)によるHBVの移植後の再感染に対する免疫学的予防手段が講じられるようになってから、HBV陽性レシピエントの肝移植成績が改善し、さらに1995年には逆転写酵素阻害剤のラミブジンの出現と相まって今日ではHBV陽性肝硬変のレシピエントの長期予後は極めて良好なものになってきた。最近のヨーロッパの成績を見ると、1988年以降、肝移植の成績は全症例で5年生存率67%、10年生存率61%であるが、その中で、HBV陽性肝硬変の成績は全症例の成績と遜色なく、5年生存率68%、10年生存率61%である。

今日、コンセンサスが得られているのはHBV肝硬変の肝移植後の長期生存に寄与した治療法としてのHBIGとラミブジン両者のみである。その予防法、治療法も以下のように分けられる。すなわち、予防法としては①肝移植前から肝移植後も継続するラミブジン投与、②肝移植直後からのHBIG継続投与、ならびに③肝移植前後の



図．肝移植後の肝硬変進展 (HCV 陽性レシピエント)

ラミブジン投与とHBIG併用が多くの施設でなされてきた。一方、肝移植後の治療として現在では④肝移植後のHBV陽性例に対するラミブジン投与が中心と考えられる。

したがって、現時点では肝移植前のラミブジンによるprimingと術後の継続投与ならびに術後のHBIGがHBs抗原陽性でHBe抗原やHBVDNA陽性例に対するもっとも有効な予防治療法と考える。これら手段を講じればたとえHBe抗原陽性、HBVDNA高値のB型肝炎でも十分に肝移植の適応と考えられる。ただし、肝移植候補者の非代償性肝移植に対してラミブジンを投与することにより、肝機能が改善し、肝移植の適応から外された症例報告や長期間使用するためにYMDD変異株が出現し、肝移植早期に再発をきたした症例なども散見され、HBV陽性肝硬変に対する肝移植は抗ウイルス剤の開発に伴ってダイナミックに変動しつつある⁸⁾。

一方、C型肝炎ウイルス(HCV)陽性肝硬変に対する肝移植後、HCVはHBVと同様に高率に再感染を来す。HCV陽性レシピエントの大半は再感染し、5年間で8~25%は肝硬変へ進展する。あるいは、約80%は慢性肝炎に陥り、肝硬変へ進行するとされている。筆者が以前まとめた海

外での邦人脳死レシピエントはほぼ全例慢性肝炎に陥っていた。報告者により差はあるが、HCVの大半は肝移植後、再罹患することは間違いのない事実と考えるべきである。この中で、①感染してもトランスアミナーゼ値の動揺は軽微で、一般に良く見るC型慢性肝炎と同様の臨床経過をたどる例、②短期間に肝硬変に進展し、早期に非代償性肝硬変まで進行する例(表4)に③HCVの顕著な増殖とともに胆汁うっ滞と進行性の線維症をみるfibrosing cholestatic hepatitisや重症型肝炎の像を呈する例などにその臨床経過は分けられる。そして、④数パーセントの症例であるが、なんら対処しなくても感染から免れる例も僅かながら存在する。

これにはウイルス学的要因、免疫抑制剤という環境下における生体反応の要因などが深く関わり合うとされているが、あまりにも関連性を示唆する報告が多くまとめきれないが、最近、もっとも有力と考えられている因子は①ドナーの年齢の高さ、②免疫抑制剤、とくにタクロリムスとサイクロスポリンとの使用の差、③ステロイドパルスの有無ならびに、④再生を必要とする生体ドナーなどが挙げられている。これらに関しては、ここ数年間はホットな討議が繰り返

表 4. 2000 年以降の肝移植後の抗ウイルス治療成績

報告者	症例	IFN 量 (回数)	リバビリン	期間	ETVR	SVR	脱落 / 減量
Samuel	28	2b/3M(3x/w)	1,000	12M	21%		16/28
Bizollon	54	?/3M(3x/w)	?	6M		26%	
Shakil	38	?/3M(3x/w)	800	12M		18%	16/38
Lavezzo	57	2b/3M(3x/w)	800	6M	23%	17%	51%
Kornberg	15	2b/3M(3x/w)	600	12M	64%	88%	2/15
Narayanan	26	2b/3M(3x/w)	1,000	12M	35%	23%	13/26
Wiesner	9	2b/3M(3x/w)	600	12M	11%	?	8/9
Alberti	18	?3M(3x/w)	600	12M	44%	27%	?
Ahmad	20	2b/3 ~ 5(3x/w)	600	12M	20%		5/20
De Vera	32	?/1.5 ~ 3M(3x/w)	400	12M	9%		13/32
Coltler	12	2a/3M(3x/w)	—	12M	50%	?	7/8

返されるであろう。

これら再発性HCV陽性レシピエントに対する方策は如何なるものか。2000年以降、HCVレシピエントの急速な病状悪化から、盛んに抗ウイルス療法の臨床試験が試みられてきた(表4)。総て欧米の報告であるため、感染時期の相違、ウイルスのサブタイプの違い、人種間の相違など一概に本邦での慢性肝炎や肝移植後の慢性肝炎に対する治療結果と比較検討することは困難である。そこで得られた結論は、インターフェロン単独療法よりインターフェロンとリバビリン併用療法の方がウイルス排除やトランスアミナーゼ値の正常化率は高率である。しかし、半数以上のレシピエントで併用療法の中止か薬剤投与量の減量などで、当初の目的を達せられずに治療を断念する症例が圧倒的に多いということにある。

わが国でも、東京大学グループはインターフェロン治療を術後早期に積極的に行い、50%弱のSVRを得られたと報告している。これらの大半はGenotype Iの高ウイルス量であることから、この治療効果は注目に値する。

今、考えられているのは、①肝移植後は3~6カ月以内にインターフェロンとリバビリン併用療法を速やかに開始する。②可能な限りステロイドは離脱状況が望ましい。③そして、副作用の点からインターフェロン用量、投与間隔、リ

バビリン用量は適宜漸減して、少なくとも半年、可能であれば48週間継続投与が望ましい。④肝移植後のプロトコール肝生検の妥当性は別として、術後3~6カ月、1年、1.5年後に肝生検を施行して、F1/A1以上の変化が見られた段階で抗ウイルス療法(ペグインターフェロンとリバビリン)を開始するのが世界の趨勢になりつつあるようである。⑤免疫抑制剤の選択に関しては、まだ結論は得られていない^{8,9)}。

4) 肝細胞癌

肝細胞癌の場合、生存率だけをみてその治療法の優劣を決定するには問題がある。すなわち、高率に発生する再発に対して適切な処置を行えば肝細胞癌は長期間延命が可能となる。しかし、そのような場合に最初に用いた治療法の効果を単純に生存率で判断できるかということになるわけである。しかも、適応基準が一定していない条件ではますますその生存率自体に意味合いが薄れると考えられる。このようなバイアスのかかった条件でも欧米の生存率を検討すると、肝細胞癌全体の5年生存率は38%から75%で、10年生存率は24%から45%と施設により生存率の格差がある。

この中で腫瘍径の小さい、あるいは待機期間の短い症例など適応症例を制限するとその生存率は明らかに向上することが判明し、事実、Milan Criteriaを満足する条件の肝細胞癌では5年生

率が88%にまで上昇し、その無再発生存率は80%と報告されている。さらに、このCriteriaを満たす肝細胞癌と満たさない肝細胞癌を比較すると生存率はそれぞれ96%と64%とされ、有意な差を認めると報告している。そして、腫瘍因子としては最大径5cm以下の単発腫瘍が最大径3cm以下で3個以内の腫瘍が肝移植の最も適した症例と見なしている(Milan Criteria)。しかしながら、われわれ臨床の間では、この種の肝細胞癌は消化器医、肝臓内科医が一番多く治療対象としている症例で、外科的切除を始めIVR、局所療法などありとあらゆる治療法が選択され、容易に局所制御可能な肝細胞癌と見なされる。したがって、Milan CriteriaやUNOSの選択基準を満たす肝細胞癌は現実的には肝細胞癌治療法選択の第一選択肢と考えるのはいささか無理があると思われる。勿論、生体および脳死ドナーが無尽蔵に入手可能であれば話は別である。

肝移植の外科的手技や術中術後の管理が向上しても、肝移植後の周術期死亡率は依然高率であり、Yamamotoらは肝切除に比して明らかに30日以内および150日以内の死亡率が肝移植において高率であると指摘している。事実、わが国における成人生体肝移植実施例の検討でも総死亡例の大半が150日以内に認められている。肝移植後の周術期死亡の原因として肝細胞癌の再発もさることながら、術後の感染症、動脈閉塞、胆管狭窄、血流障害、急性拒絶反応などのリスクが連動して、肝切除に比して周術期死亡率が高いと考えられ、この差が肝切除と肝移植の決定的な差となって現れていると考えられる。しかし、肝移植例と外科的手術例との比較で、肝移植において最大のメリットは、長期間の観察で再発例が極めて少ないことである。すなわち、ウイルス性肝細胞癌は異時性多中心性発癌であるため、一度発現した肝細胞癌は高率に他部位再発を来す高がん化状態と考えられる。したがって、肝細胞癌に対して肝移植で治療するのでなく、高がん化状態の母体ともに肝移植で

治療すると考えれば理解しやすい。すなわち、初回治療での無再発生存に期待しながら内科的あるいは外科的局所制御を確実にを行い、経過観察中に予想はされたものの異時性多中心性再発を来した時が肝移植の適応を考える時期と考えるのは如何であろうか。

もっとも、経過中に肝細胞癌の進展により肝外転移を来し、肝移植の適応外の状態に陥るのではないかとの指摘がある。しかし、日本肝癌研究会の報告を見ても、剖検時の肝外転移率は50%強である。すなわち、それだけ進行しても肝外転移率は比較的低率と考えられる。

いずれにしても、肝細胞癌に対する肝移植を考える上で、肝細胞癌の再発を抑止することが最も重要と考える。この再発を規定する因子としては①画像上もしくは血中micrometastasisの的確な術前診断、②肝移植術中の腫瘍細胞播種の予防努力と手術技術、③免疫抑制剤の適切な使用と免疫寛容状態への誘導、④適切な化学療法のレジメの作成、ならびに⑤HBV、HCVに対する抗ウイルス剤、中和抗体によるprophylaxisとpost transplant treatmentなどが考えられる^{5,9)}。

さいごに

生体肝移植の保険適応が成人の肝硬変や肝細胞癌に拡大されたことより、成人生体肝移植施行例が増加した。しかし、生体肝移植はドナーの安全を脅かす医療であること¹⁰⁾を、片時も忘れてはならない。そのためにも健全なる脳死肝移植の進展を願うばかりである。

文 献

- 1) 市田隆文、他：UNOSの肝移植レシピエント候補者選択基準と優先順位—わが国の肝移植レシピエント選択基準との比較—。日本消化器病学会雑誌 98:1-7, 2001.
- 2) 市田隆文：わが国の成人生体肝移植。日本内科学会雑誌 89:164-172, 2000.
- 3) Ichida T: Artificial liver support system for fulminant he-

- patric failure as bridge-use to living donor liver transplantation. *Internal Med* 42: 920-921, 2003.
- 4) 市田隆文, 佐藤好信: 劇症肝不全に対する肝移植の適応基準. *肝胆膵* 42: 505-510, 2001.
 - 5) 市田隆文: 肝移植後における原疾患の再発とその対応. *肝臓* 42: 63-75, 2001.
 - 6) Ichida T, et al: Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 122: 275-276, 1995.
 - 7) 市田隆文: 肝移植: 現況と展望. II. 治療成績と問題点 2. 原発性胆汁性肝硬変. *内科学会雑誌* 90: 35-42, 2001.
 - 8) 市田隆文: 肝移植時のB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルス再感染の予防と治療. *肝胆膵* 47: 715-724, 2003.
 - 9) 市田隆文, 他: 肝移植の適応, 肝細胞癌, 肝胆膵フロンティア 12 肝移植のup to date. 沖田極, 他編. 診断と治療社, 東京, 2001, 23-27.
 - 10) 日本肝移植研究会ドナー安全対策委員会(清澤研道, 市田隆文, 梅下浩司, 川崎誠治, 溝上雅史, 持田 智, 矢永勝彦, 中沼安二, 米本昌平): 生体肝移植ドナーが肝不全に陥った事例の検証と再発予防への提言. *移植* 39: 47-55, 2004.
-

自然免疫制御による移植肝に対する免疫寛容誘導

富山 智香子*¹⁾ 佐藤 好信*²⁾ 渡部 久実*³⁾
 山 際 訓*⁴⁾ 市田 隆文*⁵⁾

索引用語：肝移植，樹状細胞，NKT細胞，免疫寛容

1 はじめに

肝臓は非リンパ臓器といわれているが、他のリンパ臓器とは異なり、非常に特徴的な免疫応答を有する臓器であることが多数報告されている。その1つとして自然免疫を担うnatural killer (NK)細胞やNKT細胞が多く存在し、またこれらの細胞群はKupffer細胞や樹状細胞の産生するIL-12や新規サイトカイン(LECT2)で活性化され、Fas-ligand (Fas-L)分子やTNF α の発現より肝細胞が傷害されることがあげられる¹⁻³⁾。また、肝臓は移植後拒絶反応の起きにくい臓器であること、門脈から抗原を投与すると寛容を起こしやすいことも報告されており、これは移植片内にわずかに残存する幹細胞が、ドナー内で増殖することによりマイクロキメリズムを形成し、特異的寛容が起こっているとの可能性が示唆されていた⁴⁾。さらに近年になり、免疫寛容

を誘導するために抗原提示細胞として樹状細胞(dendritic cell; DC)が重要な働きをすることが明らかになりつつあり、Thomsonらはマウスの未熟肝樹状細胞を移植前投与することにより同種移植片の生着延長を認めたことを報告している⁵⁾。

本稿では自然免疫制御による移植肝に対する免疫寛容誘導、特に自然免疫担当細胞であるNKT細胞とDCを中心に最近の知見と筆者らの成績を紹介したい。

2 NKT細胞

1. NKT細胞の特徴と役割

NKT細胞は細胞表面にNK細胞マーカーとT細胞抗原レセプター(T cell receptor; TCR)を有する細胞として、1990年代初頭マウスにてその存在が明らかとなり⁶⁾、現在も多方面にわたって解析が行われている。マウスNKT細胞はVa14-Ja18という均一なTCRを

Chikako TOMIYAMA et al: Induction of immune tolerance to liver grafts by the regulation of innate immunity

*¹⁾ 新潟大学医学部保健学科 [〒951-8518 新潟県新潟市旭町通二番町746]

*²⁾ 同 大学院医歯学総合研究科・消化器・一般外科学、*³⁾ 琉球大学遺伝子実験センター感染免疫制御分野、

*⁴⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学、*⁵⁾ 順天堂大学消化器内科学

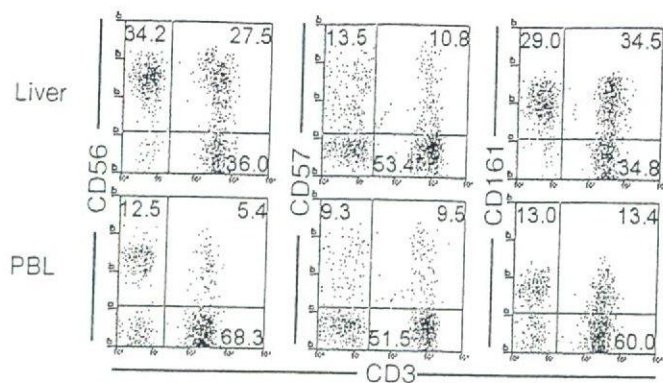


図1 正常肝および末梢血のリンパ球分画
肝臓は末梢血に比べてNKおよびNKT細胞が多い。

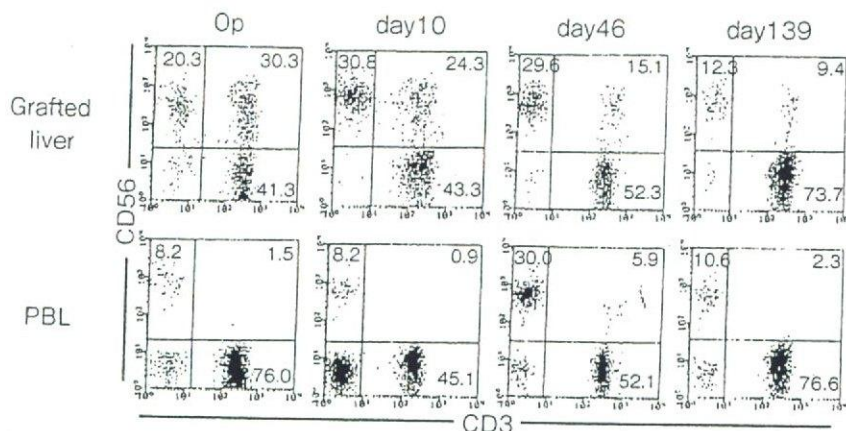


図2 非拒絶症例における移植肝内CD56⁺T細胞の動態
移植肝内において時間の経過と共にCD56⁺T細胞の割合が減少し、末梢血では一過性にCD56⁺NK細胞が増加するものの、CD56⁺T細胞については変化を認めなかった。

有し、抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) 上の MHC class I 様分子である CD1d と NKT 細胞の ligand である α -galactosylceramide (α -GalCer) を認識し、多量の IL-4、IFN γ を産生するいわゆる Th0 タイプのサイトカイン産生能を有し、V α 14-invariant NKT 細胞 (iNKT 細胞) と呼ばれる^{7,8)}。これに相当する細胞群がヒトでは、V α 24-J α 18 と V β 11 TCR を有する T 細胞であるものの⁹⁾、割合としては非常に少ない。近年マウスにおいて従来の iNKT 細胞と性質の異なる 2 つの NKT 細胞群の存在が報告されている。1 つが CD1d 拘束性であるが V α 14-J α 18 TCR を有しない NKT 細胞であり、non-classical NKT 細胞と

呼ばれている。この細胞も α -GalCer により活性化し、IFN γ および IL-4 を産生する¹⁰⁾。もう 1 つは CD1d 非拘束性で、 α -GalCer に反応しないが活性化されると IFN γ のみを産生する NKT-like 細胞である¹¹⁾。このようにマウスにおいても NKT 細胞には heterogeneity があるため、ヒトでも上記の NKT 細胞群に相当する細胞があることは十分考えられる。

2. 肝移植における NKT 細胞の動態

ヒトにも NK マーカーである CD56、CD57、あるいは CD161 をもつ T 細胞が存在しており、これらは末梢血と比べて肝臓に多く、また、CD57⁺T 細胞は骨髓に、CD161⁺

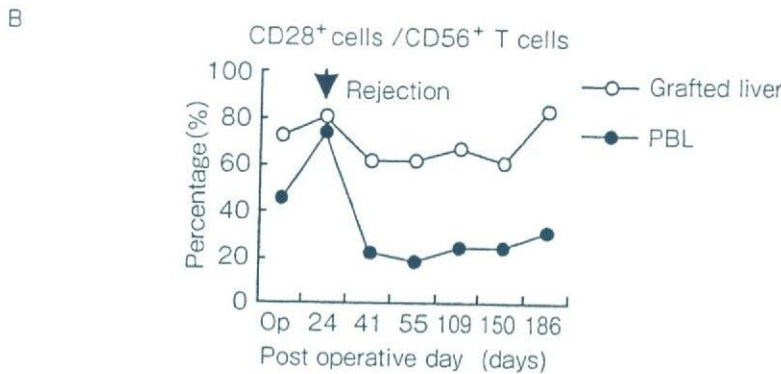
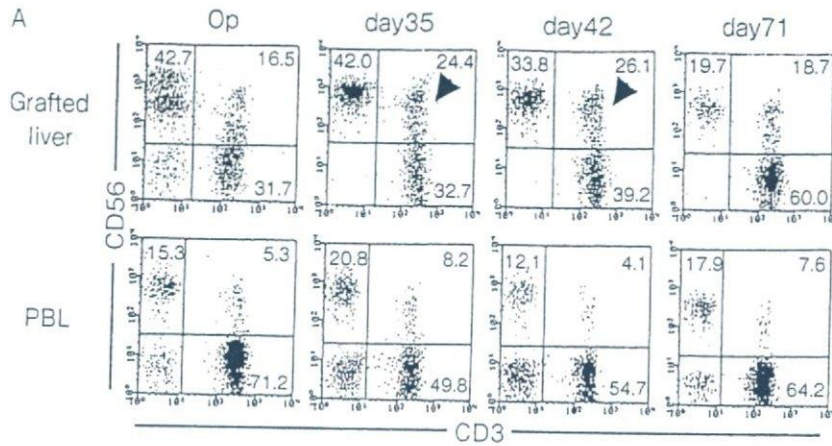


図3 拒絶症例における移植肝内CD56⁺T細胞の動態, およびCD28陽性細胞の比率変化
 移植肝内においてCD56⁺T細胞の増加を認め(図3A, 矢印), またCD56⁺T細胞中のCD28陽性率も移植肝内, および末梢血共に増加した(図3B). 図3B中の矢印は拒絶反応時を示す.

T細胞は腸管にも多い(図1)¹²⁻¹⁴. 機能的にはCD56⁺T細胞はTCR刺激によりIFN γ , IL-4産生が認められ, 抗腫瘍活性を有するが, CD57⁺T細胞はIFN γ 産生が認められるものの, 抗腫瘍活性は認められない. さらに, われわれはこのような細胞群が胆管状, 慢性関節リウマチ(RA), 薬剤性劇症肝不全, 妊娠, 老化などにおける免疫応答調節に重要な役割を担っていることを報告してきた^{12, 15-18}. そこで, 肝移植における移植肝内のCD56⁺T細胞の動態を経時的に解析した結果, 非拒絶症例において移植肝内CD56⁺T細胞の減少傾向を認め(図2), 逆に拒絶反応症例では増加を認めた(図3A). また, 肝内CD56⁺T細胞は末梢血のそれと比べてco-stimulatory signal分子であるCD28の

陽性率が高いが, 拒絶反応時に移植肝内CD56⁺T細胞中のCD28分子陽性率がさらに増加した(図3B). このことから, レシピエントのCD56⁺T細胞がCD28を介して活性化し, 拒絶反応に関わっている可能性が示唆される.

また, 免疫寛容誘導を目的とした術後ドナー全血の経日的門脈内投与(donor specific transfusion; DST)が有効であった症例についても, 移植肝内の持続的なCD56⁺T細胞増加を認めたものの(図4A), CD28の陽性率は減少していた(図4B). さらにこの症例についてはMHC class I抗原型の違いでドナーとレシピエントの白血球が区別できたため, 肝内のキメリズムについて検討した結果, ドナータイプのCD56⁺T細胞が移植後42日目

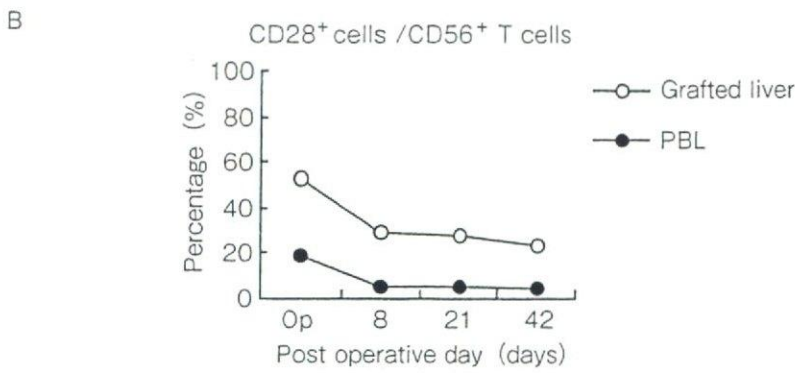
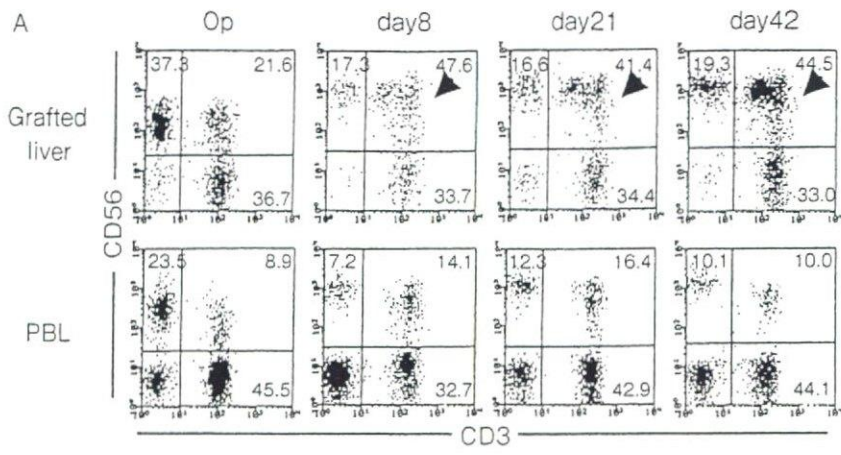


図4 DST施行症例の移植後における移植肝内CD56⁺T細胞の動態, およびCD28陽性細胞の比率変化
 DSTが有効であった非拒絶反応症例において移植肝内CD56⁺T細胞は増加を認めたものの(図4A, 矢印), CD56⁺T細胞中のCD28陽性率は低下を認めた(図4B).

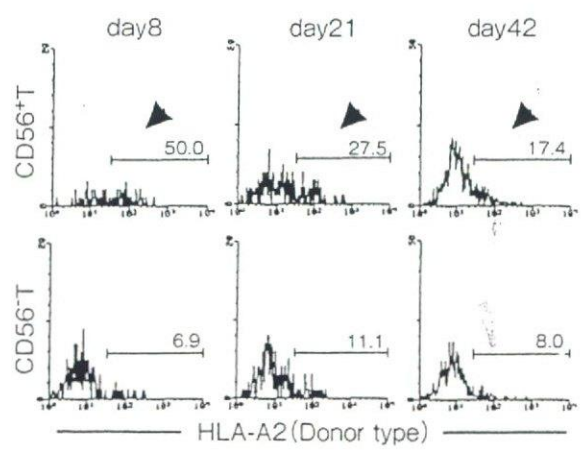


図5 DST施行症例の移植後における移植肝内CD56⁺T細胞のキメリズム
 Donor typeのCD56⁺T細胞がCD56⁻T細胞に比べ肝内に長期間認められた。

でも17.4%と高率に残存していることが確認された(図5)。末梢血および拒絶反応時の肝CD56⁺T細胞が1週間前後で90%以上ドナータイプに置換されることから、非拒絶反応時

にはドナータイプも含むCD56⁺T細胞のCD28陽性率の低下によりレシピエントの移植片に対するアロ反応を制御している可能性が示唆された。以上のことから、肝内

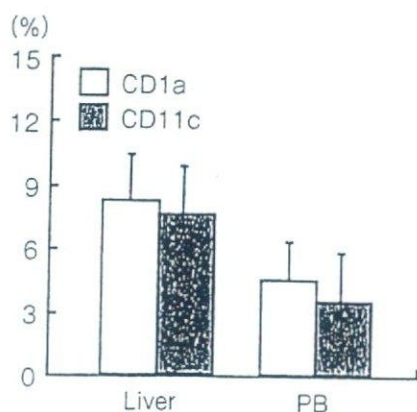


図6 正常肝および末梢血DCの割合
正常肝は末梢血と比べてDCの割合が多い傾向にあった。

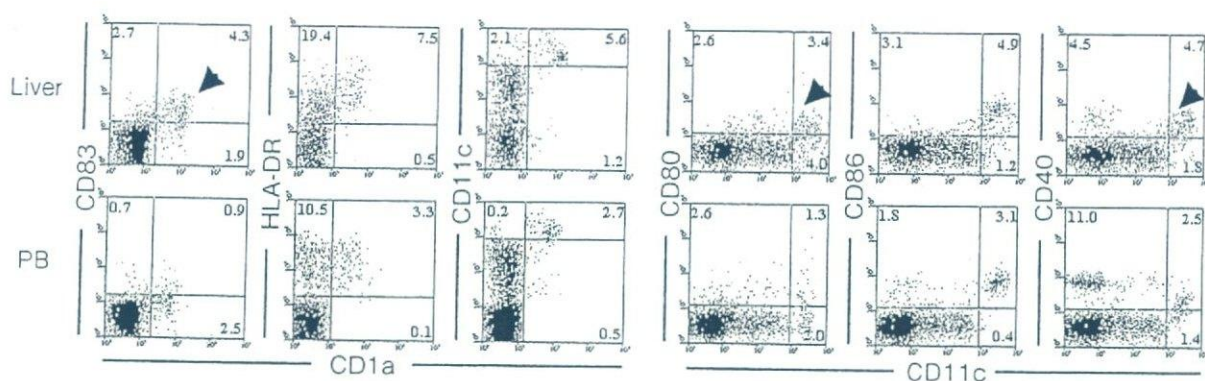


図7 正常肝および末梢血のDC分画
正常肝および末梢血DCの共通な特徴はCD1a⁺CD11c⁺HLA-DR⁺であり、肝は末梢血と比べてCD83⁺CD80⁺CD40⁺分画が多い(矢印)。

CD56⁺T細胞は移植免疫において拒絶と寛容の両面性を有している可能性が示唆された。

3 樹状細胞

1. 樹状細胞の特徴と役割

樹状細胞(dendritic cells; DC)は、最も強力なAPCとしてT細胞活性化の主役を担っており、全身に分布している。しかし、その局在、成熟段階により性状、機能が異なり、ヒトではCD11c⁺CD11b⁺がミエロイド系DC、CD11c⁻CD123⁺Lin⁻はリンパ球系DCに、マウスではCD11c⁺CD8a⁻CD11b⁺がミエロイド系DC、CD8a⁺CD11b⁻がリンパ球系DCに分類される^{19,20)}。また、未熟なリンパ

球系DCの中には感染時や腫瘍免疫の際にTLR9を介して活性化し、多量のIFN α を産生するplasmacytoid DC(形質細胞様DC)²¹⁾や、最近では、マウスにおいてDCとしてのAPC機能とNK細胞と同様な細胞傷害活性を持ち、さらにCpGによる活性化でIL-12やIFN γ を産生するNKDCの存在も報告もされていることなど、新たなDCの種類が報告されている²²⁾。また、ウイルス慢性肝炎や肝細胞癌におけるDCの機能不全など^{23~25)}、各種疾患の病態とDCの機能異常との関連性に関しては多数の報告があり、詳細については他稿をご参照いただきたい。

表1 Comparison of % positive cells among DCs between liver and PB

DC population	Antigen	% of positive cells among DC population	
		Liver	PB
CD1a ⁺ cells	CD11c	93.1 ± 4.7	87.4 ± 4.0
	CD83	88.4 ± 7.9*	27.4 ± 9.3
	HLA-DR	98.0 ± 3.1	98.0 ± 3.1
	CD95L	94.0 ± 8.4	91.0 ± 3.6
CD11c ⁺ cells	CD4	98.5 ± 1.3	89.0 ± 9.3
	CD40	85.5 ± 8.6*	43.4 ± 5.1
	CD80	85.0 ± 9.3*	32.5 ± 9.9
	CD86	93.4 ± 5.6	92.4 ± 6.5

*P < 0.05

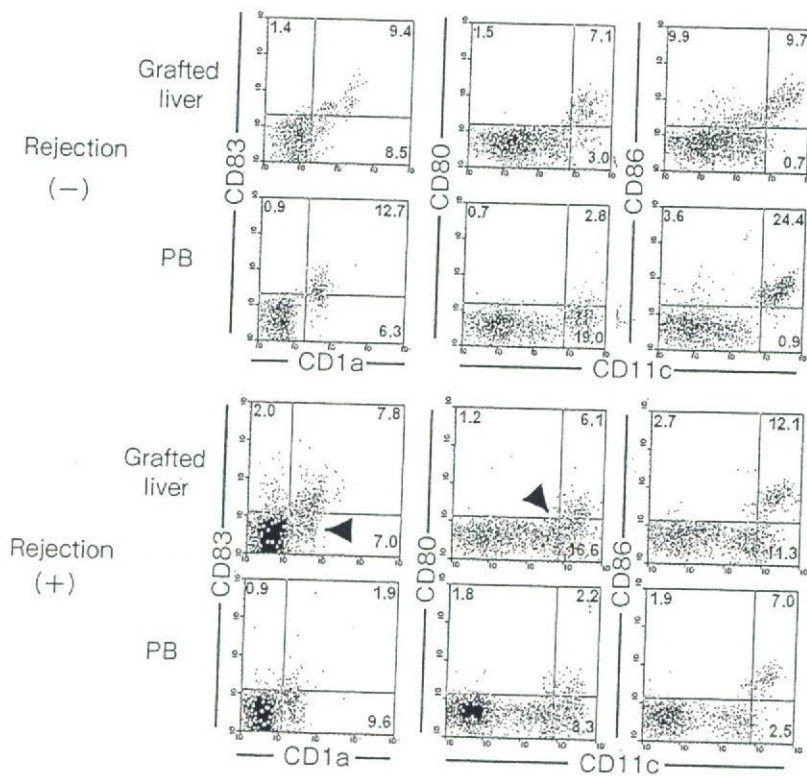


図8 移植後における移植肝内DCの動態
拒絶症例においては移植肝内にCD83⁻CD80⁻DCの割合が増加した(矢印).

2. 肝移植における肝内樹状細胞の動態

ヒトにおいてDCは末梢血中の単球や骨髄の前駆細胞から誘導したものが多く、組織から直接採取し解析を行ったものについて報告は少ないため、不明な点もまだ多い。そこで

筆者らの研究室で行った研究を元に知見を紹介する。ヒトにおいてミエロイド系DCはCD1a、あるいはCD11c抗原を発現しているが、正常肝でCD1a陽性細胞は8.2 ± 2.2%、CD11c陽性細胞は7.6 ± 2.3%、末梢血ではそ

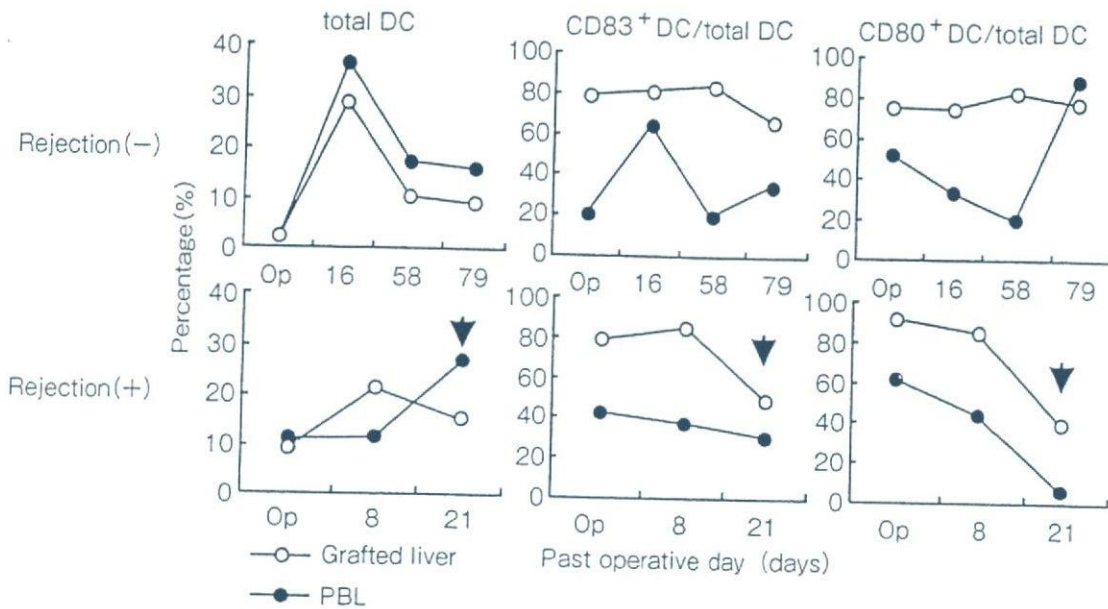


図9 移植後における樹状細胞各サブセットの割合変化

非拒絶症例において、肝特有のCD83+CD80+DCが維持されていたが、拒絶症例では末梢血中のDCの割合が増加し、移植肝内ではCD83およびCD80の陽性率の減少を認めた。矢印は拒絶反応時を示す。

それぞれ $4.5 \pm 1.7\%$ 、 $3.5 \pm 2.2\%$ であり、肝の方が末梢血に比べて多い傾向にあった(図6)。リンパ球系DCについてはCD123抗原の発現を解析したものの、肝、末梢血共に数%以下であったため、CD1a、あるいはCD11c陽性DCに焦点を当て解析を行った。さらに、正常肝DCは成熟マーカーであるCD83、T細胞側のCD28のligandであるCD80、およびCD40の陽性率が高く、逆に末梢血DCは低発現であった(図7)。CD1aとCD11cはほぼオーバーラップしており、またHLA-DR、CD4、CD86、およびFas-Lについても肝、末梢血DC共に高い発現率であった(表1)。末梢血中には骨髄から供給され、リンパ臓器へ移行する途中であるため、未熟なDCが多く、しかし肝臓は、非リンパ臓器といわれているものの、ヒトでは成熟したDCが多いことが明らかとなった。

次に移植での拒絶反応の有無におけるDCの動態を比較検討した。非拒絶症例について

はDCの割合は移植肝、末梢血共に正常よりやや多いものの、移植肝内DC中のCD83、CD80の割合は変化を認めず、高発現を維持していた。しかし、拒絶症例において、拒絶反応時において移植肝内にCD83、およびCD80の発現率低下を認めた(図8、図9)。また、筆者らはDST施行症例に移植後早期の血中IL-10量が増加したことを報告している²⁶⁾。マウスやラットにおける免疫寛容誘導には、DCが未熟であり、co-stimulatory分子であるCD80やCD86の発現が弱いために、T細胞上のCD28へのsignalが不十分であることや、また肝DC前駆細胞がリンパ臓器へ移動して抗原提示することによりIL-4、IL-10、TGF β の抑制性サイトカイン産生されて寛容を誘導することなどが報告されている^{27,28)}。今回の結果は、マウスのDCと成熟段階は異なるが、移植肝内の成熟したDCの維持と、これらのDCが前述したCD56+T細胞の活性化制御することが移植片生着に重要

である可能性が示唆された。

4 おわりに

肝移植の免疫寛容誘導における自然免疫担当細胞の関与を筆者らの知見を中心に概説した。移植において移植片に対する免疫寛容を誘導するには、獲得免疫担当細胞であるT細胞制御に加え、自然免疫を担うNKT細胞およびDCも関わっている可能性が示唆されたものの、いまだ未解明な部分が多い。また、肝臓は変性自己が蓄積する臓器のため、これらをDCが取り込み、提示して自己抗原の免疫寛容を維持しているとの報告²⁹⁾もあるため、これら自己免疫寛容を起こすDCとの関連においても、今後のさらなる解析の進展が期待される。

文 献

- 1) Watanabe H, Miyaji C, Kawachi Y et al : Relationships between intermediate TCR cells and NK1.1+T cells in various immune organs: NK1.1+T cells are present within a population of intermediate TCR cells. *J Immunol* 155 : 2972-2983, 1995
- 2) Saito T, Okumura A, Watanabe H et al : Increase in hepatic NKT cells in leukocyte cell-derived chemotaxin 2-deficient mice contributes to severe concanavalin A-induced hepatitis. *J Immunol* 173 : 579-585, 2004
- 3) Abe T, Kawamura H, Kawabe S et al : Liver injury due to sequential activation of natural killer cells and natural killer T cells by carrageenan. *J Hepatol* 36 : 614-623, 2002
- 4) Wood KJ : Passenger leukocytes and microchimerism: What role in tolerance induction? *Transplant* 75 : 17S-20S, 2003
- 5) Thomson AW, Lu L : Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunol Today* 20 : 27-32, 1999
- 6) Arase H, Fukushi N, Hatakeyama O et al : Sequential analysis of the thymocyte differentiation in fully allogeneic bone marrow chimera in mice. II. Further characterization of the CD4+ or CD8+ single positive thymocytes. *Immunobiology* 180 : 167-183, 1990
- 7) Bendelac A, Rivera MN, Park SH et al : Mouse CD1-specific NK1/T cells: development, specificity, and function. *Ann Rev Immunol* 15 : 535-562, 1997
- 8) Kawano T, Cui J, Koezuka Y et al : CD1d-restricted and TCR-mediated activation of Valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 28; 278 (5343) : 1626-1629, 1997
- 9) Porcelli S, Gerdes D, Fertig AM et al : Human T cells expressing an invariant V alpha 24-J alpha Q TCR alpha are CD4- and heterogeneous with respect to TCR beta expression. *Human Immunol* 48 : 63-67, 1996.
- 10) Gumperz JE, Roy C, Makowska A et al : Murine CD1d-restricted T cell recognition of cellular lipids. *Immunity* 12 : 211-221, 2000
- 11) Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M et al : NKT cells: what's in a name? *Nat Rev Immunol* 4 : 231-237, 2004
- 12) Takii Y, Hashimoto S, Iiai T et al : Increase in the proportion of granulated CD56+T cells in patients with malignancy. *Clin Exp Immunol* 97 : 522-527, 1994
- 13) Okada T, Iiai T, Kawachi Y et al : Origin of CD57+T cells which increase at tumor sites in patients with colorectal cancer. *Clin Exp Immunol* 102 : 159-166, 1995
- 14) Iiai T, Watanabe H, Suda T et al : CD161+T (NT) cells exist predominantly in human intestinal epithelium as well as in liver. *Clin Exp Immunol* 129 : 92-98, 2002
- 15) Arai K, Yamamura S, Seki S et al : Increase of CD57+T cells in knee joints and adjacent bone marrow of rheumatoid arthritis (RA) patients: implication for an anti-inflammatory role. *Clin Exp Immunol* 111 : 345-352, 1998
- 16) Miyakawa R, Ichida T, Yamagiwa S et al : Hepatic natural killer and natural killer T cells markedly decreased in two cases of drug-induced fulminant hepatic failure rescued by living donor liver transplantation. *J Gastroenterol and Hepatol* 20 : 1126-1130, 2005
- 17) Minagawa M, Narita J, Tada T et al : Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol* 196 : 1-13, 1999
- 18) Miyaji C, Watanabe H, Minagawa M et al : Nu-