

図15. IFN- γ ELISPOT (症例3)

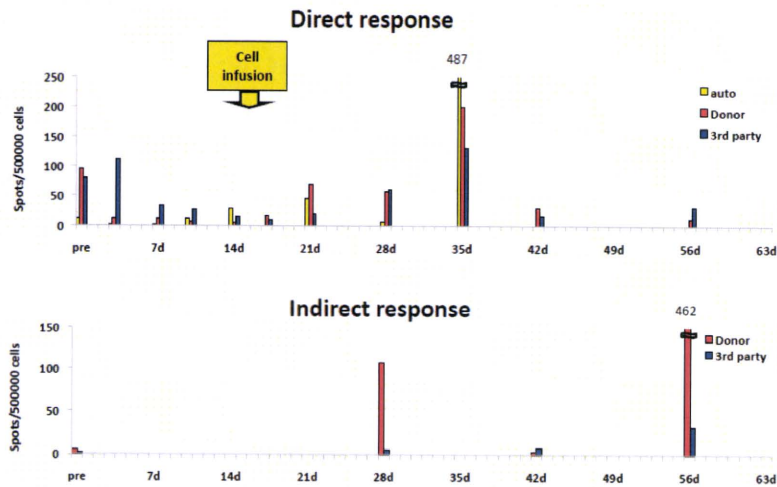


図16. CD4⁺CD154⁺ (症例3)

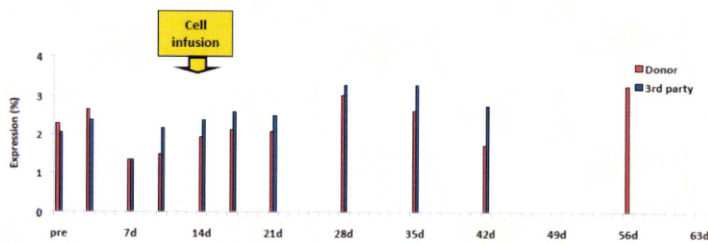
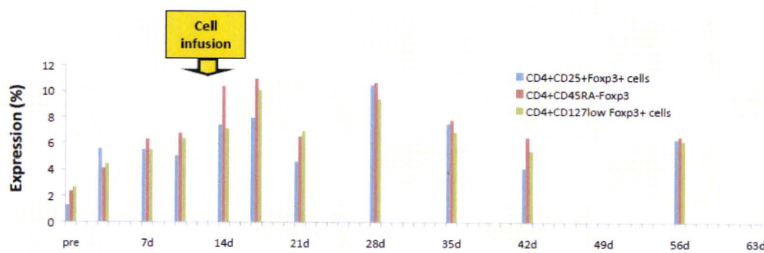


図17. Regulatory T cells (症例3)



• Immuknow (cylex) : 図 1 3

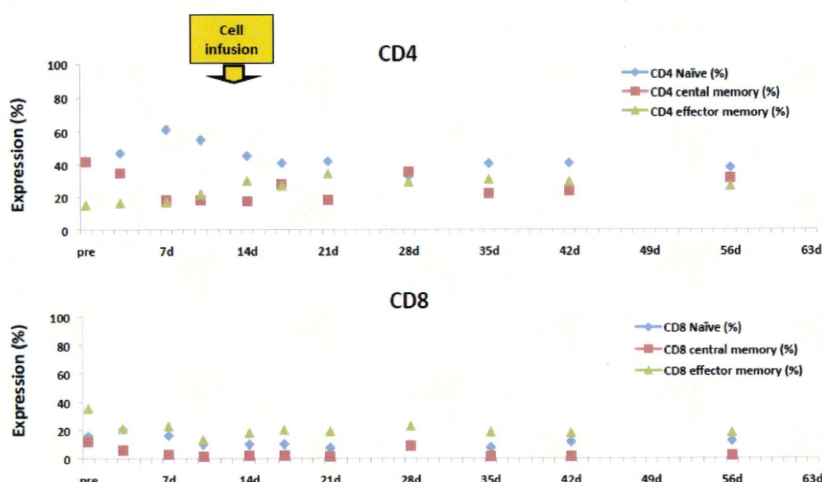
症例 1 と同様に本症例でも術前値は98 ng/mlと低値であった。移植後Immuknow値は上昇し、10日目には約700 ng/mlとなったが、WBC低下と平行してその後は漸減し3週目には300 ng/ml台まで減少した。プログラムおよびセルセプトを中止していた術後28日目には一過性にImmuknow値は766 ng/mlまで上昇したが、その後は漸減し約250-300

ng/mlで推移している。

• MLR : 図 1 4

本症例も症例 2 と同様に、移植前MLRではdonorおよび3rd party抗原に対する反応は約70000 cpmと非常に高値であったが、術後はこの値を超えることなく経過した。術後17日から21日目まではMLRは軽度上昇したが、28日目以降は再び低値となった。donorおよび3rd party抗原に対する反応に差異を認

図18. Naïve/Memory T cells (症例3)



めなかった。SI値でみると術後3-10週目にSI値の上昇を認めたが、その後SI値はほぼ1-3で経過した。

・ IFN- γ ELISPOT : 図 1 5

肝移植後のdirect responseは35日目を除き、すべての検討日で術前値に比らべて低値であった。この35日目の検討では自己抗原に対する反応が最も高かった。indirect responseは術後4週目および8週目には上昇していた。

・ 末梢血中の抗原特異的 CD4⁺CD154⁺ T細胞 : 図 1 6

術前値は約2%であり、術後は2-3%で推移した。

・ 末梢血中のRegulatory T細胞 : 図 1 7

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T細胞、CD4⁺CD127^{lo}Foxp3⁺ T細胞、CD4⁺CD45RA⁺Foxp3⁺ T細胞の割合は移植直後から上昇し、培養細胞輸注後は更に5-7倍まで増加した。術後8週目でも、これら細胞の割合は高く、術前値の約3-5倍の割合が維持されている。

末梢血中のNaïve/Memory T細胞 : 図 1 8

CD4⁺およびCD8⁺ Naïve T細胞は移植手術後7日目頃より漸減し、

代わりにCD4⁺ではeffector memory T細胞の割合が漸増した。CD4⁺ central memory T細胞の割合は術後7日目までは減少したが、その後緩やかに術前値に復した。CD8⁺では、naïve T細胞およびmemory T細胞の割合に術後、大きな変化を認めなかった。

D. 考察

制御性T細胞を用いた新しい免疫抑制療法を施行した生体肝移植症例において、主にCylex、MLR、IFN- γ ELISPOT、抗原特異的 CD4⁺CD154⁺ T細胞を用いた免疫モニタリングを行った。移植後早期の細胞性拒絶反応はdirect pathway優位と云われているが、今回、mild ACRを来した2例中1例で、拒絶反応を来した際に、ドナー抗原に対する反応の上昇が認められた。単一のアッセイでは判断に迷うが、これらの検査結果を総合的に判断すれば、免疫状態のモニタリング、免疫抑制療法の適正化に有用であると考えられる。

Cylexは抗ドナー反応には非特異的だが、over immunosuppression、

CMV感染やHCV再発など状態を判断する上で有用なアッセイと考えられた。ただし、エンドキサン投与などで極度にWBCが低下するような場合には、これが原因でCylex値も低値となる可能性がある。

抗CD80および抗CD86抗体により誘導した制御性T細胞を輸注すると、レシピエント末梢血中のCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T細胞、CD4⁺CD127^{lo}Foxp3⁺ T細胞およびCD4⁺CD45RA⁺Foxp3⁺ T細胞といった制御性T細胞のphenotypeの割合が増加することが確認された。これら制御性T細胞が細胞輸注後どの程度の期間維持され、免疫寛容誘導に寄与するかは今後さらなる検討と各症例の経過を観察する必要がある。

E. 結論

- 制御性T細胞を用いた新しい免疫抑制療法を施行した生体肝移植症例3例において、免疫モニタリングを行った。
- Cylex値の測定は感染症罹患時やover immunosuppressionの状態を把握する上で有用な可能性がある。
- MLR、IFN- γ ELISPOT、抗原特異的CD4⁺CD154⁺ T細胞を用いたドナー抗原に対する反応を総合的に判断することで、免疫抑制の適正化を図れる可能性がある。
- 培養制御性T細胞輸注後は末梢血液中の制御性T細胞の割合が増加した。
- 肝移植後はnaïve T細胞の割合は減少し、代わってmemory T細胞が増加する傾向が認められた。

- 本試験において行っている免疫モニタリング法の有用性を確認するためには今後症例を重ねさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

