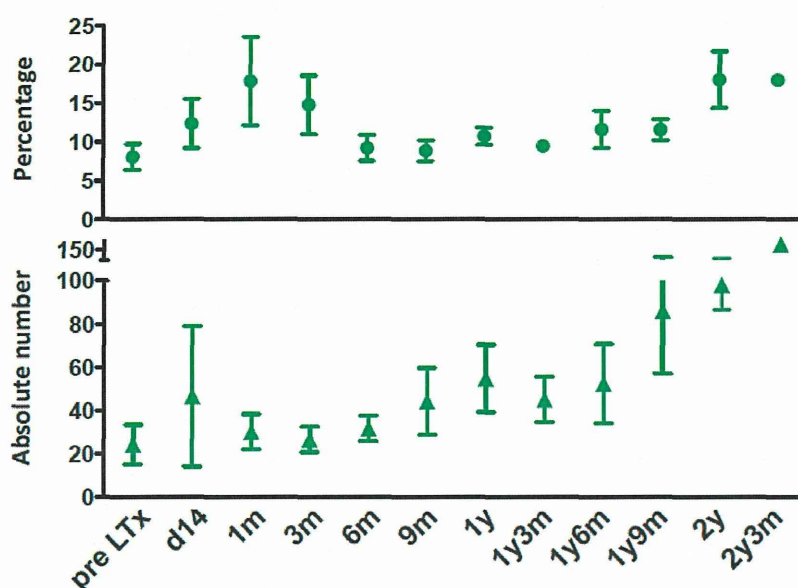


図9. 末梢血液中 CD4<sup>+</sup>CD127<sup>lo</sup>Foxp3<sup>+</sup> 制御性T細胞の術後推移



得た。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ることで、拒絶反応に対する早期治療、適切な免疫抑制剤の調節に有用であると考えられた。

抗 CD80 および抗 CD86 抗体により誘導した制御性 T 細胞を輸注後から、全例において末梢血中の制御性 T 細胞 phenotype (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD127<sup>lo</sup>Foxp3<sup>+</sup>)の割合が増加していた (図8、図9)。これら制御性 T 細胞はその後漸減したが、術後9ヶ月頃より再上昇が認められている。末梢血液中の制御性 T 細胞 phenotype がどの程度の期間今後も維持され、免疫寛容誘導にどの様に寄与するかはさらなる検討と各症例の経過を観察する必要がある。

制御性T細胞を用いた細胞治療は、欧米において骨髄移植患者のGVH反応抑制目的で臨床試験中であり、一定の成果が報告されている。しかし、これらは第三者由来の抗原非特異的な所謂 naturally occurring regulatory T細胞用いた治療である。本研究の如く、ドナー抗原に対し特異性の高い制御性T細胞

を誘導し細胞治療を行う臨床試験は未だ行われておらず、本研究の成果は学術的のみならず国際的にも意義は大きい。研究の直接成果としては、第1に移植患者の免疫抑制剤服用量を軽減もしくは中止できることであり、世界に先駆けて、「患者にやさしい移植医療」の提供を実現することができる。第2に医療経済的見地から、高額医療の多くを占める免疫抑制療法と合併症治療にかかる医療経費を軽減できることにある。更に、間接的な成果としては制御性T細胞と自己免疫疾患や持続性肝炎ウイルス感染症との関連が明らかにされつつある今日、これら疾患に対する制御性T細胞による細胞治療の応用や新たな治療法が開発され、国民の保健・医療・福祉の向上等に資するものと期待される。

肝移植において本研究の細胞治療の結果が普遍的か否かを判断するには症例数を更に増やして検討することが肝要である。従って、今後は i) 国内における多施設共同試験の実施、ii) 脳死肝移植への応用とその効果判定を目的とした海外肝移植施設における多施設共

同試験の実施が急務である。また、iii) 本細胞治療が既に肝移植術を実施した患者における有効性の検討(pilot study) も必要である。更に、肝移植において本細胞治療の有効性が広く示されたならば、iv) I型糖尿病などの自己免疫疾患治療への応用も期待される。

## E. 結論

- ・ 生体肝移植症例計10例において、制御性T細胞を用いた新しい免疫抑制療法の臨床試験を施行した。
- ・ 成分採血法にて採取した末梢単核球細胞を抗 CD80 抗体および抗 CD86 抗体存在下に 2 週間共培養することで、制御性 T 細胞が高率に誘導され、安全に細胞治療を施行することが可能であった。
- ・ 生体肝移植10症例中、8症例で免疫抑制剤の減量に成功した。残り2症例は薬剤減量中に拒絶反応を来したが、その反応は軽微であり、免疫抑制剤増量により肝機能は正常化した。免疫抑制剤の減量に成功した症例のうち4症例は免疫抑制剤から完全に離脱し、現時点において既に4～8ヶ月間、免疫抑制剤フリーで経過しており、免疫寛容誘導が期待される。
- ・ Cylex値の測定はウィルス感染への罹患やover immunosuppressionの状態を把握する上で有用と考えられ、MLR、IFN- $\gamma$  ELISPOT、抗原特異的 CD4<sup>+</sup>CD154<sup>+</sup> T細胞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、拒絶反応の予測や免疫抑制の適正化を図れる可能性がある。
- ・ 臨床試験症例の経過を引き続き注意深くフォローすることが重要であり、今後は、症例数を増やすべく多施設での共同試験を実施する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 0件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

### 2) 海外

口頭発表 3件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

学会発表

Yamashita K, Goto R, Zaitzu M, Nagatsu A, Igarashi R, Oura T, Wakayama K, Tsunetoshi Y, Watanabe M, Aoyagi T, Ohta M, Taniguchi M, Furukawa H, Suzuki T, Shimamura T, Todo S. A REAL-TIME IMMUNOLOGICAL MONITORING IN LIVING LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. ESOT and AST Joint Meeting - Transformational Therapies and Diagnostics in Transplantation, Oct 12-14, 2012 Nice, France

Yamashita K, Zaitzu M, Nagatsu A, Goto R, Oura T, Watanabe M, Aoyagi T, Suzuki T, Shimamura T, Sato N, Sugita J, Hatanaka K, Taniguchi M, Furukawa H, Bashuda H, Okumura K and Todo S. SUCCESSFUL REDUCTION AND CESSATION OF IMMUNOSUPPRESSANTS BY A REGULATORY T CELL-BASED CELL THERAPY IN LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION: A PILOT STUDY FOR TOLERANCE INDUCTION. The 13<sup>th</sup> Joint Annual Congress of the American Society of Transplant Surgeons and The American Society of Transplantation, May 18-22, 2013. Seattle, U.S.A

Nagatsu A, Yamashita K, Zaitzu M, Emoto

S, Asahi Y, Ogura M, Ono H, Tsunetoshi Y, Goto R, Bashuda H, Taketomi A, Okumura K and Todo S. Ex-vivo Generation of Immunosuppressive Human Cells by Co-culture of Recipient and Irradiated Donor PBMCs under CD80/CD86 Costimulation Blockade. The 13<sup>th</sup> Joint Annual Congress of the American Society of Transplant Surgeons and The American Society of Transplantation, May 18-22, 2013. Seattle, U.S.A

## 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

