

図2 類洞内皮 transmigration assay

A : フィブロネクチンでコートした pore membrane に B6, Balb/c, Balb/c-gld (FasL-deficient) あるいは SJL/j マウス由来の LSEC を接着培養し、肝類洞内皮の解剖構築を模倣した *in vitro* 解析系を確立した。CFSE 色素でラベルした B6 マウスの T 細胞を重層培養しトランスマイグレートさせた後、放射線照射した Balb/c マウスの脾細胞と混合培養し MLR assay を行った。

B : Balb/c の LSEC 層を接触通過した T 細胞は、Balb/c 脾細胞抗原の刺激に対して不応答化した。LSECs : liver sinusoidal endothelial cells, SCs : splenocytes.

(文献 2 より引用)

かった(図1)。

マウス LSEC のフェノタイプを解析すると、MHC class II, 共刺激分子(CD40, CB80, CD86), 細胞死誘導分子(Fas ligand : FasL)を発現していた。単層培養膜(pore membrane)に B6, Balb/c, Balb/c-gld (FasL-deficient) あるいは SJL/j マウス

由来の LSEC を接着培養し、肝類洞内皮の解剖構築を模倣した *in vitro* 解析系を確立した(図2-A)。B6 マウスの T 細胞を重層培養しトランスマイグレートさせた後(transmigration assay), 放射線照射した Balb/c マウスの脾細胞と混合培養し MLR assay を行った。Balb/c の LSEC 層を接触通過し

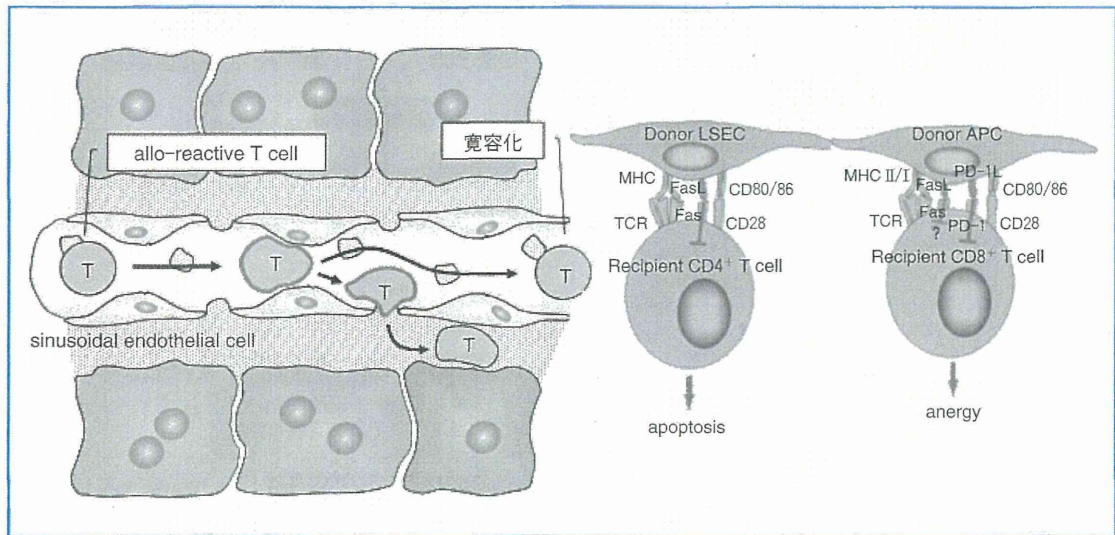


図3 マウス肝 LSEC は直接認識経路で応答する CD4⁺T 細胞を Fas-FasL pathway を介して寛容化する。

た T 細胞は、Balb/c 脾細胞抗原の刺激に対して不応答化した。B6 および SJL/j の LSEC 層を接触通過した T 細胞は、Balb/c 脾細胞抗原の刺激に対して正常の応答を示した。また、Balb/c-*gld* の LSEC 層を接触通過した T 細胞は、Balb/c 脾細胞抗原の刺激に対して部分的な応答を示した(図 2-B)²⁾。LSEC 上に表出する FasL が特に CD4⁺T 細胞の寛容誘導へ重要な役割を果たすことが証明された。Balb/c-*gld* の LSEC 層を接触通過した CD8⁺T 細胞は、Balb/c 脾細胞抗原の刺激に対して有意な応答抑制を示し、CD8⁺T 細胞の寛容誘導には FasL 経路以外の機序も関与する可能性が考えられた(図 3)。

3. LSEC による間接認識経路を介したアロ抗原認識 T 細胞寛容化

肝臓あるいは肝細胞移植後の拒絶機構には、レシピエントの T 細胞が移植肝臓内のドナー由来抗原提示細胞(APC)から MHC を直接認識する経路とレシピエント自身の APC から移植肝臓内由来のドナー抗原を間接認識する経路がある。移植抗原に対する免疫寛容の誘導には、それぞれの経

路で抗原提示される T 細胞を制御しなければならない。上述機序は、マウス肝 LSEC によって抗原提示された異系 T 細胞が寛容誘導されることを証明したものである(直接認識経路)。これに加えて、アロ抗原を貪食したマウス肝 LSEC によって抗原提示された同系 T 細胞にも寛容が誘導されることを確認した(間接認識経路)^{3) 7)}。この知見は、門脈内アロ抗原/細胞移入後に観察されるドナー特異的寛容にも、肝 LSEC が重要な役割を果たしている可能性を示唆する。

4. LSEC が間接認識経路でアロ応答 T 細胞を寛容化する過程で NKT 細胞が重要な関わりをもつ

ドナー脾細胞の門脈投与は、臓器移植における理想である特異的免疫寛容の誘導法の 1 つとして研究されてきた。しかしその機序の詳細はまだまだ不明で、臨床応用には至っていない。われわれは、Balb マウスに MHC class II-deficient *C2ta*^{tm1Ccam} (C2D)-B6 マウスの脾細胞を門脈内投与後、C2D-B6 の心臓を移植すると永久的に生存することを確認した(C2D 移植片は間接認識経路によって免

疫応答が惹起される)³⁾。Balb マウスに C2D-B6 マウスの脾細胞を門脈内投与すると、脾細胞を貪食した LSEC は MHC class II, CD80 および FasL の発現を増強する。C2D-B6 の脾細胞を門脈投与した Balb マウスから単離した LSEC の pore membrane 上に naïve な Balb 由来 T 細胞を重層培養すると、トランスマイグレートした T 細胞はドナー特異的に増殖応答が抑制された。しかし、C2D-B6 の脾細胞を門脈投与した FasL-deficient Balb マウスの LSEC の pore membrane をトランスマイグレートした naïve な Balb 由来 T 細胞は、正常の抗ドナー増殖応答を示した。以上の結果から、LSEC がドナー抗原を間接認識経路で提示し、Fas-FasL 経路を介して CD4⁺ T 細胞を寛容化することが明らかとなった。また、NKT 細胞の存在しない Balb/c CD1d-deficient マウスをレシピエントにした場合、門脈内投与された C2D-B6 ドナー脾細胞の LSEC への貪食が有意に抑制され、寛容が誘導されないことも確認された⁸⁾。すなわち、LSEC がアロ抗原を貪食し、間接認識経路で抗原提示する T 細胞を寛容化する過程で、NKT 細胞が重要な関わりをもつ可能性が示された。NKT 細胞から産生される IL-4 が、LSEC 上の貪食を促進するマンノースレセプターの発現を促進している可能性が考えられる。

5. 類洞内皮キメラの誘導による他臓器移植の免疫制御

肝 LSEC の免疫制御効果は、*in vivo* モデルにおいても確認できた⁹⁾。

まず、Balb/c マウスの肝臓から LSEC を分離し、T, B, NK 細胞が存在しない免疫不全の recombination activating gene 2 gamma-chain double-knockout B6 (RAG2/gc-KO) マウスに門脈内投与し、肝類洞内皮に生着させた。細胞の門脈内投与に先立ち、マウスに血管内皮障害作用のあるモノクロータリンを腹腔内投与すると LSEC の生着が促進される。このレシピエントマウスに、同系の

B6 マウスの骨髄を移植し免疫再構築させた。MLR では、ドナー Balb/c LSEC 移入により、Balb/c マウスの脾細胞に対するレシピエントマウスの CD4⁺, CD8⁺ T 細胞の応答が、サードパーティー-SJL/jorllco (H-2s) マウスの脾細胞に対する応答に比べて有意に抑制された。この抑制効果は、PDL1 ブロッキング抗体投与により消失した。さらに、同様のレシピエント RAG2/gc-KO マウスの頸部にドナー Balb/c マウスの心臓を移植したが、Balb/c LSEC 移入によりドナー移植心の生着が有意に延長した。本結果は、アロ間で類洞内皮キメラが誘導できれば、ほかの臓器移植においても PD1-PDL1 経路を介した免疫制御が可能であることを証明したものである。

6. ヒト LSEC の免疫調節機構は？

ヒト肝 LSEC のフェノタイプを解析すると、MHC class II, CB80, CD86, FasL, PDL1 分子の発現は定常状態では、樹状細胞などプロフェッショナル APC に比べて低い。したがって、ヒト肝移植後では、ドナー由来の骨髄系 APC が時間の経過とともに肝内から消失するまでは、上述のような LSEC によるアロ T 細胞の寛容化機構は相殺されるのではないかと推察される。マウスではアロ移植肝の永久生着に免疫抑制剤を必要としないのに対し、ヒトでは免疫抑制剤の使用が少なくとも導入時期には必須である理由ではないかと考えている。

さらに、肝 LSEC が障害されるような病態では、その抗原提示能が減弱し、アロ免疫応答が亢進することが明らかとなった。生体部分肝移植では、肝移植レシピエントの体格に比しボリュームの小さい肝グラフトを移植することが余儀なくされる場合がある。一般に graft-versus-recipient weight ratio (GRWR) < 0.7 の場合、移植成績が悪化することが知られる¹⁰⁾。われわれの検討ではこの場合、拒絶反応の発症率が有意に亢進することが確認された。この病態の対応策として、プロスタグラン

ディン E1 を術後数日間門脈内注入して LSEC を庇護すると、アロ免疫応答は抑制され拒絶反応の発症率も低下し、さらには生存率の改善にもつながることを最近報告した¹⁰⁾。

今後、さまざまな病態において、ヒト肝 LSEC に MHC class II, CB80, CD86, FasL, PDL1 分子の発現を維持さらには亢進させる安全な方法が確立できれば、肝移植後のドナー特異的免疫寛容が、臨床肝移植においても安定して誘導できるのではないかと考え研究を継続している。



肝内 NK 細胞を用いた免疫細胞療法

1. 肝細胞癌 (HCC) に対する肝移植の問題点

肝臓癌は非代償性肝硬変に合併する 경우가多く、肝予備能の低下した症例では制癌治療が肝不全を誘発する危険を伴う。この場合、肝臓移植が唯一の根治治療となりえるが、進行肝臓癌の場合では移植後再発の可能性が懸念される。国際的に認知された移植後肝臓癌再発を回避しえる適応基準に基づき(通称ミラノ基準: 腫瘍系 5 cm 以内かつ単発もしくは腫瘍系 3 cm 以内かつ 3 個以内, 脈管浸潤, 遠隔転移を認めない), 本邦でも 2004 年より非代償性肝硬変合併肝臓癌に対する肝臓移植が一般保険診療として行われている。しかし, ミラノ基準を逸脱しても移植後再発を認めない症例も少なからず経験されることや, 逆にミラノ基準を満たした症例でも再発が認められることもあることから, 移植適応基準の再検討と移植後再発を積極的に予防しえる補助制癌療法の確立が急務であると考えられている。

2. HCC と NK 細胞

肝移植後の肝臓再発機構としては, 術前画像診断では評価しえない肝内微小脈管浸潤や肝外微量播種, さらに手術操作に起因する腫瘍細胞の物理的播種などが関連すると考えられる。肝臓移植後には拒絶反応の回避を目的として免疫抑制剤の

使用が不可欠であるが, これに伴う非特異的な生体防御機構の減弱ゆえ, 遺残する微量な腫瘍細胞は排除されにくくなる。生体防御機構は自然免疫応答と獲得免疫応答からなるが, 拒絶反応や免疫抑制療法に大きく影響を受けるのは獲得免疫応答である。そこでわれわれは肝臓移植後に自然免疫応答を選択的に増強する制癌免疫療法の可能性について研究を重ねてきた。自然免疫応答を司る NK 細胞は, 腫瘍転移形成の初期段階に腫瘍細胞を自己正常細胞から識別し, 選択的に殺傷する能力を有するリンパ球である。自己の正常細胞に表出する MHC class I を認識すると抑制性シグナル伝達により細胞傷害は生じないが, 癌細胞上に表出する変異 MHC class I は NK 細胞に抑制性シグナルを伝達できず傷害を受けると考えられている (missing-self theory)。最近われわれは, ヒト肝臓内には大量の NK 細胞が含有され, 末梢血由来の NK 細胞と異なり, IL-2 による刺激で強力な抗腫瘍分子 (TRAIL: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, 健全な細胞には影響せず腫瘍細胞のみを選択的に標的にする分子) が誘導しえることを確認した (図 4)¹¹⁾。さらに, 術後再発率が高い中～低分化 HCC は TRAIL 受容体 (death receptors) を高発現し TRAIL を介した細胞死が誘導されやすいことも確認した。肝移植の際には, ドナーから摘出した肝臓をレシピエントに移植する前に臓器保存液で肝臓内血液を置換するために灌流を行うが, この際に回収される灌流液から無菌操作で NK 細胞を効率よく回収するシステムを開発した。さらに, 肝 NK 細胞は, 末梢血 NK 細胞と異なり自己 MHC 認識抑制性受容体の表出を保持しつつ肝臓細胞に対し強い抗腫瘍活性を誘導しうることが確認できた。

3. 肝移植後肝臓癌再発抑止を目的とした肝由来 TRAIL 表出 NK 細胞移入療法

以上の結果から, 肝移植後にドナー肝由来の NK 細胞を *in vitro* で刺激し, TRAIL の発現を誘

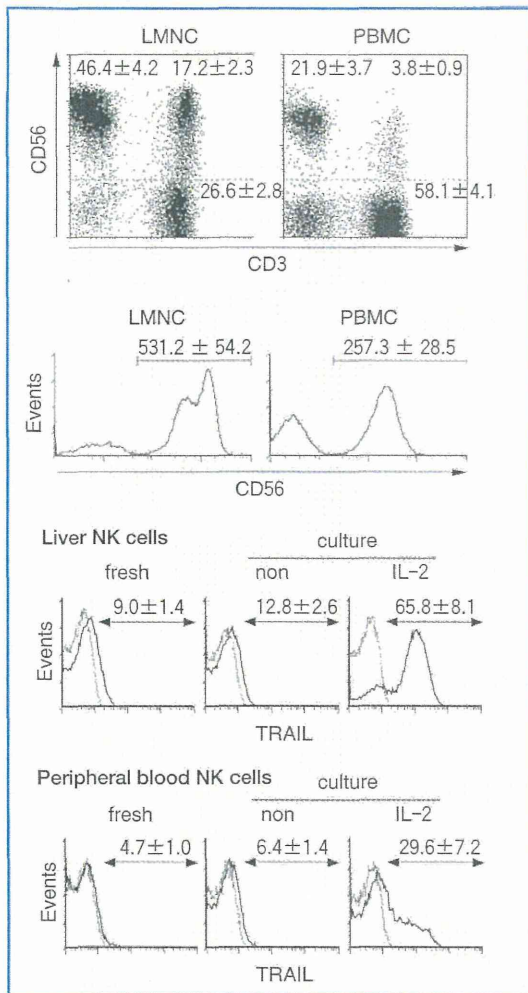


図4 肝NK細胞はIL-2刺激によりTRAIL分子を強く発現する

ヒト末梢血および肝内のCD56⁺CD3⁺NK細胞上のTRAIL分子の表出をフローサイトメトリーで解析した。

LMNC: liver mononuclear cells, PBMC: peripheral mononuclear cells.

(文献11より引用)

導した後に、レシピエントに移入することで、HCCの再発予防効果が期待できると考えた。マウスでは、肝部分切除後には肝NK細胞のTRAIL表出が有意に低下し、移入した肝癌細胞の肝内生着が促進されることが確認されたが、TRAIL表出NK細胞を外来的に移入することで肝内生着を抑制することが可能であった(図

5)^{12) 13)}。この現象を臨床応用して、広島大学病院倫理委員会の承認のもと(第414号)、肝癌症例に対する肝移植後の癌再発予防を目的とした肝NK細胞移入療法を2006年1月より臨床導入した(図6)。現在まで、Stage II以上の肝癌合併肝硬変症例に対し肝移植後の肝由来NK細胞移入療法を施行し、安全性とミラノ基準外症例での有意な無再発生存率の改善が確認された(図7)。本制癌免疫療法は、アメリカ食品医薬品局の承認を得て、米国マイアミ大学と共同で脳死肝移植症例を対象に第I相臨床試験を現在施行中である¹⁴⁾。

4. 肝由来NK細胞移入療法のC型肝炎ウイルスに対する効果

C型肝炎ウイルス(HCV)性肝硬変は肝移植の最も頻度の高い適応疾患の1つであるが、移植後C型肝炎の再発が避けられず、肝炎の進行も移植患者以外と比較すると急速であることがわかっている。HCV陰性患者では術後急性拒絶反応は予後と関連しないのに対し、HCV陽性の移植患者における急性拒絶反応は予後不良因子とされている。HCV肝炎合併例では拒絶反応に対する免疫抑制療法がウイルスの増勢を助長するためと理解されている。したがって、急性拒絶反応とC型肝炎再発、あるいはそのほかの原因とを的確に鑑別し、必要最低限の免疫抑制療法を行うため、個々の患者の免疫状態を把握することが重要となる。信頼性のある免疫監視法の確立が求められるゆえである。われわれは、CFSE細胞質染色とマルチパラメーターフローサイトメトリーを応用したリンパ球混合試験を臨床導入し、T細胞アロ応答の程度をモニターして必要最小限の免疫抑制療法を実践している^{15) 16)}。

HCV肝炎の再発治療として、IFN療法が適応となることにはすでにコンセンサスが得られているが、奏効率は決して満足のいくものではない。また、臨床的に肝炎が再発する以前に開始するべきか、あるいは再発後に施行するべきかなど、今

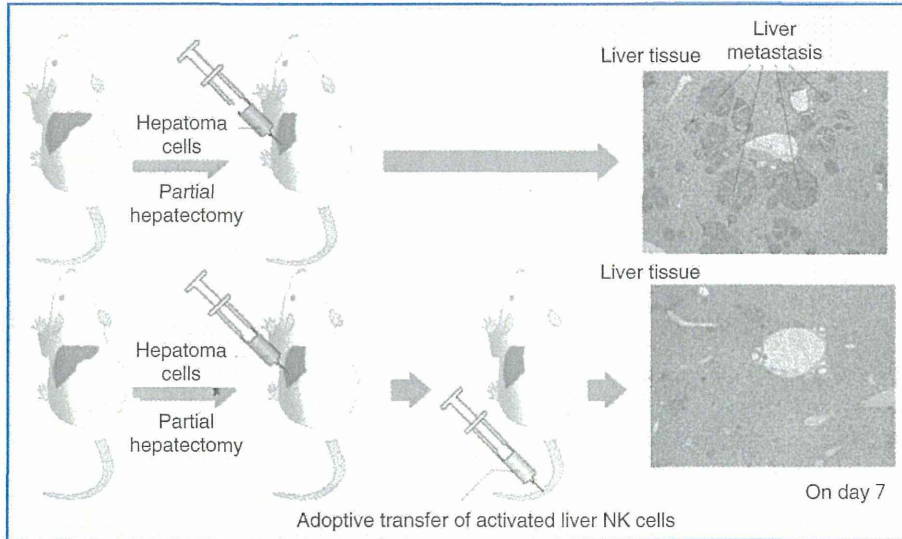


図5 TRAIL 表出肝 NK 細胞の移入によって肝癌増勢を抑制できる(マウスモデル)
 B6 マウスの肝臓を 70 % 切除し Hepa1-6 ヘパトーマ株を門脈内移入すると、肝内に肝癌の転移巣を確認できる (1 週間後)。しかし、TRAIL を表出した同系の肝 NK 細胞を静脈内移入すると(ヘパトーマ移入 3 日後)、肝癌の転移巣は消失する。

(文献 13 より引用)

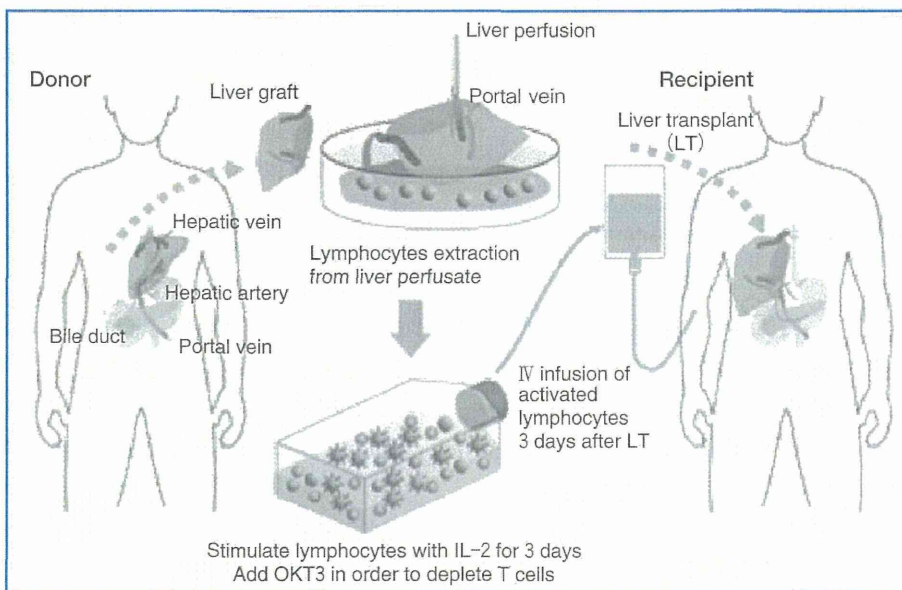


図6 癌再発防止を目的とした肝臓癌合併肝移植におけるドナー肝臓内 NK 細胞を用いた術後補助免疫療法の臨床応用(広島大学倫理委員会 通知番号 414 号)
 肝移植の際に、ドナー肝臓灌流排液から抽出した NK/NKT 細胞を IL-2/抗 CD3 抗体刺激で IFN- γ 産生能を誘導した後に、肝癌患者あるいは HCV 性肝硬変患者に対する肝移植後に移入する。

(文献 18 より引用)

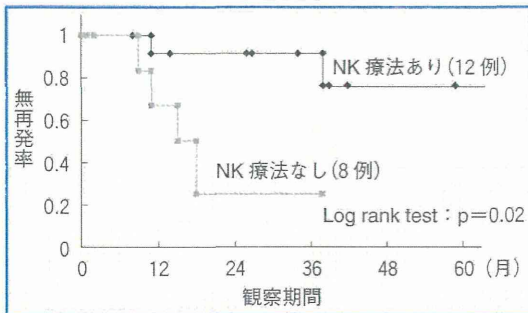


図7 ミラノ基準外症例では、NK療法施行群においてHCC再発率が有意に低下した

後の検討課題も多く残されている。術前の血小板減少症と脾腫の程度が術後の血小板減少の予測因子となるため、肝移植後早期にIFN療法を開始する場合には、移植時に脾摘を施行する場合もある¹⁷⁾。

最近われわれは、前述の肝由来リンパ球移入療法を施行したHCV肝炎感染症例では、肝移植後に血中HCVウイルス量が有意に減少することを確認した(図8)¹⁸⁾。HCV感染ヒト肝細胞キメラマ

ウスへのヒト肝由来活性化リンパ球を移入した実験でもこの現象は再現可能であった(図9)。重度免疫不全マウスとu-PA transgenicマウス(肝臓特異的にu-PA遺伝子を発現し肝障害を生じる)を掛け合わせたu-PA/SCIDマウスに、ヒトの肝細胞を経脾的に移植すると、90%以上ヒト肝細胞に置換される。ヒト肝細胞キメラマウスにHCV RNA高値患者(genotype 1b)の血清を移入すると、ヒト肝細胞におけるHCVの感染と複製が確認できる。HCV RNA患者血清移入2週間後に肝由来活性化リンパ球を移入すると、HCV感染は回避された。しかし、抗HCV中和抗体によってこの効果は消失し、肝由来のNK細胞から産生されるIFN- γ が、HCVの複製を抑制したためと考えられた。

一般に、ウイルスが感染するとNK細胞の非特異的応答によりウイルスは排除される。しかし、HCV感染ではHCVのE2蛋白とNK細胞上のCD81分子の結合によってNK細胞機能が抑制され、高頻度に持続感染に移行する。肝由来のNK

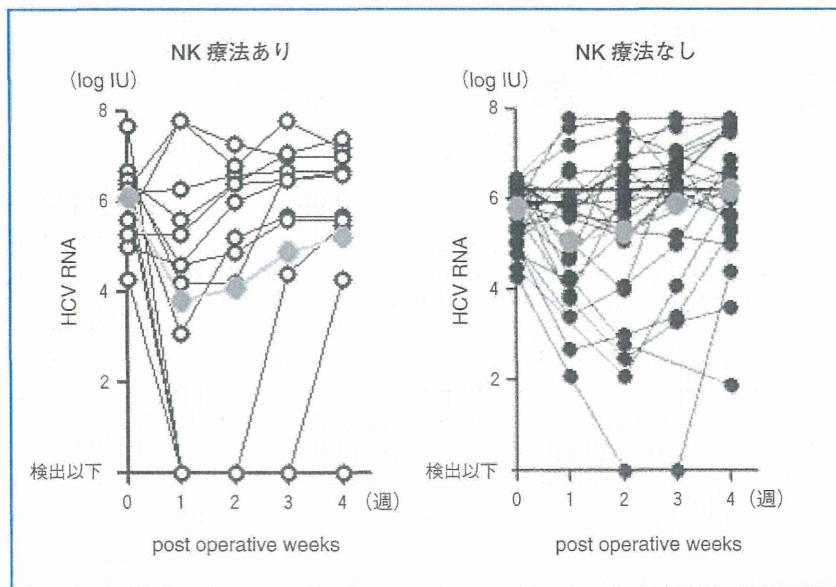


図8 NK細胞移入療法後には、血清中HCV RNA量が低下する
n=13 each group. グレーの丸は平均値。

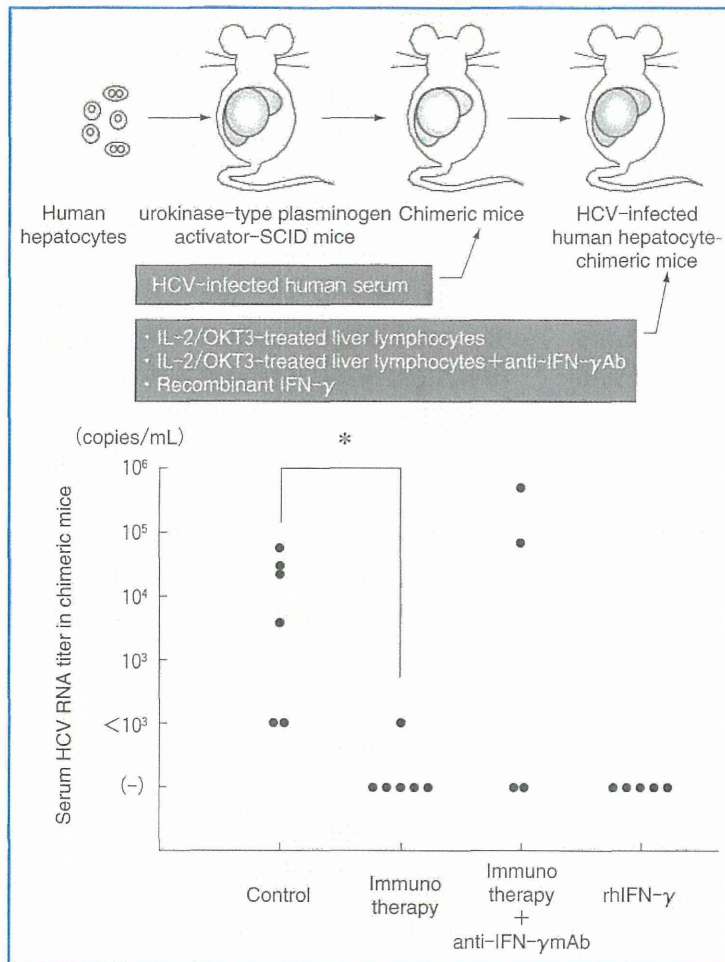


図9 HCV感染ヒト肝細胞キメラマウスへのヒト肝由来活性化リンパ球移入実験

重度免疫不全マウスとu-PA transgenicマウス(肝臓特異的にu-PA遺伝子を発現し肝障害を生じる)を掛け合わせたu-PA/SCIDマウスに、ヒトの肝細胞を経路的に移植すると、90%以上ヒト肝細胞に置換される。ヒト肝細胞キメラマウスにHCV RNA高値患者(genotype 1b)の血清を移入すると、ヒト肝細胞におけるHCVの感染と複製が確認できる。HCV RNA患者血清移入2週間後に、肝由来活性化リンパ球(±抗IFN- γ 中和抗体)あるいはリコンビナントIFN- γ を移入した。(文献18より引用)

細胞をIL-2/抗CD3抗体存在下で培養した場合、CD81を介した抑制機構に抵抗性を示し、IFN- γ を介した強いHCV複製抑制効果を誘導しえることが確認された(特開2007-332103)¹⁷⁾。しかし、術後1度きりのNK細胞移入では、一過性に血中HCV DNA量が低下するもののウイルスの排除に

は至ることはない。必要な時期に十分量のNK細胞を移入することができれば、既存あるいは新規の抗ウイルス療法との併用により、HCV肝炎を根治できる可能性がある。そこで、末梢血リンパ球、骨髓造血幹細胞あるいはiPS細胞から、IFN- γ 産生能の高いNK細胞を分化誘導するリモデリング法の確立を目指して基礎的研究を継続している。末梢血リンパ球を用いる研究では、至適濃度のIL-2/抗CD3抗体の存在下で4週間培養すると、CD3⁺CD56⁺NK細胞とCD3⁺CD56⁺NKT細胞が3,000倍以上に増殖し、80%の純度で回収可能で、IFN- γ 依存性抗HCV効果を誘導することが可能である¹⁹⁾。今後、臨床応用の可能性を検討したい。

5. 肝由来NK細胞移入療法の重傷細菌感染予防効果

肝由来NK細胞移入療法は現在まで1年以上の観察期間を終えた経験症例は28例であるが、1年生存率は100%である。NK細胞療法により、細菌血流感染/菌血症の発症率が有意に低下したことが反映された結果と解釈している²⁰⁾。移植後の免疫抑制剤使用下では、獲得免疫応答は著明に抑制

され、術後の感染防御には自然免疫応答へ比重がかかる。今後、NK細胞療法を細菌感染予防目的の適応へ拡大することを考慮している。



まとめ

肝臓外科領域，特に肝臓移植後の周術管理において，免疫学的防御器官として肝臓が示す機能を掌握し，戦略的に制御する可能性について，LSEC，NK細胞，NKT細胞を対象としたわれわれの研究を紹介した。

References

- 1) Tanaka Y, Ohdan H, Onoe T, et al. Low incidence of acute rejection after living-donor liver transplantation : immunologic analyses by mixed lymphocyte reaction using a carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester labeling technique. *Transplantation*. 2005 ; 79 : 1262-1267.
- 2) Onoe T, Ohdan H, Tokita D, et al. Liver sinusoidal endothelial cells tolerize T cells across MHC barriers in mice. *J Immunol*. 2005 ; 175 : 139-146.
- 3) Tokita D, Shishida M, Ohdan H, et al. Liver sinusoidal endothelial cells that endocytose allogeneic cells suppress T cells with indirect allospecificity. *J Immunol*. 2006 ; 177 : 3615-3624.
- 4) Calne RY, Sells RA, Pena JR, et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature*. 1969 ; 223 : 472-476.
- 5) Qian S, Demetris AJ, Murase N, et al. Murine liver allograft transplantation : tolerance and donor cell chimerism. *Hepatology*. 1994 ; 19 : 916-924.
- 6) Onoe T, Ohdan H, Tokita D, et al. Liver sinusoidal endothelial cells have a capacity for inducing nonresponsiveness of T cells across major histocompatibility complex barriers. *Transpl Int*. 2005 ; 18 : 206-214.
- 7) Tokita D, Ohdan H, Onoe T, et al. Liver sinusoidal endothelial cells contribute to alloreactive T-cell tolerance induced by portal venous injection of donor splenocytes. *Transpl Int*. 2005 ; 18 : 237-245.
- 8) Shishida M, Ohdan H, Onoe T, et al. Role of invariant natural killer T cells in liver sinusoidal endothelial cell-induced immunosuppression among T cells with indirect allospecificity. *Transplantation*. 2008 ; 85 : 1060-1064.
- 9) Banshodani M, Onoe T, Shishida M, et al. Adoptive Transfer of Allogeneic Liver Sinusoidal Endothelial Cells Specifically Inhibits T Cell Responses to Cognate Stimuli. *Cell Transplant*. 2012 Oct 8. [Epub ahead of print]
- 10) Onoe T, Tanaka Y, Ide K, et al. Attenuation of Portal Hypertension by Continuous Portal Infusion of PGE1 and Immunologic Impact in Adult-to-Adult Living-Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2013 Apr 17. [Epub ahead of print]
- 11) Ishiyama K, Ohdan H, Ohira M, et al. Difference in cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans. *Hepatology*. 2006 ; 43 : 362-372.
- 12) Ochi M, Ohdan H, Mitsuta H, et al. Liver NK cells expressing TRAIL are toxic against self hepatocytes in mice. *Hepatology*. 2004 ; 39 : 321-331.
- 13) Ohira M, Ohdan H, Ishiyama K, et al. Adoptive transfer of TRAIL-expressing natural killer cells prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Transplantation*. 2006 ; 82 : 1712-1719.
- 14) Ohira M, Nishida S, Tryphonopoulos P, et al. Clinical-scale isolation of interleukin-2-stimulated liver natural killer cells for treatment of liver transplantation with hepatocellular carcinoma. *Cell Transplant*. 2012 ; 21 : 1397-1406.
- 15) Tanaka Y, Ohdan H, Onoe T, et al. Multiparameter flow cytometric approach for simultaneous evaluation of proliferation and cytokine-secreting activity in T cells responding to allo-stimulation. *Immunol Invest*. 2004 ; 33 : 309-324.
- 16) Tanaka Y, Ohdan H, Onoe T, et al. Low incidence of acute rejection after living-donor liver transplantation : immunologic analyses by mixed lymphocyte reaction using a carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester labeling technique. *Transplantation*. 2005 ; 79 : 1262-1267.
- 17) Ohira M, Ishifuro M, Ide K, et al. Significant correlation between spleen volume and thrombocytopenia in liver transplant patients : a concept for predicting persistent thrombocytopenia. *Liver Transpl*. 2009 ; 15 : 208-215.
- 18) Ohira M, Ishiyama K, Tanaka T, et al. Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes shows anti-HCV activity after liver transplantation. *J Clin Invest*. 2009 ; 119 : 3226-3235.
- 19) Doskali M, Tanaka Y, Ohira M, et al. Possibility of adoptive immunotherapy with peripheral blood-derived CD3⁻ CD56⁺ and CD3⁺ CD56⁺ cells for inducing antihepatocellular carcinoma and antihepatitis C virus activity. *J Immunother*. 2011 ; 34 : 129-138.
- 20) Tashiro H, Ishiyama K, Ohira M. Impact of adjuvant immunotherapy using liver allograft-derived lymphocytes on bacteremia in living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2011 ; 92 : 575-580.

7

B 型肝炎, 肝硬変に対する肝移植

尾上 隆司^{*,*3} 高橋 祥一^{**}
茶山 一彰^{**} 大段 秀樹^{*}

Key words: B 型肝炎, 移植後再発予防, occult HBV, HB ワクチン, 免疫モニタリング

要旨

B 型肝炎関連肝疾患に対し, 肝移植はきわめて有効な治療法であるが, 術後肝炎再発が問題となる。現在は, 移植術前からの核酸アナログ製剤の投与, 術中 HBIG 投与, 術後併用投与が標準的予防法として確立し, B 型肝炎に対する肝移植成績は著明に向上している。この方法は肝移植後 *de novo* B 型肝炎発症予防にも有効だが, 標準化にはさらなる検討が必要である。

医療経済および安全性の面で, HB ワクチンを用いた能動免疫獲得は理想的であるが, 従来奏効率は低かった。しかし免疫モニタリングを利用した移植後の免疫状態適正化および HB ワクチン長期投与により, 効果的な能動免疫誘導および HBIG と核酸アナログ製剤からの離脱が可能である。

肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV) の再感染が問題となる。HBV 再感染に対しては, 1990 年代よりその予防が試みられ, 現在では抗 HB 免疫グロブリン (hepatitis B immunoglobulin ; HBIG) および核酸アナログ製剤の併用療法によりほぼ制御可能となり, これに伴い移植成績は次第に向上しつつある。しかし移植後, HBIG および核酸アナログ製剤の長期併用投与には種々の問題点も存在する。

本稿では B 型肝炎疾患に対する肝移植において, HBV 再感染予防の現状を中心に解説するとともに, 当施設での移植後能動免疫獲得の試みと成績について述べる。

はじめに

B 型肝炎による肝硬変, 肝臓癌あるいは劇症肝炎に対し, 肝移植はきわめて有効な治療法である。しかしこれら B 型肝炎関連肝疾患 (B 型肝炎疾患) に対する肝移植では, 移植肝への B 型

I. B 型肝炎患者に対する肝移植の適応と移植前抗ウイルス療法

この項のポイント

- B 型肝炎患者に対する肝移植では, 核酸アナログ製剤による移植前抗ウイルス療法が重要である。

B 型肝炎疾患では, 慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 劇症肝炎, いずれにおいても肝不全が不可逆的になった場合, 肝移植の適応となる。肝硬変の重症度指標には, Child-Pugh スコアが広く用いられている。Child-Pugh スコアが, 8 点

* 広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門
消化器・移植外科学 ** 同 消化器・代謝内科学
(〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

*3 国立病院機構呉医療センター/中国がんセンター臨床研究部