



Title	腎移植患者における慢性活動性抗体関連型拒絶反応早期診断法の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岩原, 直也
Description	配架番号 : 2680
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14936号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85759
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	IWAHARA_Naoya_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 岩原 直也

審査担当者	主査	准教授	北 村 秀 光
	副査	准教授	山 田 雅 文
	副査	教 授	清 野 研一郎

学 位 論 文 題 名

腎移植患者における慢性活動性抗体関連型拒絶反応早期診断法の開発
(Development of immune response monitoring system to predict chronic active antibody mediated rejection in kidney transplant recipients)

本申請者は、腎移植における長期成績の改善には、ドナー特異的抗体(Donor specific antibody: DSA)により引き起こされる慢性活動性抗体関連型拒絶反応(Chronic active antibody mediated rejection: CAAMR)を制御する必要があると考え、DSA 陽性の腎移植患者に対し、混合リンパ球反応(Mixed lymphocyte reaction: MLR)試験による直接認識経路を介した T 細胞反応性を詳細に検討した。本研究で、DSA 陽性の腎移植患者では、ドナーに対する CD4 陽性 T 細胞、Th1、Th17 の反応が亢進していることを確認した。また、将来的に CAAMR に進行する可能性がある、DSA 陽性かつ組織学的に拒絶所見を認めない腎移植患者において、ドナーに対する Th1 の反応が亢進していることを明らかにし、その臨床的意義を示した。

審査にあたり、まず副査の山田雅文准教授から腎移植患者の原疾患の種類について質問があり、申請者は糖尿病性腎症、先天性尿路異常、IgA 腎症など様々な疾患があると回答した。DSA の測定方法、DSA 陽性の定義について質問があり、DSA は LABScreen 抗 HLA シングル抗原同定検査により抗 HLA 抗体を測定し、ドナー特異的なものを DSA と定義したと回答した。さらに、DSA の力価によって CAAMR の有無に違いがあるか質問があり、DSA の抗体価は mean fluorescence intensity(MFI)で表すが、MFI 値で CAAMR の発症を予想することは現段階で困難であると回答した。また本実験で MLR 試験のレスポンダーを T 細胞のみにしたことと臨床経過と相関した理由について質問があり、T 細胞の数を一定にすることができたこと、そして今回は他の細胞の影響を排除することができたと考えられると回答した。拒絶所見のなかった DSA 陽性患者の中に CAAMR に進行した症例の有無についての質問があり、現段階では確認されていないが、今後も DSA 陽性患者の経過を追っていく必要があると回答した。

続いて副査の清野研一郎教授より、本研究における DSA 陽性の定義についての指摘があり、申請者は DSA 陽性の定義を説明するとともに、学位論文に記載すると回答した。また MLR 試験では、抗体である DSA が存在しない環境下でレシピエントの T 細胞の反応を評価するが、本研究において DSA 陽性患者では CD4 陽性 T 細胞の反応が亢進している理由に関する質問があり、ドナーからの移植腎に感作された結果、CD4 陽性 T 細胞が活性化したと考えると回答した。また、レスポンダーに末梢血単核細胞(Peripheral blood mononuclear cells: PBMC)をレスポンダーに使用した場合、有意な差は得られなかったが、実験の条件についての質問があり、今回の研究では PBMC の相対比などの調節は実施していないと回答した。また、レスポンダーに PBMC を使用した方法による間接認識経路の評価に関する質問があり、本研究において培養期間は 5 日間であることから、本結果は直接認識経路を介した評価となる可能性が高いと回答した。

最後に主査の北村秀光准教授から、本研究の新規性についての質問があり、申請者は移

植後長期および DSA 陽性患者に対し直接認識経路を介した T 細胞の反応を評価したことが新規であると回答した。また、ドナーとサードパーティのヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen: HLA) ミスマッチに関する質問があり、サードパティーの方が多く、サードパティーと比ベドナーに対する反応が弱かったことから、ドナー特異的な反応の抑制の関連を示すには、ミスマッチ数の関与についても検討が必要と考えられる回答した。2 型ヘルパー T 細胞の解析に関する質問があり、今回は、IL-4 を指標とし、IL-5、IL-13 の産生は確認していないと回答した。また、抗 CD3 抗体および抗 CD28 抗体刺激による T 細胞の活性化と、ドナーに対する T 細胞の活性化についての質問があり、移植後安定した経過の患者では抗 CD3 抗体および抗 CD28 抗体による刺激によりレシピエントの T 細胞は強く活性化したのに対し、ドナーに対しては T 細胞の活性化は弱いことを確認したと回答した。また、T 細胞のサイトカイン産生プロファイルに関する質問があり、今回は IFN- γ 、IL-17 を単独で解析し、複数のサイトカインを産生している細胞かどうかは確認していないと回答した。さらに、DSA の抗体解析に関する質問があり、本研究では IgG サブクラスの解析は実施していないと回答した。最後に、CAAMR の早期診断法が確立した場合の治療戦略についての質問があり、申請者は臨床検査値では異常を示さないサブクリニカルな抗体関連型拒絶反応では、リツキシマブや血漿交換などの治療効果が報告されている為、本研究により、今後、早期治療介入により CAAMR を予防または進行を遅らせることができる可能性があるという回答した。

この論文は、CAAMR を引き起こす DSA が陽性である患者で、ドナーに対する直接認識経路を介した T 細胞の反応性が亢進していることを初めて明らかにした点において高く評価され、本研究結果は、今後、CAAMR の早期診断法の開発に寄与することが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。