

広仁会賞 第28回 大平 真裕

題 名 : Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice
(ヒトおよびヒト化マウスにおけるアロ肝臓由来リンパ球移入による肝臓移植後抗 HCV 効果の誘導)

要旨 :

C 型肝炎 (HCV) 患者への肝臓移植後は、ほぼ全ての症例でウイルス量が術前値より増加してしまう。肝臓移植後に拒絶反応を抑える目的で使用する免疫抑制剤が、C 型肝炎ウイルスの複製を助長するためと考えられている。我々は、移植ドナー肝臓の灌流液中に Natural Killer 細胞や Natural Killer T 細胞が豊富に存在すること、またそれらが免疫抑制下においても抗 HCV を持つことを解明した。ドナー肝臓より得られたリンパ球をインターロイキン 2 (IL-2) および抗 CD3 抗体 (OKT3) を混ぜ培養して、肝臓移植後 3 日目にレシピエントへ経静脈的に投与する細胞療法を 2006 年 1 月より開始した。リンパ球移入療法を施行した 14 例全てに Graft versus host disease 等の重篤な有害事象を認めず、安全性が確認された。また、リンパ球移入療法を施行した HCV 陽性レシピエントは、移入療法を施行しなかったレシピエントと比較して術後 1 ヶ月の血清 HCV-RNA 値が有意に低値を示した。この興味深い現象のメカニズムを解明するために、ヒト肝細胞を持つキメラマウスを用いて実験を行った。ヒト肝細胞キメラマウスに HCV 感染ヒト血清を投与すると HCV 持続感染状態が得られる。しかし、HCV 感染ヒト血清投与後に IL-2/OKT3 処理した肝由来リンパ球を移入すると HCV 感染から免れることが判明した。さらに、HCV レプリコン細胞を用いた実験系において、これらの抗 HCV 効果が IL-2/OKT3 処理した肝由来リンパ球から産生されるインターフェロンガンマ (IFN- γ) に依存していることを確認した。臨床例において、リンパ球移入療法を行ったレシピエント末梢血の抗腫瘍活性及び IFN- γ 産生能が有意に増加していた。IL-2/OKT3 処理した肝由来リンパ球移入療法は、肝臓移植後の HCV ウイルス複製を抑制する新たな治療法となる可能性がある。