




審査結果の要旨

報告番号	乙 第	号	氏名	平川 雄介
審査担当者		主 査	島 村 拓 司	
		副主査	矢野 博之	
		副主査	溝口 充志	
主論文題目： Immunological consequences following splenectomy in patients with liver cirrhosis (肝硬変患者における脾摘後の免疫学的影響)				

審査結果の要旨（意見）

近年、様々な癌腫において免疫チェックポイント阻害剤による治療が導入され、腫瘍免疫が改めて注目されている。肝細胞癌においてもやがて免疫チェックポイント阻害剤が臨床応用される時代が来ることが予想される。本研究は、肝細胞癌の背景因子である肝硬変症において、末梢血リンパ球などを詳細に解析することで、脾臓の摘出により細胞性免疫が向上することを示した興味ある研究であり、十分に学位に値すると考えられる。本研究をさらに発展させることで、肝硬変症に合併する肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効な使用法の発見につながることを期待される。

論文要旨

一般に肝硬変患者の免疫状態は、合併する脾機能亢進症のために障害されている。脾臓は最大のリンパ系臓器である為、肝硬変患者にとって脾摘に起因する有害事象は懸念対象となる。しかし脾摘の免疫学的影響はまだ完全には解明されていない。本研究では脾摘後の免疫状態を総合的に検討した。肝硬変および脾機能亢進症の患者 11 人に脾摘を施行し、脾摘の前後 1, 3 及び 6 ヶ月目に末梢血中の免疫状態を調べ比較した。脾摘後 3 ヶ月と 6 ヶ月で末梢血中のリンパ球は急増し、それに伴い好中球/リンパ球比は有意に低下した。CD4⁺T 細胞の比率は脾摘後に減少したが、CD8⁺T 細胞の比率は増加した。注目すべきことに CD4⁺ 及び CD8⁺T 細胞のナイーブ及びセントラルメモリー細胞の比率は減少したが、エフェクターメモリー細胞の比率は上昇傾向にあった。更に γ δ T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞、及びナチュラルキラー細胞などの他の免疫細胞の頻度は一過性に増加したが、制御性 T 細胞および骨髄由来抑制性細胞等の抑制性細胞は有意に減少した。ウイルス関連抗原及び腫瘍関連抗原に対する T 細胞応答は、脾摘後にそれぞれ 5 人中 8 人及び 5 人中 2 人の患者で増加した。我々の知る限りでは、これは肝硬変患者の脾摘後の末梢血における免疫学的表現型の劇的な変化を正確に調べた最初の研究である。本研究結果により、肝硬変患者に対する脾摘は恐らく、免疫抑制性の細胞を減少させ、エフェクター細胞の数と機能を増強させる事により、障害された免疫状態を改善する事が示唆された。