

# 第35回 肝疾患研究部勉強会

2018年11月15日(木) 18時00分～

肝炎・免疫研究センター 1F 研修室A/B/C

## 肝内在免疫細胞の特殊性と 外科的治療との関連



### 大段 秀樹先生

広島大学 大学院  
医歯薬保健学研究科  
消化器・移植外科学 教授

肝臓は腸管由来の微生物、エンドトキシン、腫瘍細胞など外来抗原を含有した門脈血が流入する。最前線の免疫学的防御器官である肝臓に局在する免疫担当細胞の特殊性とそれを制御する外科治療戦略に関する研究をご紹介します。

肝内在NK細胞は抗腫瘍分子(TRAIL)を発現し、中・低分化HCCはTRAIL受容体(DR4, DR5)を高発現するため(Hepatology 2006, JCI 2009)、TRAIL遺伝子多型がHCC治療切除後の再発危険因子となる(JHBPS 2018)。NK細胞が自己のHLAを認識するKIRを表出すると共に活性が強化される機構を"license"と呼ぶ。KIR-HLA遺伝子多型は、HCC術後再発に有意に影響する(Cancer Immunol Res 2014, Oncoimmunology 2015)。門脈系へ逸脱した腫瘍細胞は肝内NK細胞の標的となり、KIR-HLA多型に起因する脆弱なlicense機構を備える個体では再発リスクを負う。一方、肝類洞内皮細胞は門脈血中の異常細胞を貪食し、PD-1/PD-L1経路を介して抗原特異的にT細胞応答を抑制するため、門脈系に逸脱したHCCによってT細胞応答は抑制され、細胞傷害性T細胞応答は期待し難い(J Immunol 2006)。以上より、HCCの肝内再発予防には、NK細胞機能を賦活する術後補助免疫療法が奏功する可能性がある。

### 【主要論文】

Fc-Gamma Receptor Polymorphisms Predispose Patients to Infectious Complications After Liver Transplantation. Shimizu S and Ohdan H, et al. *Am J Transplant*. 2016 Feb;16(2):625-33

Quantitative effect of natural killer-cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy. Tanimine N and Ohdan H, et al. *Cancer Immunol Res*. 2014 Dec;2(12):1142-7

Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. Ohira M and Ohdan H, et al. *J Clin Invest*. 2009 Nov;119(11):3226-35

連絡先：肝炎・免疫研究センター 肝疾患研究部 047-375-4742(内線1407)  
由雄祥代 Sachiyo Yoshio sachiyo@hospk.ncgm.go.jp