

Title	ラット同種心移植における免疫学的enhancementの研究
Author(s)	門田,守人
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32520
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、〈a href="https://www.library.osaka- u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

[31]

氏名·(本籍) 門 節 等 人

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 第 4746 号

学位授与の日付 昭和54年10月27日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

学位論文題目 ラット同種心移植における免疫学的enhancement の研究

論文審査委員 教授神前 五郎

(副査) 教授 天野 恒久 教授 川島 康生

論文内容の要旨

[目 的]

免疫学的 enhancement は,donor 抗原に特異的で他の一般的な免疫能に影響を及ぼさない免疫抑制 法であって,臓器移植への応用が期待されている。本研究は,組織適合抗原不適合ラットを用いた同 種心移植において免疫学的 enhancement を成功させ,その導入と維持に関与する因子を検討したもの である。

〔方法ならびに成績〕

(1): 免疫学的 enhancement の導入について

Donorとして Sprague-Dawley(SD) ラット,recipientとして Wistar ラットのそれぞれオスを用い,心移植は腹腔内に異所性に行なった。免疫学的 enhancement の導入を目的として,移植に先だって SD ラット脾細胞 5×10^7 個を Wistar ラットの静脈内に投与し,以後 3 日, 7 日,14日,21日,35日に移植手術を行い,移植心の生着を観察した。

未処置ラットおよび 3 日, 21日, 35日目移植群の median survival time (MST) はそれぞれ18.6 日, 17.1日, 28.0日, 19.6日で有意の差はなかったが, 7 日, 14日目移植群では約70%の移植心が 200日以上にわたって長期に生着した。なお、前処置ラットで hyperacute rejection を呈したものは 1 例もなかった。

(2): 免疫学的 enhancement 導入時の recipient のdonor 抗原に対する免疫応答について

移植実験と同様に前処置した Wistar ラットから経時的に血清, リンパ節細胞, 脾細胞を採取し, そのリンパ節細胞を用いて mixed lymphocyte culture(MLC)を, 脾細胞を用いて cell-mediated

cytotoxicity(CMC)を検査し、donor系細胞に対する細胞性免疫能を検討した。また、血清については donor系リンパ球に対する complement dependent cytotoxicity(C'DC)と、その細胞性免疫反応に与える影響を検討した。なお、C'DCでは補体としてモルモット血清を用い、細胞の生死の判定は0.2% trypan blueの生体染色で行なった。MLCはmitomycin C で処理した donor系リンパ節細胞を stimulating cellとし、これと recipientのリンパ節細胞とを 5 日間混合培養して、3H-thymidineのとりこみの変化をみた。CMCは3H-uridineで標識した donor系骨髄細胞と recipientの脾細胞を18時間混合培養し、残存細胞の比放射活性から%CMCを算出した。

Wistar ラットの静脈内に SDラットの脾細胞を投与すると、5 日目より C' DC が陽性となり、10 日前後で抗体価は最高値を示したが、以後漸次低下し、21 日目には検出不能となった。なお、この抗体は2-mercaptoethanol に感受性があり、IgM と考えられた。一方、同様に処置されたラット・リンパ節細胞の donor 抗原に対する反応性 (MLC) は正常ラットのそれと変らなかったが、脾細胞の CMC は陰性であって、donor 抗原に対して感作されていなかった。そこで SD ラット・リンパ系細胞で Wistar ラットを過免疫して CMC が陽性の脾細胞を作り、この CMC に与える血清の影響をみた。前処置後 5 日、7 日、14 日目のラットより採取した血清は、過免疫脾細胞の CMC を著明に抑制したが、この CMC 抑制効果は血清を SD ラットのリンパ系細胞で吸収することにより完全に消失した。しかし赤血球の吸収では何ら変化しなかったので、前処置ラット血清中の CMC 抑制物質は抗 LD(Ia) 抗体であると推定された。

(3):移植心長期生着ラットの donor 抗原に対する免疫応答について

移植心が180日以上生着しているラットを選び,そのリンパ節細胞を用いてMLCを,脾細胞を用いてCMCを,血清については C' DCと CMC に対する抑制効果とを検討した。ここでもリンパ節細胞の donor 抗原に対する反応性(MLC)は正常ラット・リンパ球と変らなかったが,脾細胞の CMC は依然として陰性であった。一方,血清の C' DC は移植時と異なり,陰性あるいは 1:1 程度の陽性にすぎなかった。また,この血清は過免疫脾細胞のもつ CMC を抑制せず,逆に CMC の増強がみられた。この現象は effector cellとして正常脾細胞を用いても認められたので,lymphocyte dependent antibody (LDA) が出現しているものと考えられた。移植心長期生着中のラットに donor 系ラットより皮膚移植をしたが,その MST は 11.6日で対照群の6.6日に比べて生着の延長が認められた。また移植皮膚が拒絶されたあとも,移植心は生着を続け,臓器による拒絶反応の相違が示唆された。

〔総 括〕

- (1) SD ラットから Wistar ラットへの心移植において、移植の 1-2 週間前に SD ラット脾細胞を静脈内投与することにより、移植心の長期生着 (200日以上) に成功した。
- (2) Donor 系脾細胞投与後 1-2 週目の recipientの血清は CMC 反応を強く抑制し、移植実験の成績 とよく一致しており、この CMC 抑制因子が免疫学的 enhancement の導入に有効に作用するものと 考えられた。
- (3) 血清中のCMC抑制因子はdonor系リンパ球で吸収されるが,赤血球では吸収されず,したがっ

て抗LD抗体と考えられた。

- (4) 移植心長期生着中ラットのリンパ節細胞は、正常ラットと同等のMLCの反応性を保ち、またdonor系ラットの皮膚移植片を時期は遅延するが拒絶した。
- (5) 移植皮膚の拒絶により、血清C'DC抗体は再び上昇し、脾細胞のCMCも陽性化したが、移植心はそのまま生着し続けた。
- (6) これらの結果を総合すると、免疫学的 enhancement の導入には抗LD抗体による efferent block が、また移植心の生着維持には central および efferent blockの両者が関与するものと推定される。

論文の審査結果の要旨

本論文は、臨床の臓器移植において早急に解決が望まれている、donor抗原に特異的な免疫抑制法の確立を目論んだものである。

主要組織適合抗原の異なる二種類のラットを用いて donor 系脾細胞で recipient を前感作し、以後 $1\sim 2$ 週目に移植することにより移植心の永久生着に成功した。この現象は前感作により recipient に産生された抗 Ia抗体で誘導された免疫学的 enhancement であることを明らかにした。

この研究は今後の臓器移植の特異的免疫抑制法の開発に大きく貢献するものである。