OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【31】

氏名・(本籍)	門田守人
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	(主査) 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，^{3}H-thymidineのとりこみの変化をみた。CMCは^{3}H-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1～2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。