



Title	異種抗donor抗血清の投与によるラット同種移植の免疫学的enhancementに関する研究
Author(s)	堀川, 真一
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33157
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	堀川真一
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5496 号
学位授与の日付	昭和 56 年 12 月 25 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	異種抗donor 抗血清の投与によるラット同種移植の免疫学的 enhancement に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 神前 五郎 (副査) 教授 岸本 忠三 教授 濱岡 利之

論文内容の要旨

〔目的〕

同種移植実験において, donor 抗原に特異的な免疫抑制を誘導し移植臓器の生着延長(免疫学的 enhancement)をはかる試みは多いが, 異種抗血清を投与し passive enhancementを誘導する研究についてはほとんど報告がない。本研究は, donor系ラットに特異的なウサギ抗血清を作製し, この異種抗血清の投与によるラット同種移植の passive enhancementについて検討したものである。

〔方法ならびに成績〕

(1) donor系ラットに特異的なウサギ抗血清の作製

Sprague-Dawley(以下 SpD と略す)ラットのリンパ節細胞・脾細胞・胸腺細胞を混合したリンパ系細胞 1×10^9 個をウサギの耳介静脈内に投与してえた抗血清を, Wistar ラットの赤血球とリンパ系細胞を用いて in vitro で吸収するか, または Wistar ラットの腹腔内に投与して in vivo で吸収すると, 他系(Wistar および ACI)ラットのリンパ節細胞とは全く反応しないが, SpD ラットのリンパ節細胞に対し 16~32 倍の細胞障害抗体価をもつウサギ抗 SpD 特異抗血清がえられた。また, この抗血清による細胞障害性は, SpD ラットのリンパ節細胞と脾細胞を標的細胞とした場合に顕著であって, 同じ SpD ラット細胞でも胸腺細胞と骨髄細胞を標的細胞とした場合には明らかな反応が認められなかった。ラットの主要組織適合抗原として RT1 抗原と Ia 抗原の 2 種類のものが知られているが, SpD ラットのリンパ節細胞に対し 32 倍の抗体価をもつウサギ抗 SpD 特異抗血清を, Ia 抗原を欠く SpD ラットの赤血球で吸収しても, 吸収抗血清にはなお 16 倍の抗体価が残存したのに対して, SpD ラットのリンパ系細胞で吸収すると細胞障害性はほぼ完全に消失した。したがって, ウサギ抗

SpD特異抗血清に含まれる主たる抗体はSpDラットのIa抗原に対するものであると推論された。

この特異抗体をカラムクロマトグラフィーで精製すると、抗体活性はすべてIgG分画に存在した。

(2) WistarラットのSpDラットに対する同種抗体の産生に及ぼすウサギ抗SpD特異抗血清の作用

SpDラットの脾細胞 5×10^7 個をWistarラットに静注免疫するさい、ウサギ抗SpD特異抗血清を同時に投与した実験群では細胞障害性同種抗体の産生は完全に抑制された。このウサギ抗SpD特異抗血清による同種抗体産生の抑制作用は、ACIラットの脾細胞でWistarラットを免疫した群ではまったく認められず、SpDラットを免疫原とした場合に特異的である。

(3) SpDラットからWistarラットへの同種皮膚移植および同種心移植におけるウサギ抗SpD特異抗血清投与の効果

SpDラットからWistarラットへの同種皮膚移植において、ウサギ抗SpD特異抗血清を投与した実験群では、正常ウサギ血清を投与した対照群と比べ、移植皮膚片の生着がやや延長する傾向がみられたが、両群の間に有意差はなかった。また、同ラット間の心移植において、ウサギ抗SpD特異抗血清を投与した実験群における移植心の median survival time (MST) は32.5日、正常ウサギ血清を投与した対照群における移植心のMSTは18.0日であって、移植心の生着は実験群で有意に延長した($p < 0.05$)。100日以上の長期生着例も15例中2例にえられている。なお、hyperacute rejectionは1例もみられなかった。

(4) Mixed Lymphocyte Culture (MLC) およびCell-Mediated Cytotoxicity (CMC) に及ぼすウサギ抗SpD特異抗血清の作用

SpDラットのリンパ節細胞を刺激細胞、Wistarラットのリンパ節細胞を反応細胞としたMLCにおいて、刺激細胞を5～320倍に希釈したウサギ抗SpD特異抗血清で前処置すると、stimulation indexは著明に低下した。一方、SpDラットのリンパ節細胞を標的細胞、SpDラットのリンパ系細胞で過免疫したWistarラットの脾細胞をeffector細胞としたCMCにおいて、標的細胞を同じように希釈したウサギ抗SpD特異抗血清で前処置すると、% cytotoxicityは未処置の場合と比べ、むしろ増強した。したがって、ウサギ抗SpD特異抗血清が示す免疫抑制作用は、SpDラットの抗原に対する認識過程における阻害(afferent block)によるものと考えられた。

[総括]

SpDラットのリンパ系細胞で免疫してえたウサギ抗血清をWistarラット由来の抗原で吸収し、SpDラットに対する異種特異抗血清を作製した。この異種特異抗血清の投与により、WistarラットのSpDラット細胞に対する細胞障害性同種抗体の産生は特異的に抑制され、またSpDラットからWistarラットへの同種心移植で移植心の生着は有意に延長した。この免疫抑制作用の機序としては afferent blockが考えられた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、 donor系ラットの同種抗原に特異的な異種抗血清を作製し、その免疫抑制作用について検討したものである。この異種抗血清を抗donor抗血清として recipientに投与することにより、同種抗体の産生は特異的に抑制され、また同種移植心の生着が延長し、この現象は免疫学的enhancementによるものと考えられた。この研究を更に発展させることによって将来、この手法を副作用の少ない免疫抑制法として臨床的にも利用しうるものと考えられ、価値ある研究である。