

Title	腎移植における免疫学的研究 第3報 Cyclosporin Aの免疫抑制作用に関する基礎的検討 第4報 Cyclosporin Aの作用形式に関する検討
Author(s)	松浦, 健
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34750
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 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	まつ 松	うら 浦	たけし 健
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	6 6 7 8	号
学位授与の日付	昭和 59 年 12 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	腎移植における免疫学的研究		
	第 3 報 Cyclosporin A の免疫抑制作用に関する基礎的検討		
	第 4 報 Cyclosporin A の作用形式に関する検討		
論文審査委員	(主査) 教授 園田 孝夫		
	(副査) 教授 岸本 進	教授 濱岡 利之	

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

新しい免疫抑制剤であるcyclosporin A (CsA) は、強力な免疫抑制作用と、副作用として骨髄抑制がほとんどみられないことから、臓器移植臨床で良好な成績が得られ、将来は免疫抑制剤の主流を占めるものと期待されている。他方、免疫抑制作用に関する基礎的研究により、作用点作用形式がしだいに明らかになってきているが、未だ不明な点も多い。そこで、今回CsAの作用形式を明らかにすべく、基礎的検討を行った。

(方法ならびに成績)

健康成人末梢血リンパ球を用いて、マイトーゲン (PHA, ConA, PPD, PWM) およびinterleukin 2 (IL2) 刺激、一次、二次MLC (mixed lymphocyte culture)を行ない、³H-thymidine 取り込みを測定すると、CsAによりリンパ球幼若化反応は濃度依存性に抑制された。また、MLCへの経日的CsA添加除去実験で、培養開始48時間以降にCsAを添加しても抑制率は低く、24時間以降にCsAを除去しても比較的高い抑制率を示した。これは、抗原刺激初期におけるCsAの重要性を示すとともに、時間が経過してCsAを添加しても有効な作用は期待できないものと考えられた。

CML (cell mediated lymphocytotoxicity) もCsAで抑制され、CTL (cytotoxic T cell) の誘導を抑制することが示された。また、CMLのエフェクター相にCsAを添加しても反応は抑制されず、CTLが誘導されるとCsAは無効であった。さらに、CsA存在下に行ったMLCから採取したリンパ球を、CMLのエフェクター相に添加すると、反応は抑制され、何らかの免疫抑制細胞が誘導されている可能性が示唆された。

ラットを用いた抗ヒト赤血球抗体産生実験で、CsAは抗体産生を有意に抑制した。CsAの投与は、初回免疫時のみに行ったにもかかわらず、3週間目の再免疫後も抗体産生は抑制された。再免疫時にCsAの血中残存が認められたが、短時間で測定限度以下になったことは、CsAの抗原刺激初期での重要性あるいは免疫抑制細胞の誘導を示唆する結果と思われた。

免疫抑制性T細胞の1つのサブセットと考えられている自己赤血球とのロゼット形成細胞は、MLCを行うとCsA存在の有無にかかわらず増加し、CsAはこの抑制性T細胞の誘導を抑制しないものと考えられた。

さらに、CsA存在下のMLCで、マクロファージと思われる細胞が増加し、これがMLCを抑制したことは、サプレッサー・マクロファージの概念を考えると、CsAの免疫抑制作用機序の1つとして興味ある結果と思われる。

CsA存在あるいは非存在下にMLCを行い、培養開始36時間後に培養液上清を採取し、上清中のIL2活性を測定した。上清中のIL2活性は、CsAが高濃度になる程低く、CsAはIL2産生を抑制するものと考えられた。

CsAを含むMLCに、培養開始時からIL2を加えても、MLCは部分的にしか反応を回復できなかった。さらに、Con A刺激でT細胞にIL2受容体が増加することから、Con AあるいはCsAでリンパ球を前処理後にIL2で刺激すると、Con Aで処理したリンパ球はIL2によく反応したが、Con AとCsAで前処理すると、IL2に対する反応は抑制された。以上より、CsAはCTL前駆細胞のIL2に対する反応性も低下させるものと考えられた。

(総括)

CsAは、マイトゲン刺激、MLCによるリンパ球幼若化反応および抗体産生を抑制した。この免疫抑制作用発現のためには、抗原刺激後初期の作用が重要で、一たんCTLが誘導されると、CsAは無効であった。また、CsAは自己赤血球とロゼットを形成する免疫抑制性T細胞の誘導を抑制せず、MLC抑制作用を有するマクロファージと思われる細胞は増加し、CsAの免疫抑制機序の1つと考えられた。

さらに、CsAは抗原刺激初期において、IL2産生抑制およびCTL前駆細胞のIL2反応性抑制により、免疫抑制作用を示すものと考えられた。

今回の成績から、CsAの臨床使用に際し、腎移植手術時または術後早期に有効血中濃度に達していることが必要と考えられた。さらに、CsAはCTLが一たん増殖を開始すると、これを抑制できないため、azathioprineからCsAへの免疫抑制の変更は、十分な免疫抑制作用を期待できない可能性があると考えられた。

論文の審査結果の要旨

Cyclosporin A (CsA)の作用を諸種のマイトゲン刺激および一次、二次MLCにより検討した結果、免疫抑制作用発現には抗原刺激初期にCsAの存在していることの重要性を明らかにした。すなわち、IL2産生抑制およびcytotoxic T cell 前駆細胞のIL2反応性抑制により免疫抑制作用を示すが、ひとたび

cytotoxic T cell が誘導されるとCsAは無効である。またCsAはsuppressor T cell の誘導は抑制せず、MLC抑制作用を示すマクロファージ様細胞の増加することを証明した。

以上はCsAの臨床応用に重要な意味を持つと考えられ、高く評価しうる。