The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	マウス皮膚移植拒絶反応のエフェクター機構
Author(s)	市川, 長
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36723
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

【2】

氏名・(本籍)	市川　長（いちかわ　たける）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　8237　号
学位授与の日付	昭和63年5月23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	**マウス皮膚移植拒絶反応のエフェクター機構**
論文審査委員	(主査) 教授　森　武貞 (副査) 教授　濱岡　利之　　教授　園田　孝夫

論文内容の要旨

〔目　的〕

臓器移植の領域において，最も重要な課題の一つは拒絶反応の制御である。拒絶反応を抑制するために古くから抗リンパ球血清が用いられてきた。また，最近ではTリンパ球を特異的に抑制するために，抗Tリンパ球モノクロナール抗体も臨床応用されている。しかしながら，Tリンパ球サブセットに対するモノクロナール抗体（mAb）の免疫抑制効果については未だ十分に検討されているとは言えない。本研究は，Lyt－2およびL3T4に対するモノクロナール抗体の生体内投与によって，クラスIあるいはクラスII抗原の異なるマウス皮膚移植片の生着延長効果を調べ，マウス皮膚移植の拒絶における$Lyt-2^{+}$細胞，$L3T4^{+}$細胞の役割を検討したものである。

〔方法ならびに成績〕

1）抗体投与による末梢リンパ節のT細胞サブセットの変化

Anti－Lyt－2.2mAb（mouse IgG2a），anti－L3T4mAb（rat IgG2b）を産生するハイブリドーマはそれぞれSloan－Kettering癌センター，Chicago大学より供与を受けた。各mAbはハイブリマードを担っているBALB／cマウスの腹水（抗体価は共に1：10,000－20,000）を，MEMで8倍に希釈し，1回に0.2mℓを眼球後静脈叢より静脈内投与した。C57BL／6マウスにanti－Lyt－2.2mAbをday 0，4に投与し，経時的に犠死せしめ，末梢リンパ節におけるTリンパ球サブセットを補体依存性細胞障害性試験で調べると，$Lyt-2^{+}$細胞は約50日間減少していた。Anti－L3T4mAbをday 0，4，14に投与すると，$L3T4^{+}$細胞は約30日間減少していた。

2）クラスI抗原の異なる皮膚移植拒絶反応における抗体の抑制効果

移植皮膚片（径８－12㎜）は背部全層皮膚を使用し，移植床を宿主右胸背部に作製し，移植皮膚片を縫合し，ガーゼ，伸縮性絆創膏で保護した。これらは７日目に除去し，毎日移植片を観察し，完全壊死をもって拒絶反応終了とした。C57BL／6，B6．C－H－2^{bm1}，B10.A，B10.BR，B10.A（2R），B10.AQR，B10.AKMのマウス系統を用いてクラスⅠ抗原のみ異なる組合せ15種類について抗体の効果を検討した。

(1) Anti－L３T４mAbをday ０，４，14に投与しても，皮膚移植片の生着延長を認める組合せはなかった。Anti－Lyt－2.2mAbをday ０，４に投与すると，生着延長効果のあるもの（８種類）とないもの（７種類）があった。効果のない組合せで，anti－Lyt－2.2mAbをday ０，４，７に投与しても結果は同じであった。また，効果のある組合せでanti－Lyt－2.2mAbを２週間おきに追加投与しても生着延長効果はday ０，４だけに投与した場合と変わらなかった。

(2) Anti－Lyt－2.2mAbで効果のない組合せでは，両抗体の併用投与により生着延長が得られた。

(3) Anti－Lyt－2.2mAbで効果のある組み合せでも，両抗体を併用投与することにより著明な生着延長が得られた。

(4) 皮膚移植後の血清H－２抗体価をprotein A assayで調べると，anti－Lyt－2.2mAbにより生着延長効果のあった８種類の組合せ中，６種類で対照群，抗体投与群ともH－２抗体の産生はほとんどみられなかった。Anti－Lyt－2.2 mAbにより生着延長効果のみられない組合せでは７種類中６種類でH－２抗体が産生された。Anti－L３T４mAbを投与するとこれらの組み合せではH－２抗体の産出が抑制された。

３）クラスⅡ抗原の異なる皮膚移植拒絶反応における抗体の抑制効果

クラスⅡ抗原の異なる組合せ（B６.C－H－2^{bm12}→B６）では，anti－Lyt－2.2mAbでは効果はなく，anti－L３T４mAbにより生着延長効果が得られた。しかし，anti－L３T４mAbを頻回投与（day ０，４，14，21，28）しても同じように拒絶された。両抗体を併用投与するとさらに生着延長した。

〔総　　括〕

以上の結果から，クラスⅠ，クラスⅡ抗原の異なる皮膚移植の拒絶に主として関与しているT細胞サブセットは，それぞれLyt－2^{+}細胞，L３T4^{+}細胞と考えられた。しかし，Lyt－2^{+}細胞，L３T4^{+}細胞をモノクロナール抗体によりin vivoで抑制すると，クラスⅠ抗原に対してもL３T4^{+}細胞が，またクラスⅡ抗原に対してもLyt－2^{+}細胞が拒絶反応を引き起こすことが明かとなった。

論文の審査結果の要旨

本研究は，Tリンパ球細胞表面の機能分子であるLyt－２およびL３T４抗原に対するモノクロナール抗体を生体内投与することによって，クラスⅠあるいはクラスⅡ抗原の異なるマウス皮膚移植片の生着延長効果を調べ，拒絶反応に関与するT細胞サブセットについて検討したものである。その結果，クラスⅠ，クラスⅡ抗原の異なる皮膚移植の拒絶反応には，それぞれLyt－2^{+}細胞，L３T4^{+}細胞が主

として関与しているが，Lyt－2^{+}細胞，L3T4^{+}細胞をモノクロナール抗体によりin vivoで抑制すると，クラスI抗原に対してもL3T4^{+}細胞が，またクラスII抗原に対してもLyt－2^{+}細胞が拒絶反応を引き起こすことなどが示された。

これらの知見は，拒絶反応のメカニズムを解明する上で重要なものであり，学位に値する。