



Title	Immunological unresponsiveness to hepatic allografts in rats : Immunological reactivities of the recipient to donor antigens
Author(s)	蓮池, 康德
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36802
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

氏名・(本籍)	はす 蓮	いけ 池	やす 康	のり 徳
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 7 9 1	号	
学位授与の日付	平成元年 7 月 5 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	Immunological unresponsiveness to hepatic allografts in rats —Immunological reactivities of the recipient to donor antigens— (肝移植寛容ラットの免疫応答)			
論文審査委員	(主査)			
	教授 森 武貞			
	(副査)			
	教授 濱岡 利之 教授 岸本 進			

論文内容の要旨

(目 的)

正常動物に主要組織適合抗原 (MHC) の異なる臓器を移植すると、通常その臓器は急性拒絶される。しかし、ラット同所性肝移植では、免疫抑制剤を使用しないにも拘わらず、同種移植肝が長期生着することがある。これらの系においては、肝以外の臓器は拒絶されることから、この現象は、肝に特異的なものであると思われる。そこで、この同種移植肝長期生着の現象を解析することは肝移植の免疫抑制を研究する上で重要な課題と考えられる。本研究は、免疫抑制剤を用いることなく免疫学的寛容状態が得られたラット肝移植の系において、レシピエントのドナー抗原に対する免疫応答を経時的に検索し、いかにして肝移植ラットがドナー肝を受け入れて行くかを検討したものである。

(方 法)

肝移植は Wistar (RT1^{bv1}) 系ラットをレシピエントに、ACI (RT1^a) 系ラットをドナーとして同所性に行った。吻合は肝上部下大動脈を二点支持による連続縫合で、肝下部下大静脈並びに門脈を cuff 縫合で、また胆管は tube を用いた端端吻合で行った。また、異所性に皮膚と心臓を移植した。肝移植後血清を経時的に採取し、total bilirubin (T. Bil), glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), alkaline phosphatase (ALP) を測定した。肝移植ラットに、経時的に ACI ラットの皮膚を、また、third party として F344 (RT1^{lv1}) ラットの皮膚を移植した。移植後肝移植ラットのドナー抗原に対する反応性をみるため、graft versus host (GVH) 反応と delayed type hypersensitivity (DTH) 反応を行った。GVH 反応は、Ford らの方法に従い、肝移植ラットから採取した末梢リンパ節細胞 10^7 個を F1 (Wistar x ACI) ラットの足底に皮下注射し、一週間後の膝窩リンパ節重量を測定した。

DTH反応は、Takaiらの方法に従い、肝移植ラットの耳介にドナー抗原としてACIラットの脾細胞を 2×10^7 個皮下注射し、24時間後の腫脹の程度を見た。ACIの心臓を移植されたWistarラットに、肝移植ラットから経時的に採取した血清（計3ml）を静脈内投与し、その血清中に移植した心の生着を延長させる因子があるかどうかを見た。また、肝移植ラットから経時的に採取した脾細胞 2×10^8 個を同じ心移植系のレシピエントラットに投与し、移植心の生着延長効果を見た。

（結 果）

ACIラットの肝臓を移植されたWistarラット78例中、39例が60日を越えて長期生存した。しかも、それ以前に死亡したラットでも組織学的には明らかな拒絶反応は認められなかった。同じ組合せで移植された皮膚と心臓は急性拒絶され、その平均生着日数（MST）はそれぞれ、 8.7 ± 1.3 日、 9.2 ± 0.8 日であった。次に、移植肝機能を同系移植と比較したところT. Bil, GOTには有意差はみられなかったが、ALPは移植後1週目から8週目まで測定したすべての時期を通じて同系移植に比べて有意に高値を示した。肝移植ラットに移植されたドナー系の皮膚の平均生着日数は、肝移植と同時に行われた場合は 37.3 ± 16.0 日、肝移植後1, 2, 4週間目に植えられた場合は各々、 25.6 ± 3.1 , 32.5 ± 12.0 , 15.7 ± 2.0 日と有意に延長した。しかし、肝移植後8週目以降の移植皮膚は急性拒絶された（MST= 7.6 ± 2.2 日）。一方、third party（F344）の皮膚移植では肝移植と同時あるいは術後1週間目に植えたときのみMSTは 17.0 ± 1.4 , 15.3 ± 2.1 日と対照（ 11.8 ± 0.9 日）に比して有意に延長した。肝移植ラットから1, 2, 4週目並びに、8週目以降に採取したリンパ節細胞が惹起するGVH反応は、正常Wistarラットのリンパ節細胞の反応と同等か、もしくはそれ以上であった。DTH反応は、無感作のラットでは 0.20 ± 0.05 mmだったものが、肝移植後2週目から 0.30 ± 0.05 mmと高値を示し、8週目以降になると 0.48 ± 0.04 mmとさらに増強し、皮膚移植ラット（ 0.41 ± 0.09 mm）と同程度まで感作されていることが判明した。血清の移入試験では、肝移植後2, 4週目のラットから採取した血清で移植心のMSTがそれぞれ、 17.2 ± 2.4 , 16.7 ± 2.3 日と延長したが、移植後1週目並びに、8週目以降の血清には延長効果はみられなかった。また、全期間を通じて、脾細胞の中には移植心を生着延長させるほどのサプレッサー細胞は存在しなかった。

（総 括）

MHCの異なるACIからWistarラットへの組み合わせにおいて、同所性に肝移植を行うと、肝移植ラットは免疫抑制剤なしで永久的に生存し、免疫寛容状態になることが明らかとなった。この肝移植ラットのドナー抗原に対する免疫応答を経時的に検討したところ①移植直後から術後1週間目までのドナー系及びthird partyの皮膚が生着延長するnon-specific immunosuppressive phase, ②術後2から4週目までのドナー特異的な生着延長因子が血清中に存在するdonor-specific immunosuppressive phase, ③8週目以降のドナー皮膚は急性拒絶されるにもかかわらず移植肝が生着するnonimmunosuppressive phase, の3つの異なる相（phase）を経て同種移植肝を受け入れることが判明した。なお、第3相以降の移植肝生着の機序としては、レシピエントの免疫応答と言うよりも、ドナー肝の免疫原性の低下もしくは変化による可能性が推測された。

論文の審査結果の要旨

本論文は、主要組織適合抗原（MHC）の異なるラット間で同所性肝移植をした際、移植肝が長期生着する現象を解析するため、レシピエントのドナー抗原に対する免疫応答を経時的に検索したものである。

その結果、肝移植ラットは3つの異なる相（phase）を経て免疫学的寛容状態に入るが、レシピエントのドナー抗原に対する反応性は全経過を通じて保持されていることが明らかになった。したがって、移植肝の生着には肝に特異的な別の機序が働いている可能性がある。これらの知見は臨床肝移植における移植肝生着の機構解析に有用であり、学位に値すると思われる。