



Title	Deoxyspergualin prevents sensitization and first-set cardiac xenograft rejection in rats by suppression of antibody formation
Author(s)	Luis, Alberto Valdivia Olaya
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37102
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)	ル イ ス アルベルト バルディヴィア オ ラ ヤ LUIS ALBERTO VALDIVIA OLAYA
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 9 1 2 3 号
学位授与の日付	平 成 2 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医学研究科外科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Deoxyspergualin prevents sensitization and first-set cardiac xenograft rejection in rats by suppression of antibody formation (Deoxyspergualinによるラット異種移植心生着延長に 関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 森 武貞 教 授 (副査) 川島 康生 教 授 園田 孝夫 教 授

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

異種移植における拒絶反応は、数分以内に起こる超急性反応から同種移植と同様緩やかに起こる急性反応まで、用いる組合せにより非常に多彩である。ハムスターからラットへの組合せは一般的に、“concordant”モデルと理解され、各臓器の移植実験に利用されている。しかし、その拒絶反応に関しては血清抗体がその主役を果たすとの報告や、細胞性免疫反応の重要性を示す報告なども見られ、未だ結論は出ていない。まして、異種移植の免疫抑制法に関しては殆ど統一した見解は得られていない。そこで、本研究ではハムスターからラットへの異種心移植の系において、拒絶反応の機序とその免疫抑制法について検討した。なお、免疫抑制剤としては、最近開発されたT細胞と同時にB細胞にも強い抑制効果を有することが報告されているdeoxyspergualin(DSG)を用いた。

〔 方法及び成績 〕

Wistarラットをレシピエント、Goldenハムスターをドナーとして腹腔内に異所性心移植を行った。DSGは2.5または5mg/kg/dayの量を移植当日より拒絶が起きるまで静脈内に投与した。また、対照群として30mg/kg/dayの量のサイクロスポリン(CsA)を経口的に投与した。移植後、移植心の生着日数とmicro-lymphocytotoxicityによる血清抗体価の変動を検討した。各群の移植心平均生着日数は未処置群(n=10):3.4±0.5日、DSG 2.5mg群(n=8):9.5±2.6日、DSG 5.0mg群(n=7):16.4±9.5日、CsA群(n=5):4.2±0.4日であった。但し、DSG 5mg群の日数は動物の死亡した日で、移植心の拒絶反応は一切見られていない。移植心拒絶時の血清抗体価は

未処置群，CsA群ではともに128-256倍まで上昇したが，DSG2.5mg群では16-64倍までにとどまり，さらに5mg群では抗体価は全く検出できなかった。以上より，この系における移植心の拒絶反応の抑制効果はDSGに特異的で，また，拒絶反応の強さは抗体価の上昇と相関した。

次に，血清が単独で移植心を拒絶するかどうかを検討するため，以下の実験を行った。拒絶時採取したpooled血清(0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0ml)を未処置動物の静脈内に投与後心移植を行い，生着期間を検討したところ総てのラットが移植心を超急性反応で4時間以内に拒絶した。この反応は血清投与量に依存し，3ml投与群での平均生着時間はわずかに 14.7 ± 2.5 分であった($n=3$)。

次に，ドナー血輸血(donor specific transfusion:DST)でレシピエントを感作後心移植を行い，生着期間を検討した。さらに，このDSTに対するDSGの効果も併せて検討した。DSTとしてヘパリン採血したハムスター全血1mlをラットの静脈内に投与した。DSGの投与量は5mg/kg/dayとした。実験群は，Ⅰ群($n=5$):DSTを心移植前6日目に行った群，Ⅱ群($n=5$):DSGを移植前6日目より移植当日まで投与した群，Ⅲ群($n=5$):移植前6日目にDSTを，また移植前6日目から移植当日までDSGを投与した群の3群とした。各群の平均生着期間は，Ⅰ群: 15.0 ± 5.2 分，Ⅱ群: 4.0 ± 0.7 日，Ⅲ群: 7.0 ± 0.7 日であった。Ⅰ群で示されたようにDSTのみを行うと，移植心は約15分間で拒絶されるようになり，hyperacute rejectionが誘発された。しかし，これにDSGを併用することにより，hyperacute rejectionは完全に消失した。そのうえ，生着期間は7.0日と未処置群の2倍以上に延長することが明かとなった。抗体価の変化を見ると，Ⅰ群では移植時のものは256倍以上で，この抗体によりhyperacute rejectionが誘発されたと考えられた。Ⅱ群では拒絶時に128倍から256倍に上昇した。Ⅲ群では移植時の抗体価は検出できないか，できても2倍程度で，移植後1週間までは抗体価は抑制されたままであった。

以上，DSTによる感作でも抗体価が上昇し，超急性反応が引き起こされた。しかし，この系にDSGを併用するとDSTによる感作が殆ど完全に抑制されたのみならず，生着日数が有意に延長することが明かとなった。

〔総括〕

- 1) ハムスターからラットへの異種移植の系において移植心の拒絶は血清抗体価に相関し，また，移植心を拒絶した動物の血清を移入することでhyperacute rejectionが誘導されることより，この系の拒絶反応では血清因子が重要な役割を果たしているものと思われた。
- 2) 移植後DSGを投与すると抗体産生は抑制され，同時に移植心の生着は延長した。
- 3) 移植前にDSTを行うと移植心はhyperacute rejectionで拒絶された。
- 4) DSTにDSGを併用するとhyperacute rejectionが完全に予防されたのみならず，移植心の生着は有意に延長した。

以上，DSGは異種移植心の拒絶反応の抑制に有効であることが示された。

論文の審査結果の要旨

本研究では、ハムスターからラットへの異種心移植の系において、異種移植にともなう拒絶反応の機序とその免疫抑制法について検討されている。

移植心の拒絶は血清抗体の出現と強く相関し、また、免疫血清を正常動物に移入することで hyperacute rejection が誘導され、この系の拒絶反応では血清因子が重要な役割を果たしていることが示された。また、deoxyspergualin による抗体産生の抑制と、同時に移植心の生着延長効果を証明した。

本研究は異種移植心の拒絶反応機序と、その抑制法として deoxyspergualin の有効性を明かとし、将来の異種移植の臨床応用の可能性を示した。よって、学位に値すると考える。