



Title	Permanent acceptance of liver allografts by intraportal injection of donor spleen cells in rats
Author(s)	中野, 芳明
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37682
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	中 野 芳 明
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 10019 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 4 年 2 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Permanent acceptance of liver allografts by intraportal injection of donor spleen cells in rats (ドナー脾細胞門脈内投与によるラット移植肝生着延長効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 武 貞 (副査) 教 授 濱 岡 利 之 教 授 鎌 田 武 信

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

近年、臨床臓器移植の成績は非常に向上している。しかし、現在の免疫抑制剤は非特異的に作用するため、レシピエントの感染防御能も低下させ、致命的な敗血症などが起きることも少なくはない。そこで、レシピエントの免疫反応をそこなうことなく、臓器特異的またはドナー特異的な免疫寛容状態を誘導することが重要と考えられる。一方、抗原を経口または門脈内投与すると、その抗原に対するDTH反応、抗体産生が抑制されることが知られている。しかし、この現象を臓器移植に応用し、ドナー特異的な免疫寛容状態を誘導できるかどうかは、十分には調べられていない。本研究は、ラット肝移植の系でドナー抗原門脈内投与による免疫抑制効果について検討したものである。

〔方 法〕

ACI (RT1^a) 系ラットをドナー、BUF (RT1^b) 系ラットをレシピエントとした。投与抗原としてMEM (minimum essential medium) 1 mlに浮遊させた脾細胞 5×10^7 個を用い、門脈内投与群では腸間膜静脈より、静脈内投与群では尾静脈より投与した。抗体価はCDC (complement-dependent cytotoxicity) test により、脾細胞投与後経時に測定した。ACIに対するDTH反応は、MEM 5 mlに浮遊した 4×10^7 個のACIの脾細胞をBUFラットの後頸部の皮下に注入感作し、その9日後にACIの脾細胞 2×10^7 個 (50 μ l) を耳介の皮内に注射し24時間後の耳介の腫脹を測定した。この系において、感作の10日前に脾細胞を門脈内あるいは静脈内投与し、DTH反応に対する抑制効果をみた。肝移植は、脾細胞投与10日後に同所性に行った。吻合は肝上部下大静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 法で、また胆管は tube を用いた端端吻合で行った。皮膚移植は前胸部に全層で行い、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、その後毎日移植片を観察し、50% 壊死になった初日を拒絶された日とした。

〔結 果〕

- 1) 血清抗体価は、静脈内投与では 7 - 10 日後に $\times 2^6 \sim \times 2^8$ まで上昇したが、門脈内投与では 5 匹中 4 匹に抗体は検出されず、残り 1 匹も $\times 2^3$ までしか上昇しなかった。さらに門脈内投与が、免疫抑制反応を起こしたのか、免疫反応を起こさなかったのかをみるために、門脈内投与 10 日後に静脈内投与を行った。血清抗体価は $\times 2^2$ までしか上昇せず、門脈内投与は静脈内投与による抗体価の上昇を強く抑制した。
- 2) DTH 反応は、コントロール群 $0.67 \pm 0.19 \text{ mm}$ 、静脈内投与群 $0.46 \pm 0.04 \text{ mm}$ 、門脈内投与群 $0.18 \pm 0.13 \text{ mm}$ と門脈内投与において強く抑制された。
- 3) 肝移植ラットの生存期間は、コントロール群 ($n = 10$) では、 10.1 ± 0.7 日、静脈内投与群では 8 例中 6 例が 12 時間以内に死亡し、超急性拒絶反応が疑われた。門脈内投与群では 7 例全例が 100 日以上生存した。また、ACI ラットの脾細胞投与後 third party として F344 (RT 1^{1/2}) ラットの肝臓を移植されたラットは、5 匹中 4 匹がコントロール群と同様に急性拒絶反応で死亡し、脾細胞門脈内投与の移植肝生着延長効果には系特異性があることがわかった。
- 4) 肝移植ラットの免疫状態を調べるために、肝移植後 60 日以上経過したラットに ACI の皮膚と F344 の皮膚を同時に移植した。F344 の皮膚はコントロール群と同様に拒絶されたが、ACI の皮膚は生着した。

〔総 括〕

- 1) ACI から BUF ラットへの系において脾細胞を門脈内に投与するとその後の抗体産生、および DTH 反応は抑制された。
 - 2) 脾細胞を門脈内投与後肝移植を行うと移植肝は永久に生着した。この脾細胞門脈内投与の移植肝生着延長効果には系特異性があった。
 - 3) 肝移植ラットに移植された third party の皮膚は急性拒絶されたが、ドナー系の皮膚は永久生着した。
- 以上、肝移植においてはドナー脾細胞の門脈内投与は、ドナー特異的な免疫寛容状態を誘導する有効な手段と考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ドナー (ACI ラット) 脾細胞をレシピエント (BUF ラット) の門脈内に投与すること

による免疫抑制効果を調べ、肝移植への応用を検討したものである。その結果、ドナー脾細胞のレシピエント門脈内投与により、その後のドナー抗原に対するレシピエントの抗体産生、DTH反応が抑制されることが示された。また、門脈内投与後肝移植を行うと、移植肝は全例生着し、長期生存肝移植ラットにはドナー特異的な免疫寛容状態が誘導されていることが示された。これらの知見は、臓器移植の領域におけるドナー特異的免疫抑制の開発への道を開くものであり学位に値する。