

Title	ラット同種心移植における、移植前抗CD4モノクローナル抗体療法によるドナー特異的免疫不応答性の誘導
Author(s)	藤本, 宜正
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37718
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	藤 本 宜 正
博士の専攻分野 の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 10023 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	ラット同種心移植における, 移植前抗 CD4 モノクローナル抗体療法によるドナー特異的免疫不応答性の誘導
論文審査委員	(主査) 教 授 奥山 明彦
	(副査) 教 授 濱岡 利之 教 授 森 武貞

論文内容の要旨

〔目的〕

CD4⁺T細胞は免疫反応活性化の過程において中心的役割を担うことが知られている。本研究はマウスラット CD4 モノクローナル抗体 OX-38 の *in vivo* 投与による免疫抑制効果の解析を目的とし、(1)OX-38 投与後のリンパ球サブセットの変動と液性抗体産生抑制効果、(2)ラット同種移植心の生着延長効果とドナー特異的免疫不応答性誘導について検討した。

〔方法と成績〕

1. ACI ラットに 0.5 ~ 10 mg/kg の OX-38 を腹腔内 1 回投与し、48 時間後に fluorescence-activated cell sorter (FACS) を用いて、末梢血リンパ球サブセットを解析した。FACS 用モノクローナル抗体は OX-35 (CD4)、OX-38 (CD4)、OX-8 (CD8)、OX-19 (CD5) を使用した。OX-38 投与量と CD4⁺ 細胞の減少率は正の相関を示し、5 mg/kg 以上の投与で 80~95% の末梢血中 CD4⁺ 細胞の depletion が得られた。腹腔内投与から 2 週間後に初回と同量の OX-38 を再投与し、その 2 週間後に OX-38 に対するラット抗マウスグロブリン抗体価を ELISA 法により測定した。OX-38 投与量依存性に抗体価は減少し、5 mg/kg 以上の投与により抗体産生は完全に抑制された。
2. レシピエントに ACI ラット (RT1^a)、ドナーに Lewis ラット (RT1^l) または Brown-Norway (BN) ラット (RT1^a) を用いて、移植心を腹部大血管に吻合する腹腔内異所性心移植モデルを作成した。レシピエント ACI ラットは、無処置群をコントロールとし、同種心移植前 OX-38 投

与群を以下の2群とした。(A)長期投与群：初回5 mg/kg, 以後1 mg/kgを週2回, 3~4週間, 尾静脈から注射し, 移植当日を最終投与日とした。(B)短期投与群：移植3日前に5 mg/kg, 以後移植当日まで3日間連日1 mg/kgを静注した。投与群の末梢血リンパ球サブセットをFACS解析した結果, 長期投与群, 短期投与群ともに85~95%のCD4⁺細胞のdepletionが認められた。また, 両群とも抗OX-38抗体産生はみられなかった。無処置群の移植心は14日以内に拒絶されたが, 投与群ではLewisラット心, BNラット心ともに150日以上長期生着を示した。

3. 一方, レシピエントにLewisラット, ドナーにACIラットを用いた組み合わせでは, Lewisラットは移植前OX-38投与によるCD4⁺細胞のdepletionに抵抗性を示し, 抗OX-38抗体の産生が認められた。OX-38投与群における腹腔内移植心は, 無処置群に比べて有意の生着延長を示すものの, すべて14日以内に拒絶され, 長期生着は得られなかった。
4. 腹腔内Lewisラット心が長期生着しているACIラットの末梢血中CD4⁺細胞はOX-38投与終了後約3カ月で投与前値の50~60%まで回復し, 一定となった。このACIラットの免疫応答能を調べるため, 大腿動静脈に二次移植心を吻合する鼠径部二次心移植実験を行った。二次移植前のOX-38投与は行わなかった。腹腔内移植心と同系のLewisラットからの二次移植心は長期生着を認めたが, third partyのBNラットからの二次移植心は拒絶され, このACIラットにはドナー特異的免疫不応答性が誘導されたと考えられた。

〔総括〕

ラット同種心移植モデルにおいて, 抗CD4モノクローナル抗体OX-38の免疫抑制効果はACIラットとLewisラットの間で差がみられた。また, 移植前OX-38投与の移植心生着延長効果は, 末梢血中のCD4⁺細胞のdepletionおよびOX-38に対する抗体産生反応の抑制の程度に相関した。ACIラットでは移植前OX-38投与により, MHCミスマッチのドナーからの移植心に対するドナー特異的免疫不応答性が誘導された。

論文審査の結果の要旨

本研究は, ラット同種心移植モデルを用いて, マウス抗ラットCD4モノクローナル抗体OX-38の免疫抑制効果を検討したもので, ACIラットではOX-38の移植前投与により, MHCミスマッチのドナーからの移植心の長期生着とドナー特異的免疫不応答性が誘導された。一方, Lewisラットでは移植心は2週間以内に拒絶され, これらのラットの末梢血中リンパ球サブセットと抗OX-38抗体価の解析から, OX-38の移植心生着延長効果は, 末梢血中CD4⁺細胞のdepletionおよび抗OX-38抗体産生の抑制の程度に相関することが明らかにされた。以上, 本論文は学位論文に値すると考えられる。