

Title	In vivo and in vitro mechanisms of cardiac allograft acceptance in the rat after short treatment with 15-deoxy-spergualin.
Author(s)	江, 宏思
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37948">https://hdl.handle.net/11094/37948</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 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	江 宏 思
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学位記番号	第 1 0 2 0 6 号
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科 外科系専攻
学位論文名	<b>In vivo and in vitro mechanisms of cardiac allograft acceptance in the rat after short treatment with 15-deoxyspergualin.</b> (15-デオキシスバガリン短期投与によるラット同種心移植の生着延長効果および免疫抑制機序)
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)

15-デオキシスバガリン (DSG) は既に腎移植後の拒絶反応治療薬として臨床応用の段階に至っている。本研究はラット同種心移植モデルにおいて、(1)DSG による生着延長効果を検討し、(2)生着中のラット脾細胞及び血清を用いて免疫抑制機序を解析することを目的とした。

#### (方法ならびに成績)

1. DSG による生着延長効果: Lewis をレシピエント, ACI をドナーとして用いた。ドナーの心臓をレシピエントの腹腔内に異所性に移植した。無処置のレシピエント群は移植後  $6.1 \pm 0.7$  日の生着であったのに対し, DSG を  $2.5 \text{ mg/kg/day}$  で day 4 から day 13 まで腹腔内投与した群では  $16.6 \pm 5.8$  日生着し,  $5.0 \text{ mg/kg/day}$  投与した群では  $29.8 \pm 3.0$  日生着した。すなわち, DSG 処置群では無処置群に対し有意 ( $p < 0.01$ ) に生着延長効果を認めた。
2. MLR: ACI を stimulator, 未処置の Lewis を responder にした場合の stimulation index は 6.1, 5.4, 2.6 であったのに対し, DSG を投与した移植後 20 日目の Lewis を responder にした場合の stimulation index は 1.3, 1.2, 1.1 であり, 著明な MLR の抑制が認められた。
3. CML: 移植心拒絶レシピエント脾細胞を responder, 未処理のドナー脾細胞を stimulator として MLR を行い day 6 に harvest して CML を行った。標的細胞は未処理の ACI 脾細胞を ConA で 2 日間培養したものを用いた。その結果, 19.8%, 18.7%, 22.3% の cytotoxicity を認めた。これに対し, day 20 (DSG 投与終了後 7 日目) のレシピエント脾細胞を responder として同様に CML を行ったところ, cytotoxicity は 3.1%, 5.4%, 8.8% と強く抑制されていた。

4. 移植心生着ラットの suppressor 細胞の証明: day 20 のレシピエント脾細胞を regulator として、これを未感作レシピエントの脾細胞を responder とした MLR に添加し suppressor 細胞の有無を検討した。その結果、添加した regulator 細胞の数に比例して抑制を認めたことから suppressor 細胞の存在が認められた。また、この suppressor 細胞はドナーに対して非特異性であることも示された。
5. 移植心生着ラットの suppressor factor の証明: day 20 のレシピエント血清を regulator として 4. と同様の検討を行ったところ、やはり非特異的な suppressor factor の存在が証明された。
6. 移植心生着ラット脾細胞および血清による suppressor 細胞の adoptive transfer: 250 rad X 線照射した Lewis ラットに、移植心生着中 (day 20) の Lewis 脾細胞あるいは血清を移入し、同時に移植した ACI ラット心臓を生着延長させる効果があるか否かを検討した。未処置の Lewis 脾細胞を移入したコントロール群では 6.4 ± 1.1 日の生着であったのに対し、生着ラット脾細胞を移入した群では 7.2 ± 1.9 日の生着であった。すなわち、移植心生着ラットからの suppressor 細胞の adoptive transfer による生着延長効果は認められなかった。また移植するドナー心を third party (wistar) とした場合も同様に生着延長効果は認められなかった。さらに生着ラットの血清を移入した場合も生着延長効果は認められなかった。

#### (総括)

ACI をドナー、Lewis をレシピエントにしたラット異所性心移植の系において、DSG を day 4 から day 13 まで 2.5 ~ 5.0 mg/kg/day 腹腔内投与し、用量依存的に生着延長効果を認めた。免疫抑制ラットの脾細胞を responder とした MLR では、stimulator の strain にかかわらず完全に抑制された。同様に、免疫抑制ラットの脾細胞を responder とした MLR によって effector 細胞を作製した CML は、ほとんど抑制された。

また免疫抑制ラットの脾細胞あるいは血清を MLR に添加することによって非特異的な suppressor 細胞と suppressor factor が免疫抑制機序であることが示唆された。

さらに、免疫抑制ラットの脾細胞あるいは血清による suppressor 細胞あるいは suppressor factor の adoptive transfer を行ったが全く生着延長効果は認められなかった。

### 論文審査の結果の要旨

ラット同種心移植の系で 15-deoxyspergualin (DSG) の免疫抑制機序を検討した。DSG を腹腔内投与移植心の生着延長効果を認めた。また免疫抑制になったラット脾細胞を用いたリンパ球混合反応、細胞障害性試験は、ほぼ完全に抑制された。さらに免疫抑制ラット脾細胞あるいは血清を MLR に添加し、non-specific な抑制効果を認めた。

以上の結果は DSG 投与によって、ドナーに非特異的なサプレッサー細胞や因子による免疫抑制機序の存在を証明したもので、学位論文に値する。