



Title	Effect of donor specific transfusion and FK506 on small intestine allotransplantation
Author(s)	Sergio, Santiago
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38175
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	セルジオ サンティアゴ Sergio Santiago
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 10678 号
学位授与年月日	平成5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	Effect of donor specific transfusion and FK506 on small intestine allotransplantation (小腸移植における Donor specific transfusion 及び FK506 の併用効果について)
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 正 (副査) 教授 濱岡 利之 教授 松田 暉

論文内容の要旨

(目的)

免疫抑制剤 FK506 の導入は、肝移植の臨床成績の向上に新たな進展をもたらしたが、小腸移植においてもその効果が期待されている。ラットを用いた小腸移植においてその有効性が示されているが、拒絶反応抑制のためには多量の投与が必要とされ、副作用を来さずに投与するための工夫が必要である。本研究では、ラット小腸移植の系において免疫不応答性の導入の目的であらかじめ Donor specific transfusion (DST) を行い、FK506 との併用効果について検討した。さらに、併用によって得られた効果がどのようなメカニズムによるのかを免疫能、特に T 細胞機能の面から検討したので報告する。

(方法)

〈移植モデル〉実験動物は体重 200~250 g の雄性 LEW (RT1^b) ラットを Recipient に、DA (RT1^a) ラットを Donor として用いた。また Third party として BUF (RT1^b) ラットを用いた。移植方法はマイクロサージャリーテクニックを用い、異所性小腸移植を行った。すなわち、Donor より 30cm の小腸を採取し、その上腸間膜動脈、門脈を Recipient の大動脈、下大静脈にそれぞれ吻合し、Graft は Thiry-Vella loop として腹壁に固定した。

〈実験プロトコール〉

DST と + FK506 との併用効果を 5 群に分けて検討した。

Group I (DST+FK) : 術前 8 日 (day - 8) に DA 血 1.5ml を静注し、day - 8 から day - 4 の 5 日間 FK506 1.0mg/kg 筋注し、術後 low dose である FK506 0.3mg/kg を術当日より 14 日間投与する。

Group II (NST +FK) : day - 8 に Third-party である BUF 血 1.5ml 静注 (Non-specific transfusion) し、術前および術後の FK506 投与は Group I と同様に行った。

Group III (FK alone) : 輸血なしに術前および術後の FK506 投与を Group I と同様に行った。

Group IV (DST alone) : day - 8 に DA 血 1.5ml 静注し、FK506 の投与は行わない。

Group V (control) : 輸血および FK506 投与は行わず、小腸移植のみ行う。

〈臨床的モニターリング〉

移植後毎日、移植小腸の観察及び体重測定を行った。急性拒絶反応の判定は進行性の小腸 stoma 循環障害、腹部腫瘤形成により死亡した日でおこなった。慢性拒絶の判定は移植後 30 日以降において腹部腫瘤形成を認めた日とした。

〈Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) 応答および Interleukin 2 (IL-2) 産生能〉

in vitro にて LEW ラット脾細胞を X 線照射 (2,000rad) した DA または BUF 脾細胞で刺激した後, CTL 機能を測定した。即ち, 2 ml の macroculture にて 4×10^6 LEW 脾細胞と 1×10^6 X 線照射アロ刺激細胞とを 5 日間培養し, 培養細胞の細胞障害活性を ^{51}Cr -release 法にて測定した。assay での target 細胞は 3 日間 con A にて刺激した脾細胞の blast を用いた。IL-2 産生能は同様に 2 日間培養を行い, 培養上清中の IL-2 活性 IL-2 dependent cell line である CTLL-2 の ^3H Thymidine uptake を測定した。

(結 果)

〈DST + FK506 の小腸移植片拒絶反応抑制効果〉

treatment		graft survival (days)	mean \pm SD (days)
pre-operation	post-operation		
—	—	7, 7, 9, 9, 9	8.2 \pm 1.1
DST	—	6, 7, 7, 7, 7	6.8 \pm 0.4
FK (1.0)	FK (0.3)	7, 7, 10, 12, 13	9.8 \pm 2.8
NST+FK (1.0)	FK (0.3)	5, 9, 10, 11, 13	9.6 \pm 3.0
DST+FK (1.0)	FK (0.3)	30, 45, 50, 78, 113	62.2 \pm 33.6

DST + FK506 群は他の群に比べ有意に拒絶反応の抑制効果が認められた。(p < 0.05)。

〈DST + FK506 併用療法による Recipient の免疫能に及ぼす作用の解析〉

LEW ラットに術前 DST + FK506 処置後, 小腸移植を行い術後 FK506 0.3mg/kg を 2 週間投与をおこない, 投与中止後 2 週間で解析した。なお解析時, 移植小腸移植片には拒絶反応がないことを組織学的に確認した。

CTL 応答では正常 LEW ラットは DA, BUF に対し, 強い CTL 活性を示した。それに対し, DST + FK506 群は, DA に対しては CTL 応答を認めないが, third party である BUF に対しては Control と同程度に CTL 応答が認められた。IL-2 産生能も同様で, 正常 LEW ラットは DA および BUF の Allo 抗原に対して IL-2 産生を認めているが, DST + FK506 群では BUF に対しては IL-2 産生が認められるも, DA 抗原に対しては有意の低下を認めた。即ち, helper T 細胞が抗原特異的に抑制されている可能性が示唆された。

(総 括)

ラット小腸移植の系で免疫抑制剤 FK506 の投与量を減少させ, さらに抗原特異的寛容誘導の目的で donor specific transfusion (DST) と FK506 併用効果について検討した。DST と FK506 併用療法により移植片生着期間の有意な延長を認めた。更にこの併用療法が T 細胞機能に及ぼす効果を検討したところ, CTL 応答および IL-2 産生能の結果からみて DST + FK506 併用療法により抗原特異的免疫寛容が誘導される可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

免疫抑制剤 FK506 の導入により, 臨床における小腸移植に対する拒絶反応の抑制効果が期待されているが多量の投与が必要とされ, その副作用予防が重要な問題である。本研究では, ラット小腸移植の系において術後の FK506 の投与量を減少させ, 更に免疫不応答性の導入の目的で Donor specific transfusion (DST) および FK506 による Recipient 前処置の効果について検討した。

この結果, 術前に DST + FK506 を施行し, 更に術後低量の FK506 投与により有意に拒絶反応の抑制効果が認められた。また DST + FK506 併用療法による免疫能に及ぼす作用を解析し, 抗原特異的にヘルパー T 細胞機能が抑制されていることを証明した。本研究の成果は, 臨床的にも有用で, 学位論文に値するものとする。