



Title	The Immunosuppressive Action of Anti-CD18 Monoclonal Antibody in Rat Heterotopic Heart Allotransplantation
Author(s)	亀岡, 博
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38476
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	かめ 電 岡 博
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 9 1 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 5 年 9 月 17 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	The Immunosuppressive Action of Anti-CD18 Monoclonal Antibody in Rat Heterotopic Heart Allotransplantation (ラット異所性心移植における抗 CD18モノクローナル抗体の免疫抑制作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 奥山 明彦 (副査) 教 授 松田 暉 教 授 濱岡 利之

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

臓器移植における急性拒絶反応のメカニズムとして、抗原提示細胞による T 細胞の活性化, effector 細胞の分化・増殖, さらに移植臓器への浸潤および標的細胞の破壊といった段階が考えられる。これら免疫反応の段階において細胞間接着が重要な働きをしており, 多数の接着分子が関与している。特に最近では接着分子は単なる細胞間接着にとどまらず, 細胞間のシグナル伝達にも関与していることが明らかになりつつあり, 移植免疫においてもその重要性は増しつつある。今回, integrin family に属する LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), CR3, p150, 95の共通のβ鎖(CD18)に対するモノクローナル抗体(WT.3)単独投与による, ラット心移植モデルにおける免疫抑制効果を, LFA-1のα鎖(CD11a)に対するモノクローナル抗体(WT.1), ICAM-1(inter-cellular adhesion molecule-1)に対するモノクローナル抗体(1A29)と比較検討した。さらにこれら抗体の併用投与における免疫抑制効果についても検討した。

【方 法】

使用ラットは8-10週の雄を使用し, donorとしてACI(RT1^a)とF344(RT1^{lV1})を, recipientとしてLewis(RT1^l)を用い, RT1の全く異なるACI/Lewisと, RT1の近いF344/Lewisの2種類の組み合わせにおいて心移植を行い, 抗体の免疫抑制効果について検討した。各組み合わせにおける移植心の生着日数は 5.8 ± 0.5 , 11.2 ± 2.1 日と, 前者においてより強い拒絶反応がみられる。心移植はOno & Lindsey法に準じて行った。使用抗体のWT.3(IgG1 subclass), 1A29(IgG1 subclass), WT.1(IgG2 subclass)は, ハイブリドーマをBALB/cマウスの腹腔内に注入後, 腹水として回収しdiethyl aminoethyl cellulose chromatographyにて精製した。抗体投与法は移植当日より連日11日間, 単独投与群では各抗体を1.0mg/kg/day, また併用群では2種類の抗体を同時に各1.0mg/kg/day, 対照群はPBSを0.5ml腹腔内投与した。移植心の生着は触診により観察し, 拍動をほとんど触知しなくなった日を拒絶日とした。

【成績】

F344/Lewis の組み合わせでは、移植心の生着日数は1A29 : 15.7 ± 2.7 ($p < 0.01$), WT. 1 : 26.3 ± 23.6 , WT. 3 : 16.2 ± 3.4 ($p < 0.05$) と単独投与のみで、1A29, WT. 3 では生着延長効果を認めたが、WT. 1 では有意ではなかった。併用療法では、1A29+WT. 1 : 48.0 ± 15.9 ($p < 0.01$), 1A29+WT. 3 : 62.5 ± 103.7 ($p < 0.01$), WT. 1 + WT. 3 : 37.2 ± 24.9 ($p < 0.05$) といずれも対照群に対して有意に生着延長効果を認めた。

一方、ACI/Lewis の組み合わせでは、1A29 : 5.4 ± 0.6 , WT. 1 : 6.2 ± 1.1 , WT. 3 : 5.8 ± 0.5 と単独投与のみでは、いずれにおいても生着延長効果を認めることはできなかった。併用療法では、1A29+WT. 1 : 8.8 ± 3.4 ($p < 0.05$), 1A29+WT. 3 : 6.4 ± 0.9 , WT. 1 + WT. 3 : 6.2 ± 1.1 と、対照群に比べて1A29+WT. 1 群のみ有意に生着延長効果を認めた。

【総括】

1. LFA-1/ICAM-1 に対するモノクローナル抗体投与によって、ラット移植心の生着延長効果が認められたことにより、LFA-1/ICAM-1 の結合が臓器移植時の拒絶反応時に重要な働きをなしていることが示唆された。
2. LFA-1/ICAM-1 に対するモノクローナル抗体のラット移植心の生着延長効果が、ラットの MHC である RT1 の全く異なる ACI/Lewis の組み合わせより、RT1 の近い F344/Lewis の組み合わせで、より有効であったことより、LFA-1/ICAM-1 は免疫反応がそれほど強くない場合に、より重要な働きをなしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Integrin family に属する LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1), CR 3, p150, 95 の共通の β 鎖 (CD18) に対するモノクローナル抗体 (WT. 3) 単独投与によるラット心移植モデルにおける免疫抑制効果を、LFA-1 の α 鎖 (CD11a) に対するモノクローナル抗体 (WT. 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) に対するモノクローナル抗体 (1A29) と比較検討した。さらにこれら抗体の併用効果についても検討した。

ラットは 8-10 週の雄を使用し、donor として ACI と F344 を、recipient として Lewis を用い、RT1 の全く異なる ACI/Lewis と、RT1 の近い F344/Lewis の 2 種類の組み合わせにおいて異所性心移植を行い、抗体の免疫抑制効果について検討した。抗体投与は移植当日より連日 11 日間腹腔内投与した。

RT1 の近い系の組み合わせである F344/Lewis では単独投与のみで WT. 3, 1A29 で生着延長効果を認めたが、WT. 1 では有意ではなかった。抗体併用療法では、1A29+WT. 1, 1A29+WT. 3, WT. 1 + WT. 3 いずれも有意な生着延長効果を認めた。一方 ACI/Lewis の組み合わせでは、単独投与ではいずれの抗体も生着延長効果は認めず、併用療法では 1A29+WT. 1 群のみ有意な生着延長効果を認めた。

LFA-1/ICAM-1 に対するモノクローナル抗体投与によって、ラット移植心の生着延長効果を認め、LFA-1/ICAM-1 は免疫反応がそれほど強くない場合により重要な働きをなしていることを示唆する結果を得たことは学位論文に値する。