



Title	FK506を用いたマウス同種移植ラ島に対する免疫不応答の誘導とその機序の解析
Author(s)	福崎, 孝幸
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38690">https://hdl.handle.net/11094/38690</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">大阪大学の博士論文について</a>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	ふく ざき たか ゆき 福 崎 孝 幸
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 1 8 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 6 年 3 月 15 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	FK506 を用いたマウス同種移植ラ島に対する免疫不応答の誘導とその 機序の解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 武貞 (副査) 教 授 濱岡 利之 教 授 白倉 良太

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

ドナー抗原特異的な免疫寛容の誘導は移植の成績向上に必須である。特に腎不全症以前の糖尿病患者の治療としてラ島移植の臨床応用への期待は大きい。著者は既にマウス同種ラ島移植において、移植後 3 日間、FK506 (FK) を短期投与することにより、耐糖能異常は認められるものの、約半数に長期生着例が得られることを報告している。これは免疫抑制剤の短期投与により、免疫不応答を誘導しうることを示したもので、長期的な免疫抑制剤投与による合併症を回避しうる可能性をもつ。本研究はこの FK 短期投与による免疫不応答誘導に着目し、ドナー脾細胞を用いて抗原移入し、移植前に免疫不応答を誘導する臨床応用可能なプロトコールの作成とその機構解析を目的とした。

### 【方法ならびに成績】

BALB/c をドナー、ストレプトゾトシンにより糖尿病化した C57BL/6 をレシピエントとし、コラゲナーゼ消化法により分離した 3-400 個のラ島を腎被膜下に移植した。移植前処置としてドナー脾細胞を  $1 \times 10^7$  静注し、その後 1, 3, 5, あるいは 7 日目に FK 10mg/kg を筋注し、脾細胞移入後 10 日目に移植を行った。ラ島の平均生着日数 (MST) は無処置群  $13.5 \pm 6.3$  日に対し、FK 1, 3, 5, あるいは 7 日目投与群では、各々  $14.0 \pm 10.3$ ,  $> 84 \pm 27.3$ ,  $> 62.4 \pm 46.9$ ,  $17.5 \pm 14.1$  日で、FK を脾細胞移入後 3, 5 日目に投与した群で著明な生着延長がみられた。特に FK 3 日目投与では 7 匹中 5 匹が 100 日以上生着した。しかし、同様の処置をしても third party である C3H のラ島は無処置群と同様に拒絶されたことより、これらの処置によって誘導された免疫不応答は移入抗原特異的であると考えられた。

免疫不応答性の誘導には、抗原移入後 FK の投与時期に至適条件が存在したが、その機構解析をはかるべく、脾細胞移入後のホストの免疫担当細胞の増殖性を脾細胞において検討した。BALB/c 脾細胞  $1 \times 10^7$  移入後 1, 3, 5, あるいは 7 日目に脾細胞を採取し、 $^3\text{H}$ -thymidine の取り込みをみたところ、1 日目では無処置群と差はなく、3 日目で 3 倍、5 日目には 4 倍に上昇したが、7 日目では無処置群のレベルまで急速に低下した。一方、同系細胞移入では取り込みは上昇しなかった。脾細胞移入後 1 あるいは 3 日目に FK を投与すると、脾細胞移入後 5 日目の取り込みは 3 日目の FK 投与で有意に抑制された。

一方、FK 投与後の血中濃度は、投与後 1 時間で約 60ng/ml と上昇したが、その後急速に低下し、1, 2, 4 日では各々 20, 17, 12ng/ml となった。これらのことより本実験の免疫不応答誘導には、高濃度の FK がホストの免疫担当細胞の増殖時にのみ必要であることが推測された。

脾細胞移入と FK 投与により誘導された免疫状態を解析するために脾細胞移入後10日目, ラ島移植と同時期のドナー抗原に対する免疫応答を MLR の系で検索したところ, third party の C3H に対する反応性は無処置群と差はなかったが, ドナー脾細胞に対する反応性は無処置群 $8445 \pm 2141$  cpm に対し,  $2974 \pm 656$  cpm と有意に抑制されていた。この低反応性は培養液に rIL-2 を添加することによって回復した。

#### 【総括】

ドナー脾細胞移入後 FK を移植前1回投与することによりマウス同種移植ラ島の長期生着が可能となった。この免疫不応答誘導のためには抗原移入後の FK 投与に至適時期が存在し, ホストの免疫担当細胞の増殖が始まる時期 (移入後3日目) に十分な濃度の FK の存在が必要であった。これらの処置によりもたらされる免疫不応答性は抗原特異的であったが, rIL-2 添加により反応性が回復することより clonal anergy によるものと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

ドナー抗原特異的な免疫寛容の誘導は移植成績の向上において重要な課題である。本研究では, マウス同種ラ島移植の系において, ドナー脾細胞を移入後, FK506 を一回投与することにより, その後行われる移植ラ島がドナー抗原特異的に長期生着すること, さらに, その現象には FK506 投与に至適時期が存在することを明かにした。この知見は免疫抑制剤の一回投与により抗原特異的な免疫寛容の誘導が可能であることを示し, 将来, 臨床ラ島移植に応用の可能性を示すものであり, 学位に値すると考えられる。