



Title	Evidence that graft coronary arteriosclerosis begins in the early phase after transplantation and progresses without chronic immunoreaction
Author(s)	泉谷, 裕則
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39836">https://hdl.handle.net/11094/39836</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	いづみ たに ひろ 則 泉 谷 裕 則
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 4 1 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 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	Evidence that graft coronary arteriosclerosis begins in the early phase after transplantation and progresses without chronic immunoreaction (移植心冠動脈硬化症の初期相とその後の免疫応答のない状態で進行する病態の解明)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 田 暉  (副査) 教 授 白 倉 良 太 教 授 門 田 守 人

### 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】移植心冠動脈硬化症 (G C A S) は、急性拒絶反応によるリンパ球浸潤や心筋細胞の破壊を伴わず、遠隔期に徐々に進行する汎血管病変で、動脈硬化症類似の内膜肥厚によって冠動脈の狭窄、閉塞に至る病変である。臨床的には慢性拒絶反応と呼ばれているが、既存の免疫抑制剤は無効で再移植以外に治療法がないのが現状である。病変の発生機序はいまだ不明で、冠動脈中膜平滑筋細胞の遊走、増殖による内膜肥厚を引き起こす原因として、ドナー、レシピエント間の組織不適合による免疫反応、虚血障害、免疫抑制剤の副作用などが考えられている。実験的には同種同系移植では病変が発生しないことから、少なくとも何らかの同種抗原による免疫反応の関与が必須とされ持続性の弱い免疫応答による慢性的拒絶反応であると考えられている。

【目的】本研究では、まず G C A S の発生機序を検討するためにラット腹部異所性心移植系で確実に G C A S を生じるモデルを確立した。一定期間後に移植心への免疫反応を回避するために、移植心を摘出し、ドナーと同系のラットに再移植する『戻し移植』法を用い、G C A S の発生に慢性的な免疫反応が必要か否かを検討した。

【方法、成績】Lewis (RT1<sup>l</sup>) ラットをレシピエントとし、これと主要組織適合性抗原 (MHC) が異なる W K A H / H k m (RT1<sup>k</sup>) ラット (Major 群)、MHC を共有する W K Y / N C r j (RT1<sup>l</sup>) ラット (Minor 群)、レシピエントと同じ Lewis ラット (Syngeneic 群) をドナーに用い、Ono-Lindsey 法に準じ腹部異所性心移植を行った。レシピエントには移植当日より3日間、1 mg/kg/日の FK506 を筋肉内投与した (FK+)。各群共、FK+ 群では移植心の長期生着が得られた (Major 群 : >60日, Minor 群 : >100日, Syngeneic 群 : >100日)。組織学的検討にて、Major 群、Minor 群の移植心の冠動脈には経日的に内膜肥厚による狭窄率の増大が認められた。しかし Syngeneic 群では100日までの検討では有意な内膜肥厚を認めなかった。各 FK+ 群において、移植後3, 5, 7, 9 日目に移植心を摘出し、ドナーと同系のラットの腹部に再移植を行い、移植後40日目に再移植心の冠動脈組織像を検討した。冠動脈狭窄の程度は Billingham らの分類に従って評価した。その結果、Major 群、Minor 群において、移植後3日目に戻し移植を行った再移植心に G C A S を認めなかった。しかし移植後5, 7, 9 日目に戻し移植を行った再移植心には明らかな G C A S を認めた。Syngeneic 群はどの時期に戻し移植を行っても再移植心に G C A S を認めなかった。さらにこの移植後5日以内に完結する反応に、細胞性免疫の担当細胞である T 細胞が関与するか否かを戻し移植モデルを用いて検討した。最初のレシピエントにあらかじめ抗ラット CD4 抗体 (M R C O X 38) あるいは抗ラット CD8 抗体 (R I - 10 B 5) を投与して T 細胞のサブセットを除去しておき、同様の実験を行った。その結

果、抗 CD 4 抗体、抗 CD 8 抗体とも単独投与した場合は G C A S を回避できなかった。しかし、これら両方を投与することにより、G C A S の程度を軽減することができた。

【総括】ラット腹部異所性心移植モデルにおいて、移植後一定期間において『戻し移植』を行い G C A S の発生機序を検討した。移植後短期間 FK506 を投与することにより移植心の長期生着が得られた異系移植において、移植後 40 日目以降の移植心に明らかな冠動脈狭窄病変を認めた。『戻し移植』を用いた実験から、G C A S の発生には慢性的な抗原刺激は不要で、移植後 5 日目までの免疫応答により決定づけられる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

移植心冠動脈硬化症は、移植後遠隔期に徐々に進行する汎血管病変で、動脈硬化症類似の内膜肥厚による冠動脈の狭窄、閉塞に至る病変である。既存の免疫抑制剤は無効で再移植以外に治療法がないのが現状である。病変の発生機序について幾つかの仮説が提唱され、何らかの同種抗原による免疫反応の関与による持続性の弱い免疫応答による慢性的拒絶反応であると考えられているが詳細は不明である。本論文では、まず移植心冠動脈硬化症の発生機序を検討するためにラット腹部異所性心移植系で病変を生じるモデルを確立させた。また、一定期間後に移植心への免疫反応を回避するために移植心を摘出し、ドナーと同系のラットに再移植する『戻し移植』法を用い、病変の発生に慢性的な免疫反応が必要か否かを検討した。その結果、病変発生には慢性的な抗原刺激は不要で、移植後 5 日目までの免疫応答により決定づけられる可能性を示した。さらにこの免疫反応に T 細胞が関与するか否かを、最初のレシピエントに抗ラット CD 4 抗体あるいは抗ラット CD 8 抗体を投与して T 細胞のサブセットを除去することにより検討した。その結果、抗 CD 4 抗体、抗 CD 8 抗体とも単独投与した場合は、病変を回避できなかったが、これら両方を投与することにより、病変の程度を軽減することができ、T 細胞の関与について示した。移植心冠動脈硬化症が移植後初期に決定づけられるといった結果は、これまで考えられていたような持続的な免疫反応により起こるといった考えと違ったものであった。これらの手法と実験結果は、これからの慢性拒絶反応に関する研究に新たな展開をもたらす可能性があるものとして学位論文に充分値するものと考えられた。