The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	suppression of corneal allograft rejection by anterior chamber-associated immune deviation and its maintenance
Author(s)	姚, 玉峰
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40370
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

【106】

氏　　名	姚（よう）　玉（ぎょく）　峰（ほう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13266　号
学位授与年月日	平成9年3月25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	suppression of corneal allograft rejection by anterior chamber-associated immune deviation and its maintenance （前房関連性免疫偏位による角膜移植後拒絶反応の抑制およびその維持）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　田野　保雄 （副査） 教　授　米田　悦啓　　教　授　吉川　邦彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

前房内にある抗原を注入すると前房関連性免疫偏位（anterior chamber-associated immune deviation ; ACAID）と呼ばれる免疫反応が生じる。ACAIDではその抗原に特異的に遅延型過敏反応（delayed type hypersensitivity : DTH）が抑制される。またACAIDは単にその抗原に対するDTHが成立しないのではなく，追加免疫によって発生するはずのDTHを積極的に抑制する作用があることが示されている。最近，全層角膜移植では移植片抗原が前房に曝露されるために，ACAIDが生じ，移植片抗原に対するDTHが抑制されることがマウスのモデルで証明され，全層角膜移植が他の臓器移植に比べて拒絶反応をおこしにくい原因の一つとなっているという考え方が示された。

近年，角膜移植の新しい方法として上皮を含む角膜片を角膜周辺部に縫着し眼表面を再構築する角膜上皮形成術（keratoepithelioplasty ; KEP）という術式が考案され臨床応用されているが，この手術では拒絶反応の率が非常に高いことが一つ問題となっている。KEPは前房に抗原が曝露されることがないため，手術そのものがACAIDを誘導することはない。そこで，我々はこの術式において人為的にACAIDを導入することによって拒絶反応を抑制できないかと考え，我々が確立したマウスKEPモデルにて，前房内ドナー抗原の注入によって誘導されたACAIDがKFP後の角膜上皮型拒絶反応を抑制するか否か，またACAIDによる拒絶反応抑制の維持のメカニズムについて検討を行った。

【方法ならびに成績】

本研究ではBALB／c（H－2^d），B10.D2（H－2^d，BALB／cとは非主要組織適合抗原が異なる），C3H／He（H－2^k，BALB／cとは主要および非主要組織適合抗原の両方とも異なる）マウスを用いた。

まず，マウスの前房内に異系の抗原を注入することによってACAIDが誘導されるか否かについて検討した。BALB／cマウスの前房内にB10.D2マウスの脾臓より得られたリンパ球を注入した。7日後，そのマウスをB10.D2あるいはC3H／He（抗原特異性をみるためのコントロール）のリンパ球とアジュバントの混合物にて皮下免疫を行った。さらに7日後に皮下免疫と同様の抗原を耳に注入し，24時間後の耳の腫脹を測定しDTH反応とした。養子移入の実験ではBALB／cマウスの前房内にB10.D2マウスのリンパ球を注入し，7日後に脾臓を摘出し，その全内容物を別のBALB／cマウスに静脈内注射し，7日後にそのマウスでB10.D2マウス抗原に対するDTH反応を測定した。結果としては，前房内に異系抗原を注入することによって抗原特異的にDTHが抑制され，また前房

内抗原注入マウスからの養子移入によってDTHの抑制が可能であった。

次に移植片と同系の抗原を前房内に注入することによって移植後上皮型拒絶反応が抑制されるか否かについて検討した。レシピエントとしてはBALB／c，ドナーとしてはB10.D2あるいはC3H／Heを用いた。BALB／cマウスの右眼前房内にB10.D2あるいはC3H／Heのリンパ球を注入した。BALB／cリンパ球を入れたものをコントロールとした。7日後にその左眼にB10.D2あるいはC3H／Heの角膜片を用いてKEPを行った。術後拒絶反応の発生時期と程度を臨床スコアリングと組織学的検査にて評価した。また，4カ月の観察終了の時点でそのレシピエントのB10.D2抗原に対するDTH反応を測定した。ACAID誘導マウスからの養子移入によるKEP後拒絶反応の抑制効果についても検討した。結果としては，前房内にドナー抗原を注入することによって上皮型拒絶反応が著明に抑制され，その効果は4カ月後の観察終了時まで持続した。また，観察終了時のDTH反応も抗原特異的に抑制されていた。養子移入でも上皮型拒絶反応を抑制することが可能であったが，その持続期間は3週間程度と短期間であった。

さらに，ACAID養子移入の効果が持続しない原因の検索をおこなった。まず，BALB／cマウスの前房内にB10.D2リンパ球を注入し，7日後にその脾臓内容物を正常のBALB／cマウスに養子移入し，その後のDTH変化を経時的に観察した所，DTHの抑制が経時的に減弱することが判明した。また，BALB／cマウスの前房内にB10.D2リンパ球を注入した7日後にその眼球または脾臓を摘出し，DTHの変化を観察した所，眼球または脾臓が摘出されるとDTH抑制が経時的に減弱した。以上よりACAIDが長期間維持されるためには抗原を注入された眼球および脾臓の存在が必要であり，そのため養子移入した場合はDTH抑制ひいては拒絶反応抑制が長期に持続しないと考えられた。

【総括】

前房内にドナー抗原を注入することによってACAIDが誘導され，DTHが抑制されてKEP後拒絶反応が抑制された。また，ACAIDのDTH抑制効果の維持には抗原を注入された眼球および脾臓の存在が必要であった。本研究はACAID機序の解明とともに眼免疫疾患や拒絶反応などに対する新しい治療法の開発に道を開くものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究では前房に抗原を注入すると，その抗原特異的に遅延型過敏反応（DTH）が抑制される前房関連性免疫偏位（ACAID）という現象を利用して，マウスを用いた角膜上皮形成術（KEP）モデルにて，ドナー抗原をホストの前房内に注入し，KEP術後拒絶反応が抑制できるか否か，およびそのメカニズムについて検討している。

前房内に異系抗原を注入するとDTHの抑制が生じることを確かめた上で，ドナー抗原の前房内注入によってKEP術後拒絶反応が抑制されることを証明している。更に拒絶反応が抑制されたそのマウスでDTHの抑制が生じていることを確認しており，きわめて明確にACAIDによる拒絶反応抑制が証明されている。また，これらの現象が抗原特異的であることも確認されている。一方で，そのDTH抑制・拒絶反応抑制が脾臓成分によってadoptive transfer可能であることも確かめ，それが短期間しか持続しないことに着目して，更にACAID誘導後のDTH抑制効果の持続のメカニズムについて検討を加え，抗原を注入した眼球および脾臓が必要であることを明らかにしている。

本研究はACAIDを利用して拒絶反応を抑制しようというユニークな観点ではじめられた独創性の高い研究であり，また，拒絶反応の解析にひじょうに有用なモデルを確立している点でも評価される。また，従来ACAIDは一度成立すれば，そのまま持続すると漠然と考えられていたが，実はその維持には必要な条件があることをはじめて見いだしており，ACAIDの機序の解明にも一歩踏み込んでいる。本研究を発展させれば，今後，眼免疫疾患や拒絶反応などに対する新しい治療法の開発に道を開く可能性もある。以上より本研究は医学博士の学位に十分に値するものと考えられる。