



Title	DIRECT ANTIGEN PRESENTATION THROUGH BINDING OF DONOR ICAM-1 TO RECIPIENT LFA-1 MOLECULES IN XENOGRAFT REJECTION
Author(s)	太田, 祥彦
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41252
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 おお 太 田 よし 彦

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 4 0 9 3 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 10 年 7 月 7 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 DIRECT ANTIGEN PRESENTATION THROUGH BINDING OF
DONORICAM-1 TO RECIPIENT LFA-1 MOLECULES IN XENO-
GRAFT REJECTION
(ドナー ICAM-1/レシピエント LFA-1 を介した異種抗原認識機構
の解析)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 門 田 守 人
(副査)
教 授 宮 坂 昌 之 教 授 白 倉 良 太

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

臓器移植が一般的治療となりつつあるが、一方で移植臓器の不足が問題となっている。その解決策の一つに異種移植があるが、その免疫応答機構については未知の点も少なくない。本研究は、ラット (WS, RT1^a) からマウス (C57 BL/6, H-2^b) への膵島移植の系を用いて異種移植における免疫応答、特に抗原認識様式の解明と拒絶反応の制御を目的として行った。

[方法・成績]

(1) ラットリンパ節細胞に対するマウス脾細胞の MLR を行い、抗マウス LFA-1、ICAM-1抗体、抗ラット ICAM-1 抗体による細胞増殖に対する影響を検討した。抗マウス LFA-1抗体15 $\mu\text{g/ml}$ によりその増殖反応は syngeneic control のレベルまで抑制された。また、0.15 $\mu\text{g/ml}$ では、上記 3 抗体添加により、それぞれ抗体非添加のときと比較して、約50%まで増殖反応を抑制した。この濃度で抗マウス LFA-1抗体に抗ラット ICAM-1抗体を追加したところ、更に増殖反応は抑制されたが、抗マウス ICAM-1 抗体を加えても相加的な効果は得られなかった。これより responder 側ではなく、stimulator 側の ICAM-1がマウス T細胞の増殖誘導にはより重要であることが示された。(2) ラット、マウスのどちらの抗原提示細胞が重要であるかを調べるため、 2×10^5 個のラット T細胞に対する同量のマウス T細胞の MLR を行い、マウス抗原提示細胞、ラット抗原提示細胞を加えたときの細胞増殖について検討した。その結果、ラット抗原提示細胞のみを 2×10^4 , 1×10^5 , 2×10^5 個に加えることにより増殖反応は細胞数依存的に増強したが、マウス抗原提示細胞を更に加えても増殖反応は変わらなかった。すなわちこの系ではマウス T細胞が直接ラット抗原提示細胞から抗原刺激を受ける direct antigen presentation が主要な抗原提示経路であることが示された。(3) ラット ICAM-1 とマウス LFA-1 が結合するかどうかを調べるため、プレートに固相化したラット ICAM-1 とマウス T細胞を用いた結合実験を行った結果、マウス T細胞は固相化プレートと接着し、この接着は抗ラット ICAM-1、抗マウス LFA-1 抗体により阻害されることが確認された。このことより、マウス T細胞は細胞表面上の LFA-1 を介してラット ICAM-1 と結合することが示された。(4) in vivo におけるドナー ICAM-1、レシピエント LFA-1 を介した免疫応答

の役割を調べるためにラットからマウスへの膵島移植を行い、各々の抗体の拒絶反応抑制効果を検討した。ラットの膵島を STZ 誘導糖尿病マウスに移植し、抗マウス LFA-1、抗マウス ICAM-1、抗ラット ICAM-1 抗体 0.05 mg をそれぞれ移植当日・翌日に腹腔内投与した。また抗マウス LFA-1 抗体に抗マウス ICAM-1 抗体を併用投与した群、抗ラット ICAM-1 抗体を併用投与した群も作成した。その結果、どの抗体単独投与群においても有意な生着延長はみられなかった。一方併用投与群においては、抗マウス LFA-1 抗体に抗マウス ICAM-1 抗体を加えても生着延長効果はみられなかった ($n=6$) のに対し、抗ラット ICAM-1 抗体を加えることにより長期生着が得られた (51 ± 20 日, $n=9$, $p < 0.01$; vs 無投与群 10 ± 3 日, $n=11$)。このことより、in vivo においてもマウスの LFA-1 とラットの ICAM-1 を介する免疫応答により拒絶反応が誘導されることが示された。

[総括]

マウス T 細胞がラット抗原を認識する際、ラット抗原提示細胞が主たる抗原提示細胞として働くこと、またマウス T 細胞上の LFA-1 分子がラット抗原提示細胞上の ICAM-1 分子と種を越えて結合することで T 細胞の強い増殖が誘導されることが明らかとなった。さらに、in vivo においても抗体によりこれらの分子の機能制御を行うことによって生着延長が得られることが明らかとなった。すなわちレシピエント T 細胞上の接着分子とドナー抗原提示細胞上の接着分子の機能制御を組み合わせることにより、効果的な拒絶反応の制御が行えることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、異種膵島移植における抗原提示様式を解析し、拒絶反応に関与するドナー側の接着分子を同定し、その機能を制御することにより、長期生着を誘導しうることを明らかにしたものである。

ラットからマウスへの混合リンパ球刺激反応 (MLR) では、抗マウス LFA-1 抗体と共に抗ラット ICAM-1 抗体を添加することにより有意な増殖抑制が認められ、またマウス抗原提示細胞非存在下においてもラット抗原提示細胞によりマウス T 細胞は増殖しうることを確認された。更にマウス LFA-1 とラット ICAM-1 という種を越えたりガンドレセプターペアが接着することを種特異的に作用する中和抗体を用いて証明した。以上のことよりラットからマウスへの異種の系において、Direct presentation によって抗原が提示されることが証明された。そして、ラットからマウスへの異種膵島移植において、ドナー側の ICAM-1 とレシピエント側の LFA-1 に対する抗体を投与することによって移植片の長期生着を誘導しうることを確認した。

本論文は、今後必要性が増すであろう異種移植における免疫抑制療法を考える上で、新たな一分野を解明したものであるとして、学位に値すると考える。