



Title	AWARENESS OF DONOR ALLOANTIGENS IN ANTIADHESION THERAPY INDUCES ANTIGEN-SPECIFIC UNRESPONSIVENESS TO ISLET ALLOGRAFTS <sup>1,2</sup>
Author(s)	韓, 琪淑
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41273">https://hdl.handle.net/11094/41273</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 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	韓 琪 淑 (西原政好) <small>はん き しゆく にしはらまさよし</small>
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 4 1 6 7 号
学位授与年月日	平成 10 年 10 月 6 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	AWARENESS OF DONOR ALLOANTIGENS IN ANTIADHESION THERAPY INDUCES ANTIGEN-SPECIFIC UNRESPONSIVENESS TO ISLET ALLOGRAFTS <sup>1,2</sup> (抗接着分子療法による同種膵島移植片に対する抗原特異的免疫不 応答性の誘導)
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]

臓器移植において抗原特異的な免疫不応答性の誘導は究極の課題である。これまで抗原提示細胞やT細胞の発現される ICAM-1/LFA-1 分子に対する抗体を用いた抗接着療法により移植片が長期生着することが示されているが、その機序は明らかにされていない。本研究では同種膵島移植の系において ICAM-1/LFA-1 に対する抗接着療法下において抗原特異的な免疫不応答性が誘導されているかどうかを調べ、さらにその維持機構を解析した。

### [方法・成績]

(1)マウス同種混合リンパ球増殖反応における LFA-1 分子の関与を調べるために抗 LFA-1 抗体の添加実験をおこなったところ、増殖反応は濃度依存的に同系レベルにまで抑制された。このことよりT細胞の免疫応答には LFA-1/ICAM-1 を介した細胞接着が必要であることが明らかとなった。(2)マウス同種膵島拒絶反応における LFA-1 分子の関与を検討するため、BALB/c を donor, C57BL/6 を recipient, C3H を third party とし、膵島300-400個を STZ 糖尿病マウスの左腎被膜下に移植し、移植当日及びその翌日に抗体 (0.1 mg) を腹腔内に投与した。無処置群の平均生着日数 (MST) は  $19.6 \pm 8.3$  日 ( $n=12$ ) であるのに対し、抗 LFA-1 抗体投与群では  $72.2 \pm 33.4$  日 ( $n=10$ ) と有意な生着延長効果を認めた。このことより移植片の拒絶には LFA-1 分子を介した免疫応答が重要な役割をもつことが明らかとなった。(3)抗 LFA-1 抗体投与後早期に、また長期生着例において抗原特異的な免疫不応答性が誘導されているかどうかを検討するため、反対側の腎臓に再度膵島を移植した。移植と同時に抗体を投与し、7日目に最初のドナーと同じ BALB/c の膵島を移植すると、5例中2例が100日以上生着し、7日前に抗体だけを投与したものに比べて有意な生着延長が得られた ( $51.6 \pm 44.2$  日 vs  $16.2 \pm 2.2$  日,  $p < 0.05$ )。一方、third party である C3H の膵島は全例拒絶された。膵島100日以上長期生着例においては BALB/c の膵島は7例中5例が100日以上生着したのに対し、C3H の膵島は全例拒絶された。すなわち、抗原移入と抗 LFA-1 抗体を投与することにより、移植抗原特異的な免疫不応答が移植後早期から誘導されていることが明らかとなった。(4)膵島長期生着マウスにおける免疫不応答性の維持機構に抑制細胞が関与しているかを調べるために、2.5 Gy の X線照射を行ったマウスに膵島を移植後し、naive または長期生着マ

ウスより得られた脾細胞( $4.0 \times 10^7$ 個)を移入し、その生着延長効果を比較した。naive 群のMSTは $18.6 \pm 2.7$ 日( $n=5$ )に対して、長期生着マウスの細胞移入群のMSTは $74.0 \pm 35.7$ 日( $n=5$ )と有意な生着延長効果が認められた。このことより抗LFA-1抗体投与により得られる免疫不応答性の維持機構には抑制細胞が開与していることが示唆された。

[総括]

マウス膵島同種移植において抗LFA-1抗体投与することにより抗原特異的な免疫不応答性が誘導された。この免疫不応答性は移植後1週目においてすでに誘導されていることから、抗原特異性を規定するT細胞レセプターを介するシグナルは温存されていることが明らかとなった。すなわちLFA-1/ICAM-1分子に対する接着療法はT細胞レセプターを介するシグナルを温存し、LFA-1/ICAM-1を介する反応を抑制し、抗原特異的な不応答性を誘導することが明らかとなった。さらにこの免疫不応答性は移入可能な抑制細胞により維持されていることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

T細胞の活性化には抗原提示細胞上の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)上に提示された抗原ペプチドとT細胞上のレセプター(TCR)との抗原特異的な結合からなる主シグナルと、接着分子による抗原非特異的な結合からなる副シグナルが必要で、この副シグナルを阻害することで移植された血管臓器の生着が延長することが報告されている。しかし、血管を介さない組織移植である膵島移植における効果については明かにされていない。そこで、本研究はマウス膵島同種移植の系において、LFA-1/ICAM-1を介する副シグナルを阻害することにより、膵島に対する免疫不応答が誘導されることを明らかにし、この不応答性が抗原特異的であることを膵島の再移植実験を行うことにより証明した。さらに、この免疫不応答の維持機構には抑制細胞が開与していることを初めて明らかにした。本研究は抗原認識過程においてわずか2回の抗体投与により、膵島に対する免疫不応答が誘導可能なことを示し、今後、移植医療においてその重要性が注目されている膵島移植の拒絶反応に対する新たな治療戦略となることが期待され、博士の学位授与に値すると思われる。