The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Participation of the liver in generation of a vigorous anti-donor response following inoculation of donor spleen cells (DSI)
Author(s)	何, 立
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41829
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

【 5 】

氏　　名	何（か）　立（りつ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14873　号
学位授与年月日	平成11年6月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 外科系研究科　医学系専攻
学位論文名	Participation of the liver in generation of a vigorous anti-donor response following inoculation of donor spleen cells (DSI) （ドナー脾細胞投与後の肝臓における免疫応答）
論文審査委員	（主査） 教授　門田　守人 （副査） 教授　濵岡　利之　　教授　白倉　良太

論文内容の要旨

【目的】

抗原を投与された宿主は免疫反応を惹起し生体内から抗原を排除する。しかし、時に逆に抗原に対する免疫寛容が誘導され、移入された抗原が拒絶されずに生着することが知られている。特に、抗原を予め経口的に又は経門脈内に投与すると、投与抗原に対する免疫寛容が獲得され易い現象が報告されており、この現象には肝臓が重要な役割を演じていると考えられている。つまり、肝には独自の免疫機構が存在し、肝以外の組織と比べて異なった反応性を有しているのではないかと推測される。

しかしながら、全身的に投与された抗原に対して肝が如何なる免疫応答を起こすのかは未だ十分に解明されていない。この理由の一つは、投与された抗原は、体循環・門脈内いずれの経路から投与しても肝及び肝外の双方の組織に分散し、投与経路の違いは、分布の比率の差としかならないため、肝単独の反応を in vivo で検討する良いモデルが無いことである。そこで、本研究ではラットの同系肝移植モデルを用いて、投与された抗原が肝内のみまたは肝外のみに存在するモデルを作成し、抗原投与後の肝臓における免疫応答の解析を行った。

【方法】

DA（$RT1^a$）、LEW（$RT1^l$）ラットをドナー、WS（$RT1^k$）ラットをレシピエントとして以下の各群を作製した。

1．無処置（CTL）群
2．抗原投与単独（sensitized；S）群：ドナーDAラットの脾細胞（5×10^7個）をレシピエントWSラットの尾静脈より投与（DSI）した群
3．抗原集積肝除去群(sensitized-liver-removed；SLR)：DSIした24時間後のWSラットの肝を除去し、同系無処置ラットの肝を移植した群
4．抗原集積肝移植群（sensitized-liver-grafted；SLG)：DSIした24時間後のWSラットより摘出した肝を同系無処置WSラットに同所性移植した群

以上の4群で、1)ドナー抗原の分布、2)皮膚・心移植片に対する免疫応答について検討した。

1）無処置ラットに ^{51}Cr でラベルしたDA脾細胞を尾静脈より静注し、24時間後に各臓器内における抗原集積率を測定した。次に、各群のDSI後の2日目、5日目の肝臓、脾臓、胸腺におけるドナー脾細胞の分布をDAラットMHC class I抗原に対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色を用いて検討した。

2）各群でDSIの10日後にDAまたはLEWラットの皮膚あるいは心を移植し、生着日数を比較した。また、アロ抗原に対する免疫反応を、液性免疫反応（CDC titer）、細胞性免疫反応（DTH response）にて評価した。

【結果】

ドナー抗原の体内分布：アロ脾細胞投与後24時間目の各臓器への集積率は、肝に18%、脾臓に22%が集積し、他の臓器集積率が低値であった。免疫組織染色による検索では、DSIの2日目にS群では肝臓・脾臓・胸腺にドナー細胞が広く存在していた。これに対してSLG群では肝に、SLR群では脾臓及び胸腺にドナー細胞が存在しており、少なくとも肝移植後1日目にはSLG群では肝のみに、SLR群では肝外のみにドナー細胞抗原が局在していた。DSI後の5日目には、S群、SLR群の脾臓、胸腺に少数のドナー脾細胞が存在するのみで、全ての群で肝内のドナー細胞抗原が消失していた。従って、ドナー細胞抗原を局在させるモデルを作製できたと考えられた。

各群におけるアロ移植片の生着：CTL群のDA皮膚、心移植片の生着日数はそれぞれ8.3±0.8、11.0±1.4日であった。S群では皮膚移植、心移植の平均生着日数はそれぞれ8.2±1.1、10.7±2.3日とCTL群との間に差は認められなかった。SLG群では移植片が超急性的に拒絶され（皮膚、心移植片の平均生着日数はそれぞれ5.5±0.5、4.2±0.8日）、また、CDC、DTH反応も亢進していた。一方、SLR群では逆に生着延長が認められ(皮膚、心移植片の平均生着日数はそれぞれ16.5±2.6、29.5±3.7日)、CDC、DTH反応も抑制されていた。なお、無処置群、SLG群、SLR群におけるLEW皮膚移植片の生着日数には差がなかった（平均日数：9.0±1.0、9.3±1.5、9.7±0.6日）。

【総括】

本研究で考案したモデルは、アロ脾細胞投与後の24時間で同所性肝移植を行うことにより、アロ細胞を肝のみまたは肝外のみに限局させ、ドナー抗原に対する反応性をin vivoで検討できる系である。今回の結果は、抗原投与後の早期の肝臓はその後のドナー抗原に対する反応を増強していることを示している。この反応は抗原特異的な反応であり、肝と共に移入可能であり、また肝を除去することによって宿主の免疫応答を減弱させることが出来る。従って、アロ抗原に対して、肝臓は特殊な免疫反応性を有していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

アロ抗原に対する免疫反応に、肝臓が重要な役割を演じていることは古くから指摘されていた。現在まで、アロ抗原に対する免疫応答を解析する実験が多く報告されているが、肝における免疫応答は詳細に解明されていない。本研究は、小動物の同系肝移植の手法を用いて、投与アロ細胞抗原が肝のみに、または肝外のみに存在する実験モデルを作製し、アロ抗原に対する肝の免疫応答を解析したものである。その結果、肝臓のみにアロ抗原が存在している場合には、皮膚または心移植片は共に短期間で拒絶を受け、逆に、肝外に存在し、肝内に存在しない場合には生着期間が延長することを明らかにした。以上より、アロ抗原投与後、肝臓においてアロ抗原に対する強い免疫反応が発生していることが示唆された。本研究は、今後、肝の免疫応答を解析する上で有用な実験系であり、将来の免疫寛容誘導法の開発など移植免疫学の研究に価値あるものと評価され、博士（医学）の学位に値するものと認める。