



Title	Microchimerism in Thymus is Associated with Upregulated T helper type1 Cytokine Transcription during Cardiac Allograft Rejection in Rats
Author(s)	太田, 博文
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42862
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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 太 田 ひろ 文
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 6 8 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 8 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	Microchimerism in Thymus is Associated with Upregulated T helper type 1 Cytokine Transcription during Cardiac Allograft Rejection in Rats (ラット異所性心移植後の胸腺内マイクロカIMERイズムの消失とヘルパーTタイプ1サイトカインとの関連性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 白 倉 良 太 教 授 宮 坂 昌 之

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

これまでに小動物を用いた実験では胸腺内にドナー細胞を注入し、抗リンパ血清を短期間投与するとドナー特異的免疫寛容が誘導され、移植臓器が長期生着することが報告されている。そして、長期生着例ではmicrochimerism (MC) がレシピエントのいろいろな組織で認められている。しかし、胸腺でも存在する MC は臓器の拒絶反応、あるいは生着とどのように関わっているかについては明らかにされていない。本研究ではこれまで免疫寛容の誘導のために注目されてきた胸腺に焦点を当て、Polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて MC を検出し、ラット心移植後の胸腺内 MC の動態と移植臓器の拒絶反応が直接関連するかどうかを検討した。

(方法)

雄 DA ラット (RT1a)、雄 WS ラット (RT-1k) をそれぞれドナー、レシピエントに用いてドナー脾細胞 (5×10^7 個) の静注 (DSI) を移植10日前に投与する群としない群に分け異所性心移植 (HTx) を行った。移植後、胸腺、脾臓、肝臓、血液内のドナータイプの MC を PCR 法で検出し、胸腺、脾臓についてはさらに MC の存在を免疫組織化学染色法を用いて検討した。HTx 後の心移植片、胸腺、脾臓における拒絶反応の推移を検討するためにこの 3 臓器内の IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10 の mRNA レベルを reverse transcription (RT) -PCR 法にて半定量化し比較検討した。

(結果)

移植は行わず、DSI のみで60日間以上、胸腺、脾臓、肝臓、血液のすべてにおいて MC を検出した。一方、心移植のみを行った群では、移植心は 11.9 ± 0.5 日で拒絶されるが、移植後 7 日目の胸腺を除く全身の臓器で MC が認められた。DSI により移植前に MC を誘導してから HTx を行っても、生着日数は同様であり、この場合もまた、拒絶進行中 (移植後 7 日目) の胸腺においてのみ MC が消失した。抗ドナークラス I 抗原に対するモノクローナル抗体を用いた胸腺と脾臓の免疫組織化学染色法でも同様の結果を確認した。また、同種心移植を行ったレシピエントの胸腺での IL-2、IFN- γ の mRNA レベルは心移植片でのこれらサイトカインの推移と相関していたが、同系心移植群ではその相関が見られなかった。このことから胸腺内のサイトカインの反応は移植臓器内で起こっている抗ドナーに対する免疫反応と相関を持つことが示された。経時的な胸腺内サイトカインレベルの変化と胸腺内 MC の関連を検討した。胸腺内 MC が消失した 7 日目の同種心移植レシピエントでは胸腺における IL-2、IFN- γ の mRNA レベルが同

系心移植レシピエントの胸腺での mRNA レベルよりも有意に高いことから、胸腺内 Th1 サイトカインの変化は抗ドナー反応を反映していると推察された。Th2 サイトカイン (IL-4, IL-10) は同系心移植のレシピエントの胸腺でも同種心移植の場合と同様に上昇した。このことから胸腺内 MC の消失は胸腺での抗ドナー反応、特に Th1 サイトカインの上昇に関連する可能性が示唆された。

(総括)

PCR という高感度な方法で MC を検討した結果、胸腺内の MC は拒絶反応に一致して認められなくなることが明らかになった。この MC の消失時、胸腺内では移植臓器に誘導されている Th1 (IL-2, IFN- γ) サイトカインの上昇が観察され、積極的な胸腺内の免疫応答を伴った事象と考えられた。本研究の知見により移植臓器での抗ドナー反応を鋭敏に反映する胸腺内の MC は移植臓器の拒絶反応の指標になる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

移植臓器の生着とレシピエント内のマイクロカリエリズム (MC) の成立の相関性が示され、MC の成立が臓器生着のメカニズムとして注目されている。しかし、現在のところその詳細は不明である。そこで、本研究ではラット心移植後の MC の動態と移植臓器の拒絶反応が関連するかどうかを検討した。その結果、肝臓、脾臓、末梢血などには移植臓器の拒絶に関わらず MC は存在したが、胸腺内 MC は拒絶反応に伴って消失し、拒絶後に再び現れた。また、胸腺内 MC の消失は拒絶反応で惹起されたヘルパー T 1 タイプサイトカインの上昇にも相関した。これは胸腺内 MC が拒絶反応と密接に関連し、また移植臓器の拒絶反応の指標になり得る可能性を示唆している。本研究は今後、胸腺内 MC に関する移植免疫の研究や移植臓器の判定に役立つものと期待され、博士 (医学) の学位に値する。