



Title	Injection of Mitomycin-C(MMC)-treated spleen cells induces donor-specific unresponsiveness to cardiac allografts in rats.
Author(s)	谷川, 隆彦
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42922
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	谷 川 隆 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 8 3 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 5 月 28 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	Injection of Mitomycin-C (MMC)-treated spleen cells induces donor-specific unresponsiveness to cardiac allografts in rats. (ラットアロ心移植の系における Mitomycin-C (MMC) 処理脾細胞の経静脈的投与による免疫抑制効果の誘導)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 瀧 岡 利 之 教 授 白 倉 良 太

論 文 内 容 の 要 旨

(目的) サイクロスポリンやFK-506をはじめとする免疫抑制剤の開発により、臓器移植の治療成績は向上し、今日では臓器不全に対する治療法の一つとして確立された。しかしながら、これら非特異的免疫抑制剤を使用すれば compromised host として常に拒絶反応や感染症にさらされるため、ドナー抗原特異的免疫寛容の誘導は、移植免疫における重要な課題である。その中で、ドナー抗原の宿主への移植前移行は、その方法の一つとして試みられてきたが、投与経路や投与量の問題もありいまだ確立された方法とは言えない。投与抗原の種類もその1つであり、例えば生細胞を用いた場合、感作により拒絶反応が惹起された報告もある。本研究では投与抗原の修飾という点に着目し、投与するドナー脾細胞に Mitomycin-C (MMC) 処理を加えることによる免疫反応への影響をラットアロ心移植の系において検討した。

(方法) Fully allogeneic な組み合わせである DA (PT1^a) をドナー、BUF (RT1^b) および WS (RT1^k) をレシピエントとし、Lew (RT1^l) を third party ドナーとした。MMC 処理は脾細胞 5×10^7 個に対し $100 \mu\text{g/ml}$ の濃度で、 37°C 、30分間行なった。レシピエントに対し DA の無処置脾細胞 5×10^7 個を経静脈的に投与する群、MMC 処理後投与する群を作成し、10日後に異所性心移植を行ない生着日数を比較した。In vivo における免疫抑制効果を細胞性免疫あるいは抗体産生の面から検討するため、DTH (遅延型過敏反応検査) および CDC (補体依存性細胞障害検査) を行なった。また、in vitro での免疫抑制効果を、MLC (リンパ球混合培養検査) にて検討した。

(成績) DA ドナーから BUF レシピエントへの心移植片の生着日数は、無処置群の 7.2 ± 0.8 日 ($n=5$) に対し、MMC 処理 DA 脾細胞の移植前投与により 11.0 ± 6.6 日 ($n=5$) と有意な生着延長を認めた ($P < 0.01$)。一方、無処置 DA 脾細胞を移植前投与しても 9.3 ± 1.0 日 ($n=4$) と生着延長はなかった。同様に、DA ドナーから WS レシピエントへの心移植でも、無処置群 12 ± 1.5 日 ($n=5$)、無処置 DA 脾細胞投与群 11 ± 1.5 日 ($n=5$) に対し MMC 処理 DA 脾細胞投与群では 31 ± 16 日 ($n=4$) と有意な生着延長を認めた ($P < 0.05$)。これに対し、third party の Lew ドナーから WS レシピエントへの心移植では、無処置群 11 ± 2.0 日 ($n=3$) に対し MMC 処理 DA 脾細胞投与量 11 ± 0.6 日 ($n=3$) と生着延長はなかった。このことから、MMC 処理 DA 脾細胞の移植前投与による生着延長効果はドナーアロ抗原特異的で

あると考えられた。DTH (n=4/group) および CDC (n=4/group) においては MMC 処理 DA 脾細胞のレシピエントへの移植前投与により抗原特異的な免疫抑制効果を認め、細胞性免疫および抗体産生の両面からの免疫応答の抑制が示された。また、放射線照射 DA 脾細胞とナイロンウール非吸着 BUF リンパ節細胞による MLC の系に放射線照射 DA 脾細胞あるいは MMC 処理 DA 脾細胞を加えると、放射線照射 DA 脾細胞投与群では反応が増大したのに対し、MMC 処理 DA 脾細胞投与群では抑制された。一方、放射線照射 Lew 脾細胞とナイロンウール非吸着 BUF リンパ節細胞による MLC の系では MMC 処理 DA 脾細胞投与による免疫抑制効果は認めず、反応はむしろ増大した。このことは、MLC の系においても抗原特異的に T 細胞の反応を抑えることでの免疫抑制効果が示唆された。

(総括) MMC 処理 DA 脾細胞の移植前投与によりドナー抗原特異的に生着延長効果が認められた。また、in vivo で DTH 反応および抗体産生が抑制され、in vitro においても MLC の系で免疫抑制効果が確認された。MMC 処理によるドナー脾細胞の修飾と、その移植前投与によりドナー抗原特異的な免疫抑制効果が導入されたと考えられた。

論文審査の結果の要旨

臓器移植において非特異的な免疫抑制剤を使用すれば compromised host として常に拒絶反応や感染症、悪性腫瘍の発生の可能性にさらされる。従って、ドナー抗原特異的な免疫寛容の誘導は、移植免疫における重要な課題である。近年、Donor-Specific Transfusion によるドナー抗原特異的な免疫抑制の試みの中に、投与抗原に対し修飾を加え宿主に投与する方法が報告されている。本研究では、投与抗原の修飾という点に着目し、新たな方法として Mitomycin-C (MMC) 処理したドナー脾細胞を宿主に移植前投与し、その免疫反応をラットアロ心移植の系において検討した。その結果、移植片の有意な生着延長効果が得られることを明らかにした。さらに、細胞性免疫および抗体産生の面からも、免疫抑制効果を証明した。本研究は、Mitomycin-C (MMC) 処理ドナー脾細胞の移植前投与による抗原特異的な免疫抑制効果を初めて明らかにしたもので、移植・免疫学的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。