The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	FTY720 REDUCES T-CELL RECRUITMENT INTO MURINE INTESTINAL ALLOGRAFT AND PREVENTS ACTIVATION OF GRAFT-INFILTRATING CELLS
Author(s)	木村, 拓也
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45270
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

【16】

氏　　名	木村拓也（きむらたくや）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　18101　号
学位授与年月日	平成15年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	FTY720 REDUCES T-CELL RECRUITMENT INTO MURINE INTESTINAL ALLOGRAFT AND PREVENTS ACTIVATION OF GRAFT-INFILTRATING CELLS （FTY720は小腸移植における移植片内のT細胞の浸潤を抑制し、その活性化も防ぐ）
論文審査委員	（主査） 教　授　福澤　正洋 （副査） 教　授　白倉　良太　　教　授　平野　俊夫

論文内容の要旨

〔目　　的〕

小腸移植は短腸症候群や機能性腸疾患が適応となり、経口摂取の出来ない患者にとっては唯一の治療法である。しかし小腸移植は移植片内に豊富なリンパ組織を有するため、他の臓器移植に比べ、拒絶反応が強く、移植片の生着率は低い。一方、拒絶反応を抑制するため大量の免疫抑制剤を投与すると副作用や感染症による死亡が増加する。従って小腸移植の成績を向上するには新しい免疫抑制のプロトコールが望まれる。

FTY720はイサリア菌から産生した天然物を化学修飾した免疫抑制剤である。FTY720は肝、心、腎移植を中心に優れた免疫抑制効果が報告されている。またFK506より優れた効果を認め、FK506との相乗効果を示すことから注目されている。FTY720の詳細な作用機序は不明であるが、血中のリンパ球を減少させることで免疫抑制効果を有すると考えられている。血中から減少したリンパ球はリンパ節やパイエル板にホーミングし、リンパ球サブセットの発現にも影響を与えることが知られている。臓器移植における移植片では皮膚移植でCD3＋細胞、心移植で単核細胞の浸潤を抑制することが知られているが、小腸移植における浸潤細胞の検討はされていない。本研究はラット小腸移植におけるFTY720の拒絶反応の抑制効果と移植片浸潤細胞、特にリンパ球サブセットの面より免疫抑制機序の解明を行った。

〔方法ならびに成績〕

1）小腸移植におけるFTY720の免疫抑制効果

小腸移植後、FTY720を投与し、生存率及び移植片の組織学的検討を行った。対象は150-250 gの雌性ラットで、DA(RT1^{a})をドナーとしLEW(RT1^{l})をレシピエントに異所性小腸移植を行った。生存率の検討ではⅠ群（n＝5）をコントロール群とし、Ⅱ群（n＝5）をFTY720投与群（1 mg/kg/day、移植当日より5週間経管投与）とし、第60病日まで観察した。組織学的検討ではFTY720を第5病日まで投与し、第6病日に移植片をHE染色にて観察した。生存率はⅠ群で全例とも平均8.4日で死亡したが、Ⅱ群では全例とも60日まで生存し得た。またⅠ群は移植後より著しい体重の減少を認めたが、Ⅱ群では良好な体重増加を得た。組織学的検討ではⅠ群で上皮の脱落、小円形細胞の浸

潤、絨毛の平定化など拒絶反応に特徴的な所見を認めたが、Ⅱ群では小腸構造が保たれていた。

2）移植片内の浸潤細胞の検討

FTY720の免疫抑制機序を明らかにするため、移植片内のリンパ球数及びリンパ球サブセットの発現を検討した。対象はⅠ群（n=5）をコントロール群とし、Ⅱ群（n=5）をFTY720投与群（1 mg/kg/day、移植当日より第5病日まで経管投与）とし、第6病日に血液と移植片を採取した。移植片の腸間膜リンパ節（MLN）、パイエル板（PP）、上皮（IEL）、粘膜固有層（LPL）の各分画からリンパ球を分離しCD4、CD8、CD25（1L-2R）、CD45RA（B細胞）、TCRαβ、TCRγδで標識し、フローサイトメトリーで発現を検討した。

血中のリンパ球はⅠ群と比べ、Ⅱ群で有意に低値であった。移植片内のリンパ球数はMLN、PPで有意差は認めなかったが、IEL、LPLではⅠ群と比べ、Ⅱ群で有意に低値であった。

リンパ球サブセットはⅠ群と比較しⅡ群において CD4＋細胞の比率（%）は IEL、LPL で有意に高値であった（IEL；Ⅰ群18.6% vs Ⅱ群25.5%、LPL；Ⅰ群44.9% vs Ⅱ群65.7%）。CD8＋細胞およびCD25＋細胞の比率は全ての分画においてⅠ群と比較してⅡ群は有意に低値であった。〔CD8（MLN：Ⅰ群21.2% vs Ⅱ群14.2%、PP；Ⅰ群28.1% vs Ⅱ群12.8%、IEL：Ⅰ群59.1% vs Ⅱ群34.0%、LPL；Ⅰ群32.9% vs Ⅱ群14.4%）、CD25（MLN；Ⅰ群22.5% vs Ⅱ群9.2%、PP；Ⅰ群31.3% vs Ⅱ群18.1%、IEL；Ⅰ群8.1% vs Ⅱ群3.9%、LPL；Ⅰ群27.3% vs Ⅱ群5.2%）〕。CD45RA＋細胞の比率はⅡ群においてMLN、LPLで有意に低値を示し、PPで有意に高値であった。TCRはⅡ群においてαβ＋細胞の比率はPPで有意に低値、LPLで有意に高値を示し、またγ∂＋細胞の比率はPPで有意に低値であった。

〔総　　括〕

主要組織適合が不適合のラット小腸移植において、FTY720は拒絶反応の抑制効果を示し、また生着期間を延長させた。小腸移植における移植片の浸潤細胞の検討で、リンパ球浸潤抑制、細胞傷害性T細胞（CD8）、IL-2R（CD25）の発現の抑制が認められ、FTY720の作用機序として拒絶反応に重要なこれらの因子の抑制が示唆された。

論文審査の結果の要旨

小腸移植は移植片に豊富なリンパ組織を有するため、拒絶反応の頻度が高く、他の臓器移植に比べ成績が悪い。従って、小腸移植の成績向上には新しい免疫抑制のプロトコールが望まれる。本論文では新しい免疫抑制剤であるFTY720を用いて、ラット小腸移植における免疫抑制効果および、その作用機序を解明するため移植片の浸潤細胞の解析を行った。

FTY720投与により、ラット小腸移植のレシピエントは生存延長効果を認め、組織学的にも拒絶反応の抑制効果を認めた。また移植片の浸潤細胞の検討ではリンパ球浸潤の抑制、細胞障害性T細胞（CD8陽性細胞）、IL-2R（CD25陽性細胞）の発現の抑制が認められ、FTY720の作用機序として拒絶反応に重要なこれらの因子の抑制が関与することが明らかとなった。FTY720の移植片の浸潤細胞のリンパ球サブセットへの影響は解明されておらず、これまで知られていなかった知見である。

本論文の内容は、学位に値するものとして認める。