

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45270">https://hdl.handle.net/11094/45270</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	木村拓也
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<sup>a</sup>)をドナーとし LEW(RT1<sup>b</sup>)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)、TCR $\alpha\beta$ 、TCR $\gamma\delta$  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  $\alpha\beta$ +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  $\gamma\delta$ +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。