



Title	Role of Persistence of Antigen and Indirect Recognition in the Maintenance of Tolerance to Renal Allografts
Author(s)	奥見, 雅由
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48986
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	おく み まさ よし 奥 見 雅 由
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 4 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Role of Persistence of Antigen and Indirect Recognition in the Maintenance of Tolerance to Renal Allografts (同種移植腎に対する免疫寛容維持のための抗原の存在と間接認識の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 奥 山 明 彦 (副査) 教 授 宮 坂 昌 之 教 授 澤 芳 樹

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

免疫抑制剤の進歩により移植医療は大きく前進したが、非特異的免疫抑制療法に伴う種々の副作用は解決すべき問題である。これに対する治療戦略がドナー特異的免疫寛容の誘導であり、移植医療の目標の一つである。免疫寛容の現象およびその機序を解明していくことは移植研究において大きなテーマであるが、臨床応用を目指して解析するには大動物実験での検討が不可欠である。主要組織適合性抗原 (MHC) が確立された大動物である MGH (Massachusetts General Hospital) ミニプタを用いた two haplotype MHC class I 不適合同種腎移植モデルにおいて、シクロスポリン A の 12 日間投与で一様に免疫寛容が誘導される。移植腎を新たなドナータイプ MHC 腎で置換した場合、免疫抑制剤の投与なしで二次移植腎が全例拒絶なく生着することで、この免疫寛容状態が確認される。このモデルを用いてドナー特異的免疫寛容が維持される機序を解明するために、1) ドナー抗原が取り除かれた状態でどのくらいの期間免疫寛容が維持されるか、2) ドナー抗原が取り除かれた状態でドナー抗原認識経路の違いにより免疫寛容の維持または喪失が決定されるかを検討した。

[方法ならびに成績]

MGH ミニプタを用いて、12 日間のシクロスポリン A 投与により MHC class I 不適合同種腎に対する免疫寛容を誘導させた。まず、免疫寛容維持のためのドナー抗原の必要性を検討するために、移植腎を摘出し同時に免疫抑制剤の投与なしでドナータイプ MHC 腎を二次移植した群、摘出から 1 ヶ月後に二次移植した群、さらに 3～4 カ月後に二次移植した群に分け、それぞれの二次移植後の臨床経過を検討した。3～4 カ月後に二次移植した群の 1 例のみで二次移植腎が拒絶されたが、その他全ての二次移植腎は安定した腎機能で生着した。このことから、免疫寛容の維持にはドナー抗原の存在が必要であり、ドナー抗原の存在しない期間が最低 3 ヶ月続くと免疫寛容が喪失されていくことが示唆された。

次に、このドナー抗原の欠如している 3 ヶ月の間に、免疫寛容が誘導されたレシピエントをドナー抗原で再刺激することで、喪失されつつある免疫寛容が完全に破綻されるかどうかを検討した。方法としては、移植腎摘出 6 週後に

ドナー抗原で再刺激し、さらに6週後にドナータイプ MHC 腎を免疫抑制剤の投与なしで二次移植した。まず、3例にドナー抗原としてドナータイプ MHC の皮膚移植片(直接および間接認識経路)を用いて再刺激した。皮膚移植後、ドナーに対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性は著明に増加し、*in vitro* で T 細胞レベルでのドナー抗原感作を認めた。しかし二次移植腎が促進性に急性拒絶されたものは認めず、1例でのみ二次移植腎は約2ヶ月で拒絶された。全体としては再刺激なしで3ヶ月後に二次移植した群と類似の臨床経過を示した。そこで、ドナー抗原再刺激時の直接認識経路を排除する目的で、2例にドナータイプ MHC class I ペプチドを用いて間接認識経路のみで再刺激した。遅延型過敏症反応およびペプチドに対するリンパ球混合培養反応にて、ペプチドが間接認識経路により認識され、レシピエント T 細胞が活性化されたことを確認した。この2例ともペプチド投与によりドナーに対する CTL 活性の増加を認め、さらにペプチド投与6週目までに抗ドナー MHC class I IgG 抗体の産生を認めた。ペプチド投与6週後に二次移植したドナータイプ MHC 腎は促進性急性拒絶され、免疫寛容が破綻されたことが示された。

[総 括]

永続的な免疫寛容維持にはドナー抗原として移植腎が存在し続けることが必要であり、ドナー抗原が取り除かれた状況下では、間接認識経路が免疫寛容破綻に重要な役割を担っていることが示された。

論文審査の結果の要旨

現在の移植医療において、非特異的免疫抑制療法に伴う種々の副作用は解決すべき問題であり、これに対する治療戦略の一つがドナー特異的免疫寛容の誘導である。本研究では、免疫学的背景の確立したミニプタ同種腎移植モデルを用いて免疫寛容が維持される機序を解析するために、1) ドナー抗原が取り除かれた状態でどのくらいの期間免疫寛容が維持されるか、2) その状態でドナー抗原認識経路の違いにより免疫寛容の維持または喪失が決定されるかを検討している。免疫寛容維持にはドナー抗原として移植腎が存在し続けることが必要であり、ドナー抗原の除去下では、間接認識経路が免疫寛容破綻に重要な役割を担っている可能性が示された。これまでも免疫寛容の誘導・維持に関する知見は小動物移植実験で多く報告されてきたが、それらの手法は大動物では再現できないことが少なくなかった。しかし本結果は、臨床応用を目指した免疫寛容の誘導やそれを維持させる戦略を立てる上で、有益な情報となり得ると考えられる。よって本論文は学位に値するものと認める。