

Title	Depression of Complement Regulatory Factors in Rat and Human Renal Grafts is Associated with the Progress of Acute T-cell Mediated Rejection
Author(s)	山中, 和明
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55769
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"〉 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

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山中 和明
論文題名 Title	Depression of Complement Regulatory Factors in Rat and Human Renal Grafts is Associated with the Progress of Acute T-cell Mediated Rejection (ラットおよびヒト腎移植急性細胞性拒絶反応の増悪には補体制御因子の低下が関与する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>急性T細胞性拒絶反応(ATCMR)と補体の関係については、十分に解明されていない。そのため、我々はラット腎移植ATCMRモデルを作成し、補体因子および補体制御因子について検討した。さらに、ヒト移植腎における補体制御因子の発現と臨床経過について検討を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>方法：DAラットからLEWISラット(LEW)へ腎移植を施行したallograftモデルとLEW同士で腎移植を行ったsyngeneic graftモデルを作成し、補体因子と補体制御因子の発現について検討した。また補体制御因子CrryとCD59に対する抗体をallograftモデルに投与し生存率を検討した。さらに、当科でATCMRと診断されたヒト腎移植症例67例を免疫組織染色により、補体制御因子membrane cofactor protein(MCP)の高発現群と低発現群に分け、それぞれの臨床経過について検討した。</p> <p>成績：qRT-PCRにより、補体因子の発現を検討したところ、syngeneic graftモデルと比較しallograftモデルで、C1q、Factor B、C3、C3a receptor、C5a receptor、C9のmRNAの発現は有意に上昇していた。しかし、C4とC5には有意な上昇は認めなかった。さらに免疫組織染色でfactor Bの発現が、allograftで有意に上昇していることを確認した。次に補体制御因子の発現を検討したところ、CD59とCrryのmRNAの発現は有意に低下していた。免疫組織染色でも、CD59とCrryがともにallograftモデルで有意に発現低下していることを認めた。また抗Crry抗体を投与すると平均生存期間は4.80日と有意に短縮し($P < 0.01$)、抗CD59抗体投与でも5.86日と短縮していた($p = 0.08$)。次にヒト腎移植ACR症例67例におけるMCPの発現について検討したところ、高発現群($n = 34$)は低発現群($n = 33$)と比較し、ATCMR治療後の血清Creは有意に低く、移植腎5年生着率は有意に高かった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>ラット腎移植ATCMRモデルにより、factor Bの発現上昇から第2経路の活性化が示唆された。またATCMRでは、補体制御因子の発現低下し、ATCMR増悪を助長すると考えられた。がヒト腎移植ATCMR症例のMCP高発現群では、ATCMRの治療に対し良好な反応性を示し、移植腎予後は良好であることが示唆されたため、補体制御がATCMRに対する新しい治療のターゲットとなりうる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山中 和明	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査 大阪大学教授 木村 正
	副 査 大阪大学教授 奥村 明之進

論文審査の結果の要旨

急性T細胞性拒絶反応 (ATCMR) と補体の関係については、十分に解明されていない。そのため、我々はラット腎移植ATCMRモデルを作成し、補体因子および補体制御因子について検討した。さらに、ヒト移植腎における補体制御因子の発現と臨床経過について検討を行った。

DAラットからLEWISラット (LEW) へ腎移植を施行したallograftモデルとLEW同士で腎移植を行ったsyngeneic graftモデルを作成し、補体因子と補体制御因子の発現について検討した。また補体制御因子CrryとCD59に対する抗体をallograftモデルに投与し生存率を検討した。さらに、当科でATCMRと診断されたヒト腎移植症例67例を免疫組織染色により、補体制御因子membrane cofactor protein (MCP) の高発現群と低発現群に分け、それぞれの臨床経過について検討した。qRT-PCRにより、補体因子の発現を検討したところ、syngeneic graftモデルと比較しallograftモデルで、C1q、Factor B、C3、C3a receptor、C5a receptor、C9のmRNAの発現は有意に上昇していた。しかし、C4とC5には有意な上昇は認めなかった。さらに免疫組織染色でfactor Bの発現が、allograftで有意に上昇していることを確認した。次に補体制御因子の発現を検討したところ、CD59とCrryのmRNAの発現は有意に低下していた。免疫組織染色でも、CD59とCrryがともにallograftモデルで有意に発現低下していることを認めた。また抗Crry抗体を投与すると平均生存期間は4.80日と有意に短縮し ($P < 0.01$)、抗CD59抗体投与でも5.86日と短縮していた ($p = 0.08$)。次にヒト腎移植ACR症例67例におけるMCPの発現について検討したところ、高発現群 ($n = 34$) は低発現群 ($n = 33$) と比較し、ATCMR治療後の血清Creは有意に低く、移植腎5年生着率は有意に高かった。

ラット腎移植ATCMRモデルにより、factor Bの発現上昇から第2経路の活性化が示唆された。またATCMRでは、補体制御因子の発現低下し、ATCMR増悪を助長すると考えられた。がヒト腎移植ATCMR症例のMCP高発現群では、ATCMRの治療に対し良好な反応性を示し、移植腎予後は良好であることが示唆されたため、補体制御がATCMRに対する新しい治療のターゲットとなりうる可能性が示唆された。

審査の結果、上記の報告は学位に値するものと認める。