

Title	Blocking of CCR5 and CXCR3 Suppresses the Infiltration of Macrophages in Acute Renal Allograft Rejection
Author(s)	角田, 洋一
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58916">https://hdl.handle.net/11094/58916</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>〉</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	かく た よう いち 角 田 洋 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学位記番号	第 25126 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Blocking of CCR5 and CXCR3 Suppresses the Infiltration of Macrophages in Acute Renal Allograft Rejection (CCR5、CXCR3の阻害は腎移植急性拒絶反応におけるマクロファージの浸潤は抑制する。)
論文審査委員	(主査) 教 授 野々村祝夫 (副査) 教 授 澤 芳樹 教 授 楽木 宏実

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 〔 目 的 〕

近年の免疫抑制療法の進歩に伴い、腎移植後の急性拒絶反応（AR）の頻度は減少し生着率は飛躍的に向上した。しかし、ARは依然として長期予後に影響を及ぼす重大なリスクファクターである。ケモカインの受容体のひとつであるCCR5が欠損している患者は、腎移植の成績が非常に良好であることが知られており、ARを抑制する手段としてケモカイン受容体を阻害する方法が注目を集めている。ケモカイン受容体のうちAR抑制に最も効果的であると考えられているのがCCR5とCXCR3の阻害である。T細胞とマクロファージは両者とも発現しており、T細胞においては移植臓器への遊走に関与していることが報告されている。マクロファージはAR発症時の移植腎に浸潤している細胞のうち30～60%を占めているが、ARにおけるマクロファージのCCR5とCXCR3の役割についてはよく分かっていない。そこで、ケモカイン受容体拮抗薬であるCCR5/CXCR3拮抗薬（TAK779、以下TAK）のラット腎移植急性拒絶反応モデルに対する効果を、マクロファージを中心に検討した。

## 〔 方法ならびに成績 〕

ラット腎移植急性拒絶反応モデルにはMHCフルミスマッチであるDark Agoutiラット（RT1<sup>aa</sup>）とLewisラット（RT1<sup>l</sup>）を用いて、LewisラットにDark Agoutiラットの左腎を同所性腎移植した。その際、血管、尿管は顕微鏡下に10-0プロリン糸にて端々吻合した。移植後にLewisラットの右腎は摘除し、生存率で生着率を評価した。ラットを以下の4群に分けて検討した：コントロール群（PBSを移植当日から廃絶日まで皮下注射）、TAK群（TAK779 10mg/kgを移植当日から移植後14日目または廃絶日まで皮下注射）、サイクロスポリン（CsA）群（CsA2mg/kgを移植当日から移植後5日目まで皮下注射）、CsA+TAK群（TAK779 10mg/kgを移植当日から移植後14日目または廃絶日まで皮下注射、CsA2mg/kgを移植当日から移植後5日目まで皮下注射）。生着率の評価は各群6匹ずつでおこなった。マクロファージ（CD11b陽性細胞）の分離には磁気ビーズを用いた。

コントロール群では非常に高度なARの病理所見を呈し移植後6.5日目（中央値）で廃絶となったが、TAK群では廃絶日は移植後8日目（中央値）とわずかではあるが、有意差をもって生

着日数の延長効果が認められた。移植腎に浸潤しているCD4陽性細胞、CD8陽性細胞、ED-1陽性細胞の数はTAK群で減少しており、INF $\gamma$ 、IL-2、IL-18の産生も抑制されていた。コントロール群の腎臓から分離してきたマクロファージでは、脾臓から分離してきたマクロファージよりもCCR5、CXCR3の発現が上昇しており、尿管に浸潤しているマクロファージにおいてのみ両者の発現が認められた。また、活性化したマクロファージに関連するサイトカイン、ケモカインであるIL-1 $\beta$ 、IL-18、CCL2、CCL4も腎臓から分離してきたマクロファージにおいて上昇していた。さらにTAK群の腎臓から分離してきたマクロファージではCCR5、CXCR3、IL-1 $\beta$ 、IL-18、CCL2、CCL4の発現は抑制されていた。CsA群の廃絶日は移植後9日目（中央値）であったが、CsA+TAK群では移植後44日（中央値）であり、著明な生着日数の延長効果が認められた。CsA群では移植腎に浸潤しているCD4陽性細胞、CD8陽性細胞は抑制されていたが、マクロファージの浸潤は徐々に増加していき、マクロファージ優位な拒絶反応像を呈していた。しかし、CsA+TAK群では移植腎へのマクロファージの浸潤は抑制されており、IL-1 $\beta$ 、IL-18、CCL2、CCL4も抑制されていた。

〔 総 括 〕

ラット腎移植急性拒絶反応モデルにおいて、CCR5/CXCR3拮抗薬はCsAとの併用により著明な生着率の延長効果が認められた。作用機序としてT細胞の移植腎への遊走抑制効果とマクロファージの尿管への浸潤抑制効果、活性化の抑制効果が考えられた。CCR5、CXCR3の阻害は腎移植後ARの有効な治療手段となる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

急性拒絶反応における、移植腎へのリンパ球の遊走に重要な役割を果たしているのが、様々なケモカインとケモカイン受容体の結合である。今回、我々はラット急性拒絶反応モデルにおけるCCR5/CXCR3 antagonistの効果について、マクロファージを中心に検討した。CCR5/CXCR3 antagonist単独投与ではCD4陽性T細胞の浸潤は抑制され、生着率はわずかに延長した。移植腎に浸潤しているマクロファージではCCR5とCXCR3、マクロファージ関連サイトカイン及びケモカインの発現が上昇していたが、CCR5/CXCR3 antagonistの投与によってこれらの発現は抑制された。またCCR5とCXCR3は尿管に浸潤しているマクロファージにおいてのみ発現が認められた。CsA単独投与と比較して、CsAとCCR5/CXCR3 antagonistの併用療法ではマクロファージの浸潤が抑制され、生着率が非常に延長した。併用療法群ではマクロファージ関連サイトカインおよびケモカインの発現も抑制されていた。CCR5/CXCR3 antagonistは単独投与またはCsAとの併用において急性拒絶反応抑制効果が認められた。機序としてT細胞の移植腎への遊走を抑制するのみならず、マクロファージの浸潤を抑制する効果が考えられた。審査の結果、上記の報告は学位に値するもの認める。