



Title	Effects of a calcineurin inhibitor, FK506, and a CCR5/CXCR3 antagonist, TAK-779, in a rat small intestinal transplantation model
Author(s)	高間, 勇一
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58956
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

氏 名	たか ま ゆう いち 高 間 勇 一
博士の専攻分野の名称	博 士（医学）
学 位 記 番 号	第 2 4 8 5 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 23 年 7 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	Effects of a calcineurin inhibitor, FK506, and a CCR5/CXCR3 antagonist, TAK-779, in a rat small intestinal transplantation model （ラット小腸移植モデルにおけるカルシニューリン阻害剤 FK506 と CCR5/CXCR3 阻害剤 TAK-779 の効果）
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福澤 正洋 (副査) 教 授 森 正樹 教 授 竹田 潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

小腸移植は腸管機能不全に対する有用な治療法である。しかし、腸管の免疫原性のため、他の固形臓器移植に比べ拒絶反応の管理が困難である。カルシニューリン阻害剤であるFK506は小腸移植を含む固形臓器移植において免疫抑制剤として用いられ、リンパ球の活性化・分化増殖を抑制する事で免疫抑制効果を発揮するしている。一方、活性化したリンパ球には炎症性ケモカインレセプターCCR5およびCXCR3が発現しており移植臓器へのリンパ球の遊走に関与する。教室では、CCR5およびCXCR3陽性T細胞の遊走を抑制するケモカイン結合阻害剤TAK-779を用いてラット小腸移植モデルにおける免疫抑制効果を報告したが、その抑制効果は十分なものではなかった。そこで、今回私はFK506がケモカインレセプターCCR5およびCXCR3の発現に及ぼす影響を調べ、TAK-779との併用を行い、それぞれの免疫抑制効果の検討を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

DAラットまたはLEWラットをドナーとし、小腸グラフトを採取しLEWラットへ異所性小腸移植を施行した。DAラットをドナーとし免疫抑制を行わないAllogeneic群、FK506を1mg/kg/dayで術後5日目まで投与したFK506群、TAK-779を10mg/kg/dayで術後10日目まで投与したTAK-779群、FK506とTAK-779とを同容量用法で併用した群、LEWラットをドナーとするSyngeneic群の5群を設定した。まず、小腸移植グラフトの生存日数はAllogeneic群が7±0.3日に対し、FK506群が12±1日、TAK-779群が9.8±0.5日と有意に延長し、併用群では18±1.5日とさらに有意に延長した。尚、Syngeneic群では全て30日以上のグラフト生存であった。次に術後6日目のグラフト組織像を評価した。Allogeneic群では絨毛・陰窩の破壊を認めsevere rejectionの所見であった。FK506群では局所的に陰窩のダメージを認めた。TAK-779群では絨毛の短縮と粘液産生の低下を認め mild rejection の所見であった。併用群では絨毛の短縮、陰窩のダメージ、粘液産生低下を認めず拒絶の所見を認めなかった。以上より、FK506とTAK-779との併用で、単独投与に比べ有意なグラフト生存の延長効果が示された。

次に、併用によるリンパ球の増殖・活性化に及ぼす影響を検討するために、単独投与と併用のAlloantigenに対するリンパ球の反応の差異をリンパ球混合培養反応とIFN- γ 産生を測定することで比較した。術後6日目に採取したレシピエントの脾臓および腸間膜リンパ節のリンパ球を用いたリンパ球混合培養反応、およびIFN- γ 産生測定で比較した。FK506とTAK-779の併用で、細胞増殖反応およびIFN- γ 産生は、TAK-779単独投与より有意に抑制された。

次に、FK506とTAK-779の併用によるリンパ球の遊走に及ぼす影響を検討するために、術後6日目のグラフトの腸管膜リンパ節およびパイエル板のリンパ球でのケモカインレセプターCCR5およびCXCR3の発現を、フローサイトメトリーを使用して測定した。CCR5およびCXCR3の発現は、Allogeneic群に対してTAK-779群、併用群で有意に低下していた。

〔 総 括 〕
FK506とTAK-779の併用群では、各単独投与より小腸移植グラフト生存の延長を認め、FK506の効果である細胞増殖・IFN- γ 産生の抑制、およびTAK-779の効果であるケモカインレセプターCCR5・CXCR3発現の低下との相加効果を認めた。両薬剤の併用は、小腸移植の免疫抑制療法として有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

小腸移植は、腸管不全の有用な治療法であるが、拒絶反応の管理が困難である。リンパ球の活性化・分化増殖を抑制するカルシニューリン阻害剤FK506と、活性化したリンパ球に発現する炎症性ケモカインレセプターCCR5およびCXCR3の結合阻害剤TAK-779を用いて、ラット小腸移植モデルにおける免疫抑制効果の検討を行った論文である。

小腸移植グラフトの生存日数はAllogeneic群が 7 ± 0.3 日に対し、FK506群が 12 ± 1 日、TAK-779群が 9.8 ± 0.5 日と有意に延長し、FK506とTAK-779の併用群では 18 ± 1.5 日と各単独投与より小腸移植グラフト生存の延長を有意に認めている。併用によりFK506の効果である細胞増殖・IFN- γ 産生の抑制、およびTAK-779の効果であるケモカインレセプターCCR5・CXCR3陽性細胞の割合の低下を認めている。両薬剤の併用は、相加効果を示し小腸移植の免疫抑制療法として有用であることが示され、学位の授与に値すると思われる。