



Title	The effect of a novel immunosuppressive drug, a PAK-2 inhibitor, on macrophage differentiation/polarization in a rat small intestinal transplantation model
Author(s)	児玉, 匡
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76446
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、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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	児玉 匡
論文題名 Title	The effect of a novel immunosuppressive drug, a PAK-2 inhibitor, on macrophage differentiation/polarization in a rat small intestinal transplantation model (新規免疫抑制、PAK-2阻害薬のラット小腸移植におけるマクロファージ分化/局在に対する効果)
論文内容の要旨 〔目的〕 カルシニューリンインヒビター (CNI) により臓器移植グラフトの生存率は改善したが、小腸移植においてはあまり劇的な改善は認めない。この原因の一つにCNIの高濃度下では腎不全を来とし、グラフト生存に影響があると推測されている。PQA-18 (プレニルキノリンカルボン誘導体18) は、PAK-2 (p21 activated kinase 2) を阻害することにより、サイトカイン産生とマクロファージ (Mφ) 分化を抑制する新規免疫抑制剤であり、ラット小腸移植モデルを用いてPQA-18の小腸移植に対する効果を評価した。 〔方法〕 7~9週齢のオスDAラットから約15 cmの腸管グラフトをレシピエントとなる同週齢のオスLewisラットに移植した。グラフトの両端は体外へと導出しストマとするThiry-Vella loopの異所性小腸移植モデルを作成した。レシピエントは術後1日目から2週間、PQA-18 (4 mg/kg/日) を腹腔内投与したPQA-18群 (PQA群) と非投与群 (ITx群) に分けて、グラフトの生存期間を評価した。これまでの当科での実験同様に、グラフト生存の判定にはストマ色調、腹部腫瘍の有無で判定した。PQA-18の効果を見るために、移植後6日目の末梢血分画、移植後10日目、14日目の血清CRE、BUNを測定した。 次に、移植後6日目のレシピエント腸管膜リンパ節からCD3+T細胞を分離して、マイトマイシン処理したDAラットの脾細胞を混合し、4日間培養した。WST-8活性を用いてCD3+T細胞の増殖率を測定する混合リンパ球反応検査 (MLR) を行った。 また、同じ移植後6日目にグラフトの腸管膜リンパ節 (gMLN) とパイエル板 (gPP) を回収し、FITC-抗ラットMHC-class II抗体ならびに、APC-抗ラットCD11b/c抗体で二重染色し、FACSでそれぞれの浸潤Mφを測定した。 さらに、レシピエントの骨髓細胞から骨髓幹細胞を回収し、G-CSFを加えた培地で5 μM、10 μM、20 μMの各濃度でPQA-18を投与し4日間培養し、それぞれMφへの分化・増殖を同様にFACSで測定した。 〔成績〕 グラフト生存期間はITx群の7.0±0.77日 (n = 9) に対し、PQA群では10.7±1.26日 (n = 10) (p < 0.001) と延長を認め、組織像でも絨毛の長さ比較的明確な違いを認めた。血液検査ではPQA群で好中球、単球の増加抑制を認めた一方で、CRE、BUNの値には両群間に有意な差を認めなかった。 MLRではITx群で9.44±1.21に対しPQA群では4.71±0.55 (n = 4) (p < 0.05) とPQA群でリンパ球の増殖抑制を認めた。gMLNおよびgPP内のMφの測定ではgMLNでITx群60.55±2.18%に対し、PQA群で45.20±3.20% (n = 6) (p < 0.01)、gPPでは42.42±3.61%に対し29.8±3.21% (n = 6) (p < 0.05) といずれもPQA群でMφの減少を認めた。 骨髓幹細胞の分化・培養ではコントロール群が14.45±2.40%に対し、PQA-18を20 μM加えた群では5.01±2.09% (n = 6) (p < 0.05) とMφへの分化抑制が確認された。 〔総括〕 PQA-18は小腸移植グラフトの生存を有意に延長し、移植グラフトへのMφの浸潤および分化を抑制することが判明した。PQA-18は従来の免疫抑制剤とは異なる経路でグラフトの生存を延長させ、腎障害を伴わない新たな免疫抑制剤としての効果が期待できた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 児玉 匡			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	奥山 宏臣
	副 査	大阪大学教授	新 谷 康
	副 査	大阪大学教授	竹 田 環
論文審査の結果の要旨 これまでの臓器移植に対する免疫抑制薬は、獲得免疫であるT細胞が主に標的とされていた。本研究ではラット小腸移植モデルに対し新規免疫抑制剤であるPAK-2阻害薬を使用することで、自然免疫を担うマクロファージに注目し、小腸移植における新たな免疫抑制の効果を検討した。PAK-2阻害剤であるPQA-18を投与することで移植グラフトへのマクロファージの浸潤および骨髄細胞からマクロファージの分化を抑制し、小腸移植においてグラフト生存の延長効果を認めた。またカリシュニューリンインヒビターといった既存の免疫抑制剤で生じる腎機能障害を認めなかった。 小腸移植においては他の臓器移植と比較すると、まだグラフト生存率が芳しく無い状態ではあるが、小腸において発達している自然免疫に対する新しい免疫抑制法の検討は、将来的に臨床での小腸移植グラフトの生存延長に期待が持てるという点において新規性を有し、学位の授与に値すると考えられる。			