

氏 名	うり ゆうはら けん じ 瓜 生 原 健 嗣
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1880 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Thymectomy impairs but does not uniformly abrogate long-term acceptance of semi-identical liver allograft in inbred miniature swine temporarily treated with FK506 (胸腺摘除はミニブタにおける一時的 FK506 投与による主要組織適合性抗原半一致肝アログラフトの長期受容に影響を及ぼしうるが一律に阻害するものではない)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 口 志 文 教 授 三 森 経 世 教 授 湊 長 博

論 文 内 容 の 要 旨

これまでにミニブタを用いた主要組織適合性抗原半一致肝移植において免疫抑制剤である FK506 の術後12日間投与により長期受容が得られることが確認されている。また、この長期受容は各種 *in vitro* 検査において第三者の抗原に対しては反応するがドナーに対しては免疫反応を起こさないドナー特異的受容であることがわかっているが、その機序については明らかになっていない(1)。一般に免疫寛容誘導の機序として、胸腺のような一次リンパ組織を介した中枢性免疫寛容と二次リンパ組織を介した末梢性免疫寛容に分類する概念が存在する。本研究では、この長期受容が、中枢性か末梢性、いずれの免疫機序により導かれるものかを胸腺摘除を行うことにより検証した。

15頭のミニブタに対し胸腺摘除を行い、その3～4週後に主要組織適合性抗原半一致の同所性肝移植を行った(ブタ主要組織適合性抗原 SLA^{cd} [class I^{c/d}・class II^{c/d}] ドナー, SLA^{dd} [class I^{d/d}・class II^{d/d}] レシピエント)。そのうちの12頭に対しては移植後12日間 FK506 投与を行い、3頭には免疫抑制剤を投与しなかった。これとは別に5頭に胸腺摘除を施行せず主要組織適合性抗原半一致の同所性肝移植を行い FK506 を術後12日間投与した。これらのブタにおいて、移植肝生着期間、肝生化学検査、肝病理組織検査、細胞性及び液性免疫反応の分析を行った。

胸腺摘除を受けていない5頭は、従来の報告通り FK506 術後12日間投与下に長期受容を得てドナー特異的免疫学的無反応の状態となった。12頭の FK506 投与下胸腺摘除ブタのうち、7頭は非免疫学的理由により移植後3ヶ月以内に死亡し、残る5頭は6ヶ月以上長期生存した(180～450日)。この長期生存5頭のうち2頭において移植後54日を経過した時点でドナーに対する免疫反応を示すようになり(リンパ球混合培養反応試験, 細胞障害性リンパ球反応試験, 抗ドナー抗体検出試験), 最終的に移植後180日に拒絶反応による肝不全にて死亡した。残る3頭は最高450日間移植肝を拒絶することなく保持し、一過性に陽性のリンパ球混合培養反応が見られたものの細胞障害性リンパ球反応試験や抗ドナー抗体検出試験においては一貫して陰性であり、総じてドナー特異的免疫学的無反応を示した。胸腺摘除されたが免疫抑制療法を受けなかった3頭は、すべて移植肝を急性に拒絶し、かつドナー抗原に対する細胞性および液性免疫反応を示した。

結論として、移植前胸腺全摘除はミニブタにおける一時的 FK506 投与による主要組織適合性抗原半一致移植肝の長期受容に影響を及ぼしたが一律に阻害するものではなかった。このことは、移植肝の長期受容が個体によっては中枢性の免疫機序を介さず末梢性の免疫機序により導かれ得ることを示すものと考えられる。

本研究は肝移植における免疫寛容導入法開発のための基礎資料となるものである。

1. Fumitaka Oike, Stephanie Talpe, Masayuki Otsuka, Jean-Paul Dehoux, Jan Lerut, Jean-Bernard Otte, Pierre Gianello.

A 12-day course of FK506 allows long-term acceptance of semi-identical liver allograft in inbred miniature swine.
(FK506 の12日間投与による inbred ブタ, セミアイデンティカル移植肝の長期免疫寛容導入)

論文審査の結果の要旨

これまでに inbred 純系ミニブタを用いた MHC one haplotype identical の肝移植において、術後12日間の FK506 投与により免疫寛容が得られることが確認されている。当研究では、この免疫寛容が、中枢性か末梢性、いずれの免疫機序によるものかを胸腺摘除を行うことにより検証した。

15頭のブタに対し胸腺摘除を行い、その3～4週後に one haplotype identical の肝移植を行った。うち12頭に対して12日間 FK506 を投与し、3頭には投与しなかった。コントロールとして5頭に胸腺温存下に肝移植を行い FK506 を投与した。

胸腺温存の5頭はすべて長期生存し、従来の報告通りドナー特異的免疫寛容となった。FK506 を投与された12頭の胸腺摘除ブタのうち2頭は拒絶反応による肝不全にて死亡した。12頭中3頭は移植肝を拒絶せず長期生存し、総じてドナー特異的無反応を示した。胸腺摘除され免疫抑制剤の投与を受けなかった3頭は、すべて移植肝を拒絶し死亡した。

ブタ肝移植免疫寛容モデルにおいて、胸腺摘除は移植肝の長期受容に影響を及ぼしたが一律に阻害するものではなかった。このことは、移植肝の長期受容が個体によっては中枢性の免疫機序を介さず末梢性の免疫機序により導かれ得ることを示すものと考えられた。

以上の研究は肝移植後の免疫寛容機構の解明に貢献し、臓器移植の成績向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年3月7日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。