

氏名	リュウ 劉	ユ 愉
学位(専攻分野)	博士(医学)	
学位記番号	医博第2266号	
学位授与の日付	平成12年5月23日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻	
学位論文題目	Immunosuppressant-free allotransplantation of the trachea: The antigenicity of tracheal grafts can be reduced by removing the epithelium and mixed glands from the graft by detergent treatment (免疫抑制剤を投与しない気管同種移植: Detergent 処理を用いた低免疫原性気管グラフトの開発に関する研究)	
論文調査委員	(主査) 教授 和田洋巳 教授 米田正始 教授 清水慶彦	

### 論文内容の要旨

抗原性が強いといわれる気管上皮細胞と粘液腺を Detergent 処理によって除去した気管グラフトを作製し、このグラフトを用いれば免疫抑制剤を投与せずに気管同種移植を行うことが可能かどうかを、犬による動物実験で検討した。

Detergent による気管処理方法としては、まずドナー犬から摘出直後の気管の内腔面をプラスチック製薬匙で擦過し、室温の流水で洗浄し、続いて 4°C の 3.0% 食塩水に 10 分間浸漬したのち、内腔面を再度擦過した。その後、1% t-Octylphenoxypolyethoxyethanol (Triton X-100<sup>®</sup>) 水溶液に持続攪拌下、4°C で 12 時間浸漬した。さらにもう一度内腔面を擦過した。以上の操作を繰り返し計 4 回、約 48 時間処理し、生理食塩水でよく洗浄した。移植を行うまで 4°C の生理食塩水で保存した。処理前後の気管は光学顕微鏡、MHC (major histocompatibility complex)-II 免疫染色、走査電子顕微鏡により細胞除去の程度について検討した。

気管同種移植手術方法としては、上述処理したグラフト (Detergent treatment group, n=6) を用いてレシピエント犬の胸部気管を分岐部より口側 5 リング目から 5 軟骨輪切除した後、切除部位に処理したグラフト 5 軟骨輪分をテレスコープ状に端端吻合した。吻合部は大網で被覆した。術後定期的に気管支鏡検査を行った。免疫抑制剤は投与しなかった。また、摘出直後の気管グラフトを処理せずに同じ方法で同種移植を行い対象群とした (Control group, n=6)。

Detergent treatment group では、作製したグラフト 6 個のうち、5 個で気管の上皮細胞および粘液腺が完全に除去されていることが光学顕微鏡及び走査電子顕微鏡で確認された。処理前気管上皮では MHC-II の発現が認められたが、軟骨は MHC-II 抗原の発現は陰性であった。処理後ではその気管上皮が完全に除去されている 5 個では、MHC-II 抗原は認められなかった。術後 4 頭は 6 カ月以上の観察期間をおいて犠牲死させた。一頭は長期観察のため生存させ現在 17 カ月を超えて生存中である。気管支鏡検査では、術後 2 週間の時点で、グラフトの発赤、浮腫が認められたが、2-3 カ月後には移植気管内腔は光沢があり、上皮細胞の再生が示唆された。グラフトの軟化、狭窄は認められなかった。屠殺時の肉眼所見では、移植した気管グラフトは生着していた。光学顕微鏡および走査電子顕微鏡により上皮細胞の再生が確認された。残る 1 個のグラフトでは気管上皮細胞の残留及び術後中等度のグラフト狭窄が認められた。

Control group では、術後 2 週目からグラフトの狭窄、肉芽組織の増生、壊死が起こり、リンパ球と単核細胞の浸潤が認められた。病理組織的にも拒絶反応が示唆された。

以上の結果から Detergent 処理でイヌ気管グラフトの上皮と粘液腺は完全に除去し得ること、および上皮と粘液腺を完全に除去したグラフトを用いると、免疫抑制剤を投与せずにイヌ気管同種移植が可能であることが判明した。

### 論文審査の結果の要旨

気管の広範囲病変に対する切除後、直接吻合による再建が不可能な場合気管同種移植は一つの選択肢になる。免疫抑制剤

の副作用を避けるため、本研究では抗原性が強い気管上皮細胞と粘液腺を4°CのDetergentで約48時間の処理により除去した気管グラフトを作製し、免疫抑制剤を投与せずに気管同種移植を行うことが可能かどうかを、犬による動物実験で検討した(Detergent treatment group, n=6)。また、摘出直後の気管グラフトを処理せずに同じ方法で同種移植を行い対象群とした(Control group, n=6)。

Detergent treatment groupでは、作製したグラフト6個のうち、5個で気管の上皮細胞と粘液腺が完全に除去されていることが確認された。処理前気管上皮と粘液腺ではMHC-IIの発現が認められたが、処理後ではその気管上皮と粘液腺が完全に除去されて、MHC-II抗原は認められなかった。細胞が完全に除去されていた5例では術後グラフトは生着し狭窄も認められなかった。細胞除去が不完全な残る1個のグラフトでは術後中等度の狭窄が認められた。

Control groupでは、術後2週目からグラフトの狭窄、肉芽組織増生が起こり、リンパ球と単核細胞の浸潤が認められた。以上の結果からDetergent処理でイヌ気管グラフトの上皮と粘液腺は完全に除去し得ること、およびこのようなグラフトを用いると、免疫抑制剤を投与せずにイヌ気管同種移植が可能であることが判明した。

以上の研究は気管移植における気管上皮と粘液腺の役割の解明に貢献し気管移植外科の進歩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12年5月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。