

氏名 小林 國男  
こばやし くに お  
 学位の種類 医学博士  
 学位記番号 論医博第740号  
 学位授与の日付 昭和53年7月24日  
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当  
 学位論文題目 HYPERACUTE REJECTION OF RENAL  
 ALLOGRAFTS IN THE PRIMATE.  
 Protective Effect of F(ab')<sub>2</sub> Fragment of Hyperimmune  
 Serum  
 (サル同種腎移植における Hyperacute Rejection に対する免疫血清  
 F(ab')<sub>2</sub> 分画の予防効果)

(主査)  
 論文調査委員 教授 花岡正男 教授 桂 義元 教授 戸部隆吉

### 論文内容の要旨

同種腎移植における Hyperacute Rejection は Recipient 血清中の抗体が移植組織抗原と反応し腎皮質血管内皮に免疫学的損傷をひきおこし血栓形成と血流の途絶をきたすに至る。Kissmeyer-Nielsen らの最初の報告以来 Hyperacute Rejection の予防は臨床腎移植における大きな課題であるが、異種移植あるいは感作同種移植を用いた各種の治療実験にもかかわらず今日まで満足すべき結果は得られていない。著者は Hyperacute Rejection 研究の実験モデルとしてサル (*macaca speciosa*) に皮膚移植を繰り返すことにより人間にみられると類似の cytotoxic antibody titer をもつ組合せを作製し、このモデルを用いて各種の治療法、即ち(1)凝固機転を抑制するヘパリン、(2)補体系を阻害するコブラ蛇毒 (CoF)、(3) Cytotoxic antibody を減少させるため Recipient 血液による Donor 臓器の灌流、等を行ない、(4)さらに移植腎の Antibody Binding Site をあらかじめブロックする目的で抗体活性を有するが補体結合能のない IgG の F(ab')<sub>2</sub> 分画による移植腎の灌流を試みた。F(ab')<sub>2</sub> は感作されたサルから数回の血漿搬出法により血清を集め、硫酸ナトリウム沈澱法によりグロブリンを分離し、ペプシンで消化して作製した。移植実験は皮膚片を提供したサルの腎を摘出し、リンゲル液で静脈流出液が透明になるまで灌流したのち感作されたサルの腸骨窩に移植するか、または大腿動静脈間に設置した Scribner の A-V シヤントに連結して血流を再開した。

Hyperacute Rejection は腎表面の色調の変化、生検時皮質よりの出血の程度、尿排出状況等をもって判定し、血流再開後 5, 10, 30, 60, 90, 120分後に腎皮質より切片をとり組織学的検索を行った。

第1群 (5対) コントロール

第2群 (4対) ヘパリン 2mg/kg を血流再開前に Recipient 静脈内に投与した。

第3群 (6対) CoF 20 単位/kg を実験の 4~24時間前に Recipient の静脈内に投与し、CH50 と C<sub>3</sub> 値を CoF 投与前と実験時に採血し測定した。

第4群 (6対) Donor の脾と小腸を各60分間 Recipient の A-V シヤントに連結して灌流を行ったのち

腎を移植した。

第5群(9対) Recipient から作製した  $F(ab')_2$  (Recipient specific  $F(ab')_2$ ) 8~20 mg/g 腎を 15~20 ml の 4℃リンゲル液で稀め拍動性ポンプで Donor 腎を灌流し静脈流出液を集めて再灌流を繰り返した。2対は 65 mmHg で30分間, 7対は 40~85 mmHg で 60~120分間灌流した。

第6群(3対) Donor で感作された Recipient 以外のサルから集めた  $F(ab')_2$  (Recipient non-specific  $F(ab')_2$ ) で 85 mmHg 90~120分間灌流した。

コントロール群は 4~30分, ヘパリン群は 5~10分, CoF 群は CH 50,  $C'_3$  値が正常の10~20%に低下しているにもかかわらず 5~30分で拒絶され, いずれも有意の延長はみられなかった。他臓器による抗体吸収の群は平均 87分と有意に拒絶反応の延長がみられた。一方第5群のうち 30分間灌流をした 2対はすぐ拒絶されたが, 60~120分灌流の 7対は平均 22時間と大きく拒絶反応の延長をみた。第6群のうち高 Titer のサルから作製した  $F(ab')_2$  で灌流した 1対は 4時間と延長したが, 低 Titer のサルから作製した  $F(ab')_2$  は無効であった。

感作したサルを用いて作った腎の Hyperacute Rejection は発現時間, 組織学的所見ともに人の腎移植にみられるそれとよく一致しており実験モデルとして秀れている。 $F(ab')_2$  灌流群の成績が他を大きく離して良好であったことは特筆すべきであるが機序の詳細は明らかでない。もし移植腎の Antigen Receptor Site がブロックされるためだとすれば腎実質の血管が全て十分な  $F(ab')_2$  で灌流される必要があり, この実験で30分では無効であったが60分以上の灌流では拒絶反応の著明な延長がみられた事実はこの仮説をうらづけている。組織に結合した  $F(ab')_2$  の生物学的半減期が不明のため Donor 腎の  $F(ab')_2$  灌流により拒絶反応を長期間防止し続け得るか否かはわからないが, 一定期間拒絶反応を阻止してやれば次第に免疫学的順応が生じる事実があり, この事よりすれば  $F(ab')_2$  による "Permanent protection" も不可能ではなく Hyperacute Rejection 克服の大きな足掛りとなると思われる。

#### 論文審査の結果の要旨

同種移植腎における Hyperacute Rejection (H. A. Rej.) は, Recipient 血清中の抗体が移植組織抗原と反応し急激な拒否現象をみるもので今日まで満足すべき治療法が確立されていない。著者はサルを皮膚移植で感作し, これに凝固機点を抑制するヘパリン, 補体系を阻害するコブラ蛇毒 (CoF), 抗体を減少させるための Donor 臓器の Recipient による灌流を行ない, さらに移植腎の抗体結合基をブロックする為に補体結合能のない抗体の  $F(ab')_2$  分画により移植腎を灌流し, それぞれ H. A. Rej. の阻止効果を検討した。ヘパリン, CoF は何れも無処置群と異ならず, Donor 臓器灌流によっても発現時間がやや延長したのみで H. A. Rej. は阻止出来なかった。これに反して  $F(ab')_2$  群では48時間の観察で肉眼的にも組織学的にも殆んど H. A. Rej. を思わせる所見はみられなかった。長時間の生着が可能であるか否かは不明であるが, 48時間 H. A. Rej. を阻止し得たことは,  $F(ab')_2$  の臨床応用への大きな足掛りとなるものであり, 本研究は同種腎移植における H. A. Rej. の病態の解明に貢献し, 治療に寄与するところが多い。

したがって, 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。