

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	藤 木 真 人
論文題目	Induced Tolerance to Rat Liver Allografts Involves the Apoptosis of Intragraft T Cells and the Generation of CD4+CD25+Foxp3+ T Regulatory Cells （ラット移植肝の免疫寛容に対する移植肝内T細胞アポトーシスとCD4+CD25+Foxp3+制御性T細胞産生の関連）		
（論文内容の要旨）			
固体移植臓器に対する免疫寛容の確立は、移植医療の大きなゴールの一つである。今まで様々な免疫寛容の動物実験モデルが提案されているが、実際に臨床で応用可能かつ効果的なプロトコールは、ほんの一握りである。最近、Total lymphoid irradiation (TLI)を用いた、臨床での移植腎に対する免疫寛容誘導の成功例が報告された。TLI は、骨髄への放射線照射を避け、リンパ組織のみに少量分割の放射線照射を行うプロトコールである。本実験は、TLI を臨床肝移植に応用するにあたって、TLI による移植肝に対する免疫寛容誘導のメカニズムの解明を目的として、ラットの肝移植モデルを用いて行われた。 TLI のラット肝移植モデルでは、胸腺、脾臓、頸部・腋窩・腹部・単径リンパ節のみを放射線照射し、移植肝を含めたその他の臓器は鉛板により保護される。照射量は 240cGy x8 回である。肝移植モデルでは、皮膚・心臓・腎臓移植モデルと異なり、抗リンパ球抗体やドナー由来骨髄細胞注入を必要とせず、TLI のみで 88%のラットに免疫寛容誘導が可能であった。 肝移植のみで TLI を受けない群では、術後 7 日目に移植肝内で CD4+cell のアポトーシスが見られた。肝移植と TLI を受けた群では、移植肝内における CD4+cell, CD8+cell のアポトーシスが、TLI を受けない群に比較して著しく増加した。 また術後 7 日目に、脾臓では CD4+CD25+Foxp3+cell が著しく増加しその後やや減少するが、術後 100 日を超えた個体では naïve ラットと比較して約 2 倍のレベルに維持された。肝臓では CD4+CD25+Foxp3+cell は遅れて増加して術後 35 日目にピークに達し、100 日を超えた個体では naïve ラットとほぼ同じレベルに戻った。 ここで、肝移植と TLI を受けて 100 日を超えて生存した個体より脾細胞を分離し、mixed lymphocyte reaction (MLR) と transfer experiment にて機能解析を行った。MLR において、脾細胞より分離した T cell はドナー由来脾細胞に対する免疫応答の低下がみられたが、CD4+CD25-cell はドナー由来脾細胞に対する反応性を保っていた。同時に脾細胞より分離した CD4+CD25+cell はドナー由来細胞に対する T cell の免疫応答を抑制する効果を認めた。 Transfer experiment において、肝移植と TLI を受けて 100 日を超えて生存した個体より分離した脾細胞を注入したラットでは、その後移植された同じドナータイプの心臓グラフトの生存期間が延長されたが、異なるドナータイプの心臓グラフトの生存期間は延長されなかった。また、CD4+CD25+cell を除去した脾細胞を注入されたラットには、このドナー特異的な心臓グラフトの生存期間の延長は認められなかった。 肝臓は元来より免疫寛容性を持った臓器であり、ドナー由来骨髄細胞の注入を必要とせず TLI のみで免疫寛容の誘導が可能であった。TLI は肝移植後にみられる移植肝内リンパ球のアポトーシスを増強し、グラフト肝、末梢組織内の CD4+CD25+Foxp3+抑制 T 細胞の集積を促す環境を作り出す。TLI はすでに腎移植で臨床での耐性が確認されているプロトコールであり、臨床肝移植での応用と効果が期待される。			

(論文審査の結果の要旨) 固体移植臓器に対する免疫寛容の確立は、移植医療の大きなゴールの一つである。Total Lymphoid Irradiation (TLI)は、骨髄機能温存性の少量分割リンパ組織放射線照射によって免疫寛容を誘導するプロトコールである。最近臨床腎移植に対する応用例も報告されたが、通常の TLI のプロトコールは臨床例でも動物実験でも、ドナー由来骨髄系細胞の注入による chimerism の達成が、免疫寛容に必要であった。今回、申請者は、TLI を臨床肝移植に応用するにあたって、TLI による移植肝に対する免疫寛容誘導のメカニズムの解明を目的として、ラットの肝移植モデルを用いて行った。 ラット肝移植においては、ドナー由来骨髄細胞の注入を必要とせず TLI のみで免疫寛容の誘導が可能であった。TLI は肝移植後にみられる移植肝内リンパ球のアポトーシスを増強し、グラフト肝、末梢組織内の CD4+CD25+Foxp3+抑制 T 細胞の集積を促す環境を作り出すことが示された。 以上の研究は、TLI による移植肝に対する免疫寛容誘導の解明に貢献し、肝移植免疫学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みとめる。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 2 月 1 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諮問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			