

氏 名	やま の くち さとし 山 之 口 賢
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2969 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 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	Asialo GM1 positive CD8 ⁺ T cells induce skin allograft rejection in the absence of the secondary lymphoid organs. (二次的リンパ組織を欠損した状態でアシアロ GM1 陽性 CD8 陽性 T 細胞が同種皮膚移植片拒絶反応を誘導する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 生 田 宏 一 教 授 坂 口 志 文

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】二次的リンパ組織は抗原提示細胞とナイーブな T 細胞とが免疫応答を開始するために相互作用する唯一の場と考えられている。C57BL/6 マウスの常染色劣性遺伝を呈する突然変異体 aly/aly マウスはリンパ節とパイエル板を欠いており、脾摘にて二次的リンパ組織を完全に欠損させることができる。本研究では拒絶反応における二次的リンパ組織の役割を明らかにするために、脾摘した aly/aly マウスにおいて同種皮膚移植片に対する免疫応答および抗アシアロ GM1 抗体投与の効果を検討した。

【方法】1) 正常二次的リンパ組織を有したヘテロ接合体の aly/+マウス, 2) 脾摘を施行した aly/+マウス, 3) ホモ接合体の aly/aly マウス, 4) 脾摘を施行した aly/aly マウス(二次的リンパ組織欠損マウス)の4群に同種皮膚移植を行い(H-2^d → H-2^b), 移植片の生着期間と同種反応性の抗体産生について検討した。また, それぞれのマウスに抗アシアロ GM1 抗体を投与した際の移植片生着期間と同種反応性抗体産生も同様に検討した。

【結果】ヘテロ接合体である aly/+群と脾摘を施行した aly/+群では全例で速やかに皮膚移植片は拒絶された(MST; 移植片生着期間中央値=10.5日および11日)。また, aly/aly 群の全例においても移植後27日以内に皮膚移植片は拒絶されたが, 生着期間は aly/+群より延長した(MST=19.5日, P<0.0001)。脾摘を施行した aly/aly 群での同種皮膚移植片の生着期間は有意に長く(MST=91日, P<0.0001), 皮膚移植後120日以内に移植片を拒絶したマウスは60%であった。また, 脾摘した aly/aly 群では二次的リンパ組織を完全に欠損しているにもかかわらず, 移植片拒絶時期をピークに同種反応性抗体産生(IgM および IgG)は起こり, 拒絶後速やかに検出されなくなった。

脾摘を施行した aly/aly 群に抗アシアロ GM1 抗体を1週間に1回投与し続けると移植後120日経過しても同種皮膚移植片は拒絶されなかった。しかし, 移植後120日を過ぎて抗アシアロ GM1 抗体の投与を中止すると, 同種皮膚移植片は拒絶され始めた。また, 脾摘を施行した aly/aly 群に抗アシアロ GM1 抗体を1週間に1回投与し続け同種皮膚移植片が生着している期間でも, 同種反応性抗体産生はアシアロ GM1 非投与群と同様に認め, それらは抗アシアロ GM1 投与を止めて移植片が拒絶されるまで維持され, 拒絶後速やかに検出されなくなった。

同種皮膚移植片を拒絶する aly/+群では, 拒絶の時期をピークに CD8⁺T 細胞におけるアシアロ GM1 抗原陽性細胞の割合が増加した。脾摘を施行した aly/aly 群に抗アシアロ GM1 抗体を1週間に1回投与している期間は CD8⁺T 細胞におけるアシアロ GM1 抗原陽性細胞の割合は約5%以下に抑制されていたが, 抗アシアロ GM1 抗体の投与を中止するとアシアロ GM1 抗原陽性細胞の割合が増加し, 時期を同じくして同種皮膚移植片は拒絶された。

【結論】脾摘を施行した aly/aly マウスを用いた同種皮膚移植の実験にて, 同種皮膚移植片に対する細胞性および液性免疫応答は二次的リンパ組織欠損マウスにおいても起こることを明らかにした。さらに二次的リンパ組織に依存しない同種皮膚移植片の拒絶反応において, アシアロ GM1 抗原陽性細胞が重要なエフェクター細胞であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は同種皮膚移植片拒絶反応における二次的リンパ組織の意義および抗アシアロ GM1 抗体の効果について検討されたものである。

本申請者は抗原提示細胞とナイーブな T 細胞が免疫応答を開始するための相互作用する唯一の場と考えられている二次的リンパ組織に着目した。突然変異体 *aly/aly* マウスはリンパ節とパイエル板を欠いているため、脾臓を摘出することにより二次的リンパ組織を完全に欠損させることができる。脾摘した *aly/aly* マウス（二次的リンパ組織欠損マウス）における同種皮膚移植では移植片の生着期間は有意に延長するものの、拒絶反応は抑制されなかった。また、同種皮膚移植片を拒絶する *aly/+* 群では、拒絶時に CD8⁺T 細胞におけるアシアロ GM1 抗原陽性細胞の割合が増加した。そこで、二次的リンパ組織欠損マウスに抗アシアロ GM1 抗体を投与し、拒絶反応の抑制が可能であることを明らかにした。また、液性免疫応答は同種皮膚移植片拒絶反応時も、抗アシアロ GM1 抗体投与による拒絶抑制時も抑制されないことを明らかにした。

以上の研究は、二次的リンパ組織以外にも抗原提示の場が存在すること、抗アシアロ GM1 抗体の作用は移植片拒絶反応における抗原認識後の段階に関与していることを明らかにしたものであり、新たな拒絶反応抑制の手段の開発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18年2月8日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。