

氏 名	お 尾 いけ 池 ふみ 文 たか 隆
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1791 号
学位授与の日付	平 成 14 年 7 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	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)
論文調査委員	(主 査) 教 授 山 岡 義 生 教 授 坂 口 志 文 教 授 田 中 紘 一

論 文 内 容 の 要 旨

背景

outbred のブタを使った肝移植モデルにおいては免疫抑制剤を投与すること無く免疫寛容が起こることが報告されてきた。しかし、これらの実験ではブタの遺伝的背景が明らかとされていなかったため、主要組織適合性抗原の免疫寛容導入に対する影響を分析することはできなかった。当研究では、inbred のミニブタを使った肝移植モデルを確立し、親から子への生体肝移植の免疫学的実験の大型動物モデルとして免疫寛容導入の実験を行った。

方法

ブタ主要組織適合性抗原 SLA^{dd} (class I^{d/d}, class II^{d/d}) ミニブタに, SLA^{cd} (class I^{c/d}, class II^{c/d}) ミニブタをドナーとして肝移植を行った。8頭はコントロールとして免疫抑制剤の投与を行わなかった。12日間の FK506 の投与を受けた14頭は2つのサブグループに分けた。6頭からなる FK-1 グループでは, トラフレベルが7から 20 ng/ml になるように 0.1 から 0.4 mg/kg/日の間で投与量を調節し一日に1回, FK506 の筋肉内投与を受けた。FK-2 グループ(8頭)では, トラフレベルに関わらず, 1回 0.05 mg/kg の FK506 を1日2回投与(0.1 mg/kg/日)した。各グループのグラフト生着期間, 肝生化学検査, 病理学検査, 細胞性・液性免疫反応及びマイクロキメリズムを分析した。

結果

免疫抑制療法を受けなかったブタはすべて拒絶反応を起こし平均28.1日で死亡した。これらのブタは, ドナーに対し細胞性及び液性免疫反応を示した。このグループでは末梢血及びリンパ組織において長期のマイクロキメリズムは検出されなかった。これに対して FK506 の投与を受けたグループでは5頭が長期生存した(112, 154, 406, 413, 440日)が, 他は過度の免疫抑制や他病死により正常な肝機能を保ちながらも死亡した。FK の投与を受けたすべてのブタは MLR および CML においてドナー特異的免疫無反応状態を示した。またドナーアロタイプに対する抗体も作らなかった。末梢血リンパ球混合試験においては, 術翌日からドナー抗原に特異的に反応が消失していることが示された。FK を投与した群では, 末梢血中にドナー白血球や DNA を数週間(最長10週間)にわたり検出したものの, 長期のフォローアップでは検出されなくなった。

結論

セミアイデンティカルの移植肝に対する免疫寛容は, 免疫抑制剤の投与なしには起こらなかった。12日間の FK506 の投与により移植肝は長期に生着した。FK を投与した群では全例, in vitro でドナー特異的な免疫不応答の状態を示した。長期にわたるマイクロキメリズムは確認されなかった。末梢血におけるドナー特異的不応答は術翌日においてすでに認められた。この研究で確立したモデルは, 臨床生体肝移植における移植後早期の免疫反応を大型動物で解析する道を開いた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

当研究では, NIH 純系ミニブタを使った肝移植モデルを確立し, 免疫学的解析が可能な大型動物モデルとして免疫寛容

誘導の実験を行った。SLA^{c/d} ブタから SLA^{d/d} ブタへ MHC one-haplotype identical の肝移植を行った。8 頭はコントロールとして免疫抑制を行わなかった。FK グループでは術後12日間 FK506 を投与し、以後は一切の免疫抑制を行わなかった。当初 (FK-1 グループ, n=6), 血中濃度 7~20 ng/ml を目標に FK506 0.1~0.4 mg/kg/日 を投与したが, 感染に起因する合併症が多いため, 投与量を減量固定した (FK-2 グループ, n=8, 0.1 mg/g/日)。コントロールグループはすべて拒絶反応を起こし平均28.1日で死亡した。FK グループでは5頭が長期生存した (112, 154, 406, 413, 440日)。他は過度の免疫抑制や合併症により正常な肝機能を保ちながら死亡した。FK グループは MLR および CML においてドナー特異的免疫不応答状態を示し, ドナーアロタイプに対する抗体も作らなかった。末梢血 MLR においては, 術翌日からドナー特異的に反応が消失していた。FK グループでは, 末梢血中にドナー白血球や DNA を最長10週間にわたり検出したものの, 長期には検出されなくなった。この研究で確立したモデルは, 免疫寛容のメカニズムを大型動物で解析する道を開いた。

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14年5月30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。