

論文の内容の要旨

論文の題目 ラット心移植長期生着モデルを用いた
慢性拒絶反応のメカニズムに関する検討

氏名 市 川 直 哉

慢性拒絶反応は臓器移植後の移植臓器喪失のもっとも重要な原因の一つで T 細胞の活性化を伴う反応である。一般に T 細胞が活性化される際は、抗原提示細胞からレシピエントの T 細胞に対して MHC/抗原ペプチド-T 細胞受容体を介した第 1 の刺激が送られると同時に、B7-1 (CD80) または B7-2 (CD86) などの副刺激分子を介した第 2 の刺激 (副刺激) が T 細胞上の CD28 分子に送られることが必要とされている。また、副刺激を伴わない第 1 の刺激のみが T 細胞に送られると、T 細胞は活性化されず、むしろその抗原に対しては不応答状態が誘導されると考えられている。本研究では 2 種類のラット心移植モデル、すなわち慢性拒絶反応を起こす CR-prone モデルとこれを起こさない CR-resistant (免疫寛容) モデルを用いて慢性拒絶反応のメカニズムの解析を行った。まずドナー (LEW) ラットの骨髓細胞または全肝をレシピエント (BN) ラットに

免疫抑制剤を用いて移植しプライミングを行った。その100日後に同じ系統のドナーから心移植を行うと、移植された心は免疫抑制剤を必要とせずに長期生着する。ドナー骨髄細胞でプライミングを行ったラットの心移植後100日目の移植片を組織学的に観察すると慢性拒絶反応に特徴的な小血管壁の肥厚やそれに伴う内腔の狭小化、間質の線維化が認められる(CR-prone)。一方、ドナー全肝でプライミングされたラットの移植後100日目の心移植片は正常心組織とほぼ同様の組織像を示し慢性拒絶反応の特徴を認めないことが知られている(CR-resistant)。また、心移植片中に存在するドナーMHCクラスII陽性抗原提示細胞は、CR-proneの移植片からは移植後早期に消失するが、CR-resistantの移植片中には移植後長期間にわたり存在し続ける。しかしながらこれらのドナーMHCクラスII陽性抗原提示細胞が慢性拒絶反応にどのように関与しているのかは十分に解析されていない。本研究ではドナーおよびレシピエント由来の抗原提示細胞上のCD86副刺激分子の発現に着目し、FACS、免疫染色、サイトカインmRNAの発現、アポトーシス、MLRなどについて解析を行った。するとCR-proneの移植片中には、心移植後早期からレシピエント由来のCD86陽性抗原提示細胞が浸潤し、IFN γ 、IL-4、IL-10などのサイトカインmRNAの発現量が対照心組織に比較して高値を示した。それに伴い移植片中のTUNEL陽性細胞の数の増加が認められアポトーシスが起きていることが示され、さらにアポトーシスは心移植後100日目の移植片中にも認められた。また心移植後100日目のCR-proneの移植片中に存在するCD86陽性細胞の数は対照心組織と同程度の値まで減少していた。一方、CR-resistantの移植片中にはドナー由来抗原提示細胞が移植後長期間にわたり残っているだけでなく、それらの細胞は

CD86 を発現していなかった。さらに、移植片中の mRNA の発現量も CR-prone と比較して統計学的有意に低く、またアポトーシスの頻度も少ないことが確認された。CR-resistant から得られた移植片中に存在する心移植前のリンパ球を用いてMLRを行うと、ドナー特異的に免疫反応が抑制されており、免疫寛容が誘導されていることが示唆された。したがって、CR-resistant の移植片中に長期間存在するドナー由来抗原提示細胞は、副刺激を伴わない第1の刺激のみをレシピエントのT細胞に送ることで免疫寛容の維持に寄与している可能性があると考えられた。これらの結果より慢性拒絶反応を起こすメカニズムの1つとして、移植後早期のレシピエント抗原提示細胞によるB7分子を介したT細胞の活性化が関与していると考えられた。