

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 市 川 直 哉

本研究は臓器移植後の慢性拒絶反応において重要な役割を演じていると考えられるメカニズムを明らかにするため、ラット心移植モデルを用いてドナー由来の抗原提示細胞を中心に解析を行い、下記の結果を得た。

1. Lewis ラットをドナー、BN ラットをレシピエントとした2種類の心移植モデル、すなわち慢性拒絶反応を起こす CR-prone モデルと慢性拒絶反応を起こさない CR-resistant のモデル、を用いて慢性拒絶反応のメカニズムについて解析した。CR-prone, CR-resistant とともに移植後5日目の移植片中には細胞浸潤を認め急性拒絶反応を認めたがいずれも自然軽快した。移植後100日目の移植片組織において、CR-prone は血管壁の肥厚と内腔の狭小化、間質の線維化をみとめ明らかに慢性拒絶反応と診断された。一方 CR-resistant の移植片組織はほぼ正常心組織と同様の所見を示し、これら2種類の心移植モデルが慢性拒絶反応モデルとして妥当であることが示された。
2. ドナーLewis ラット MHC クラス II 分子特異的モノクローナル抗体である L21-6 を用いて移植片の免疫組織染色を行いドナー由来細胞について解析した。CR-prone の心移植後100日の移植片中には L21-6 陽性細胞は認められなかった。一方 CR-resistant では正常 Lewis ラットと同様に L21-6 陽性細胞が存在し続けることが示された。
3. 心移植片中に存在するマクロファージを ED1 および ED2 を用いて免疫染色を行ったところ、ドナー由来細胞である ED2 陽性細胞については L21-6 で示されたと同様、CR-resistant の移植片組織中には長期にわたり存在したが、CR-prone では速やかに消失することが観察された。レシピエント由来細胞である ED1 陽性細胞については心移植後早期(5~15日)で CR-resistant, CR-prone とともに移植片中に存在したが、移植後1

00日目の CR-resistant の心組織には認められなかった。しかしながら CR-prone の心組織には ED1 陽性細胞のみ認められたことから、慢性拒絶反応に陥った組織においてはドナー由来細胞は消失し代わりにレシピエント由来細胞に置き換わっていた。これらのことから移植片中のドナー由来抗原提示細胞の有無を解析することにより、移植後早期において将来の慢性拒絶反応の発生を予測できる可能性が示された。

4. CR-prone と CR-resistant のそれぞれの移植片中に存在する抗原提示細胞が発現する副刺激分子 (CD86) について免疫染色を行い経時的な変化を調べた。CR-resistant の組織片では移植後いずれの時点でも CD86 の弱い発現が認められたのみであった。一方 CR-prone では移植後早期にレシピエント由来の抗原提示細胞が CD86 を発現していることが示された。
5. さらに CR-prone の移植片中に存在するインターフェロン γ mRNA が高値であることと T 細胞のアポトーシスが有意に増加していることが示された。CR-resistant の移植片中には、ドナー由来 MHC クラス II 陽性 / CD86 陰性の抗原提示細胞が長期にわたり存在するので、レシピエントの T 細胞に副刺激を欠如したシグナルを送る可能性があることが示された。

以上、本論文はラット心移植モデルを用いた種々のパラメータの解析により、将来の慢性拒絶反応の発生を移植後早期に予測できる可能性を示したものである。現時点における臓器移植医療において、移植後の臓器不全の重要な原因の一つである慢性拒絶反応の知見に対し重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。