

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 加賀谷 文絵

本研究はマウス異系角膜移植モデルを使用し、同種異型移植における costimulatory 抗体を用いた拒絶反応抑制効果と、新しいステロイド徐放剤を用いた異種移植における拒絶反応抑制を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 抗 CD80 抗体と抗 CD86 抗体の単独投与群と併用投与群、無治療群の 4 群間において各群間に有意差を認めた。抗 CD80 抗体と抗 CD86 抗体 0.25 mg 単独投与では無治療群に比べ生着率に有意差を認めなかったが、各抗体併用で有意に生着が延長した。抗 CD80 抗体と抗 CD86 抗体を併用した群間の比較では、day0 - 8 まで各 0.1 mg 投与した群、各 0.25 mg 投与した群及び術後 3 週間各 0.1 mg 投与した群と、無治療群の 4 群間に有意差を認めた。その中で各抗体を 0.1 mg 3 週間投与した群が、各 0.1 mg、8 日間投与より、さらに先の各 0.25 mg、8 日間投与より生着延長に効果的であった。角膜移植後拒絶反応の新しい抑制法として、T 細胞 - 抗原提示細胞間の costimulatory シグナルである CD80/CD86 をブロックすることにより移植片生着率が延長し、容量依存性に拒絶反応が抑制されるの可能性が示唆された。
2. ナイーブマウスの角膜には CD80 及び CD86 陽性細胞の発現は認められなかったが、無治療群の拒絶されたマウスでは発現を認めた (CD86 > CD80)。リンパ節では、ナイーブマウスでわずかに CD86 が発現し、抗体非投与群の拒絶反応マウス

では胚中心に著明な CD86 とわずかな CD80 の発現を認めた。脾臓でナイーブマウスにおいて皮質領域に CD86 の発現を認め、抗体非投与群の拒絶反応マウスではマージナルゾーンに明瞭に CD86 陽性細胞が集簇していたが CD80 はほとんど見られなかった。いずれも抗体投与群では CD80 及び CD86 の発現は減少していた。以上のリンパ節と脾臓の免疫染色の結果は、フローサイトメトリーによるリンパ球表面抗原の検出においても同様の発現と抗体投与による抑制が確認された。

3. 新しく開発されたステロイド徐放剤である Dexamethasone drug delivery system (DEX DDS、デキサメサゾン 60 μg を含有)は、マウスラット異種移植において 8 週目の時点でその透明生着率は 100%であり、対照群として無治療群 0%、ベタメサゾン点眼群 16.7%に比べ有意に有効であった。局所における効率の良いドラッグデリバリーシステムであることが示された。

以上、本論文はマウス角膜移植モデルにおいて抗接着分子抗体により拒絶反応抑制効果が認められ、その効果に一致して所属リンパ節及び脾臓での抗原の発現増強と減少を証明した。また、新しいドラッグデリバリーシステムが角膜移植後に使用可能であることを証明した。本研究は臨床上の角膜移植への応用の可能性に貢献していると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。