

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 田原和典

本研究は免疫学的・機能的観点から特殊な特徴を持っている新生仔期の小腸組織・細胞に注目し、その分化・増殖・発達・再生のメカニズムを探求することを目的に、ラット新生仔小腸移植モデルを用い、新生仔小腸移植片の再生・生着のメカニズムを解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 凍結保存した新生仔小腸は、それを解凍することにより小腸組織としての形態が保てないほど組織傷害を受けた。しかしながら、同系間移植により腸管としての形態形成を生じ、グラフトの生着が認められた。一方、凍結保存した異系間グラフトは凍結保存による組織傷害から回復できず、生着できなかった。また、凍結保存による抗原性低下効果は観察されなかった。
2. PVG コンジェニック系ラットを用いた小腸グラフト生着、分化における検討において、新生仔小腸は移植後一旦はその組織的構築が完全に破壊されるものの、術後2日目以降の血管再形成による血流再開によって、粘膜上皮、絨毛、陰窩等の小腸組織が再構築されることが考えられた。また、本検討では組織再構築過程においてレシピエント細胞の存在が観察でき、組織再構築に対するレシピエント細胞の関与が示唆された。
3. 生着能の旺盛な新生仔小腸を、生着能の消失した生後10日目小腸に密着させた「ツイングラフト」(TG)を作製し、この「ツイングラフト」を移植することにより、生着能を失った生後10日目小腸に再生・生着能を再誘導できることを見出した。また、DNA マイクロアレイ法を用いた遺伝子解析により、生着を再誘導できたTG群の生後10日目小腸と単独移植群の生後10日目グラフトとで遺伝子発現の増強、減弱を比較すると、解析した1081遺伝子中37遺伝子が増強し、19遺伝子が減弱していた。

前者の中には血管新生を促す CSF-1R や PKC-delta、小腸細胞の増殖を促すインスリン様成長因子 IGF、また小腸細胞増殖に重要なシグナルを担う MAPK-5 や MAPK9 があった。

以上、本論文はラット新生仔小腸移植において、長期凍結保存においても新生仔小腸は移植後生着することができること、新生仔小腸移植における小腸グラフトの組織再生には、移植後早期の新生血管形成が極めて重要な役割をもっていること、新生仔小腸には組織再生を誘導する能力があること、そして生直後小腸の組織再誘導には血管新生因子や成長因子が関与していることを明らかにした。本研究はこれまであまり解析されていない、新生仔小腸移植における移植片再生・生着のメカニズムの解明に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。