

審査の結果の要旨

氏名 齋藤 綾

本研究は組織移植において同種心臓弁・血管組織（ホモグラフト）を用いることの優位性について臨床的・基礎的に検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. 東京大学組織バンクにおけるホモグラフト（大動脈弁）の感染性心内膜炎に対する実際の臨床成績が第一章にて示された。通常治療困難な重症疾患といわれる感染性心内膜炎（自己弁感染（Native valve endocarditis : NVE）、人工弁感染症（Prosthetic valve endocarditis : PVE）) に対しホモグラフトを用いた外科治療は術後の良好な成績をもたらした。結果は、周術期死亡を含めた術後の1年、5年および82ヶ月の生存率は各々80, 79, 70%（NVE 症例：87.5, 87.5, 87.5%、PVE 症例：77.3, 61.8, 61.8%）であった。この成績は、過去の機械弁使用における外科治療成績（5年生存率 29-76.6%）と比べ良好な成績と考えられ、ホモグラフトの抗菌作用・抗感染性といった特性が期待できることが臨床成績より示唆された。
2. 第2章では、ドナーからの組織摘出から手術におけるレシピエントへのグラフト提供に至るまで数々の工程を経て管理されるホモグラフトの、グラフト自体の細菌汚染における品質管理・対処方法および効果について示された。ドナー摘出後の抗生剤処理、および各処理工程における厳密なチェックの結果、細菌汚染の観点から見て十分に安全なグラフトであることが確認された。
3. ホモグラフトの移植後に生じている炎症性変化について Lewis、Brown Norway ラットを用いた胸部下行大動脈—腹部大動脈移植実験により検証された（第3章前半）。リンパ球混合培養により allogeneic transplantation（同種移植）後における全身性炎症反応の惹起が BrdU colorimetric 法にて確認できた。また、同種移植後の移植片自体では TNF α ・IFN γ などの、syngeneic transplantation（自家移植）後では確認されない炎症性因子の遺伝子発現が認められることが realtime PCR にて定量的に示された。この結果に基づき、抗感染性因子の可能性が示唆される inducible NOS (iNOS)、IDO (Indoleamine-2,3-dehydroxylase)（いずれも IFN γ の刺激を受けて誘導される因子）

がホモグラフトの抗感染性に関与しうる土壌が成り立つことが提示された。

4. 第3章後半では、ラットの血管移植モデルによって得られた移植片と MRSA の混合培養により、同種移植後組織が MRSA に対し増殖抑制作用を有することが実験的に証明された。ホモグラフトが付帯する抗感染性において IDO 関与の可能性について着目したところ、同種移植後の移植片における組織レベル・遺伝子レベルでの IDO 発現が確認され酵素活性が維持されることが示された。更に、MRSA と移植片の混合培養において、培地内の Trp 含有量に勾配をつけたところ同種移植後組織と混合培養された MRSA の増殖は Trp 含有量が増加するにつれ MRSA 増殖抑制効果が減弱した。また、IDO を介した Trp 代謝産物、3-Hydroxy-kynurenine が細菌の増殖抑制効果を有することが MIC の測定により証明された。以上より、同種移植後組織片に発現される IDO の Trp 枯渇、Trp 代謝産物の作用により MRSA 増殖抑制効果が現れることが予想された。

以上、本論文はホモグラフト移植後に生じる IFN γ を介した特異的炎症反応の結果誘導される Trp 代謝酵素 IDO が、Trp 枯渇・3-Hydroxy-kynurenine が有する抗菌活性を介してホモグラフト抗感染性を発揮する可能性が動物実験レベルで示唆された。本研究は、臨床経験的に経験されるホモグラフト抗感染性を科学的に裏付けた総括的研究と考えられ、学位の授与に値すると考えられる。