

審査の結果の要旨

氏名 松井 郁一

本研究は免疫寛容誘導および維持における分子生物学的な変化を明らかにする目的で、マウス異所性心移植モデルにおいて抗 CD80/86 抗体を腹腔内に注射することで免疫寛容を誘導し、DNA マイクロアレイを用い網羅的遺伝子解析を行い、同系移植群、急性拒絶群と比較検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 2 遺伝子を免疫寛容群で特異的に上昇している遺伝子として同定した。その 2 遺伝子とは、histocompatibility 2, class II antigen Ea(H2-Ea)と secreted frizzled-related protein (FRZB)であった。
2. 21 遺伝子を急性拒絶群で特異的に上昇している遺伝子として同定した。免疫寛容群に比べ急性拒絶群で上昇していた 22 遺伝子と急性拒絶群で特異的に上昇していた 21 遺伝子は、urokinase plasminogen activator receptor(Plaur)、transforming growth factor beta(TGF- β)、cyclooxygenase 2(COX-2)などのようにほとんどが共通であった。
3. 同系移植群に比べ急性拒絶群で上昇していたほとんどの遺伝子が免疫寛容群でも上昇パターンをとっていることが明らかになった。なかでも IFN-gamma によって誘導される MIG、RANTES といったケモカイン遺伝子については、統計学的にも有意に免疫寛容群でも発現が上昇していた。
4. 上記のような MIG、RANTES といった IFN-gamma で誘導されるケモカイン遺伝子の発現は、リアルタイム PCR においても、免疫寛容群 7 日目、70 日目ともに

持続的な上昇をしていることが確認された。つまりこれら炎症に関わるとされていた MIG, RANTES といったケモカインの遺伝子発現上昇があっても、免疫寛容の導入および維持は保たれることが *in vivo* で示された。

5. 免疫寛容群において組織学的に、冠動脈周囲および心筋間に単核球の炎症細胞浸潤が軽度見られた。急性拒絶群ではより激しい単核球浸潤が観察され、同系移植群では単核球浸潤はほぼ見られなかった。

6. 本研究で得られたマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析のデータベースをもとに、遺伝子名から発現値を調べ、同系移植群、急性拒絶群、免疫寛容群での遺伝子発現を比較した。そうしたところ以下のような結果が得られた。つまり、MIG、RANTES、IP-10、MCP-2 といったケモカイン・サイトカインおよび CCR-1、CCR-5、CXCR-3 といったケモカインレセプターは、急性拒絶群・免疫寛容群の両群で上昇している傾向があった。インテグリン、ICAM、CTLA-4 といった接着因子や STAT-1、NFATc-1、TRAF-6、Vav-1 といったシグナル伝達因子、カスパーゼ、TNFRSF1A、TRAF-1 といったアポトーシス関連遺伝子は、急性拒絶群のみならず免疫寛容群でも上昇している傾向があった。一方、トロポニン、アクチンやデコリンといった細胞骨格因子やチトクローム 6a2、NADH デハイドロゲナーゼといった細胞代謝因子は急性拒絶のみで発現が抑制されている傾向があった。

以上、本論文はマウス異所性心移植モデルを用い、同系移植群、急性拒絶群、免疫寛容群での遺伝子発現をマイクロアレイを利用し経時的・網羅的に解析した。その解析から、免疫寛容群で特異的に誘導されている遺伝子として、histocompatibility 2, class II antigen E_a(H2-E_a)と secreted frizzled-related protein

(FRZB)を同定した。

また、IFN-gamma によって誘導される MIG、RANTES といった炎症性ケモカインの遺伝子発現は、急性拒絶群ばかりでなく、免疫寛容群の誘導期、維持期でも上昇しており、これらケモカインの遺伝子発現上昇は免疫寛容の誘導や維持を破綻させないということを示した。

本研究は臨床的免疫寛容誘導に向けての新たな診断および治療法の開発にあたり、重要な基礎的データたり得ると思われ、学位の授与に値すると考えられる。