(102)

氏名(生年月日)　君川　正昭（キミカワ　マサアキ）
本　　籍
学位の種類　博士（医学）
学位授与の番号　乙第1727号
学位授与の日付　平成9年3月21日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**同種サル腎移植における mixed chimerism による免疫寛容導入と全身照射の至適条件に関する検討**
論文審査委員　（主査）教授　太田　和夫
（副査）教授　大川　智彦，小柳　仁

論文内容の要旨

〔目的〕

免疫抑制剤の長期連用を必要としないドナー抗原に対する特異的な免疫寛容の誘導は，臓器移植における最終目標である．ドナーの骨髄移植を併用して mixed chimerism を誘導し免疫寛容を獲得する方法が，現在臨床応用の可能性が最も高いと考えられている．本研究では，サルの腎移植において mixed chimerism ならびに免疫寛容を誘導するための基本的プロトコールのうち，ドナー骨髄移植に先立つ前処置，特に全身照射の至適条件について検討した．

〔対象および方法〕

実験動物として MHC-full mismatch のサルを使用した．基本的プロトコールは全身照射，胸腺照射，脾摘，ATG 投与から構成される前処置と，同種腎移植，ドナー骨髄移植ならびに術後28日間のシクロスポリン投与からなっている．これら前処置のうち特にその侵襲が大きく副作用が危惧される全身照射について照射線量，方法を変更し，その免疫寛容誘導と骨髄抑制の効果を比較した．

〔結果および考察〕

1．全身照射と免疫寛容誘導効果：放射線照射を全く施行しなかった群では，chimerism は誘導されず移植腎も術後早期に拒絶された．全例に移植前日700cGy の胸腺照射を行い全身照射法のみ変更した群のうち，150cGy 1回照射および125cGy 2回照射群では5例中3例で chimerism が誘導されたが，移植腎の長期生着がみられたものは1例のみであった．150cGy 2回施行群では6例全例に chimerism が認められ，6例中5例に免疫寛容が誘導された．300cGy 1回施行群では3例中1例に chimerism および免疫寛容が得られたのみであった．

2．全身照射線量と末梢血白血球数，リンパ球数の変動：放射線照射を施行した全例で，移植後7から20日前後にかけて白血球，リンパ球の減少がみられ，照射線量に比例して骨髄抑制が強くなっていた．150cGy 1回照射，125cGy 2回照射群ではその程度は比較的軽度であった．150cGy 2回照射群では白血球減少，リンパ球減少とも顕著であったが，輸血を必要とするほどの汎血球減少症はみられなかった．300cGy 1回照射群では白血球減少，リンパ球減少ともさらに著しく，汎血球減少症も高度であり全例で輸血を必要とした．以上の結果より，最も確実に mixed chimerism および免疫寛容を誘導でき，しかも副作用を軽減できる全身照射線量は150cGy 2回分割照射であることが判明した．

〔結論〕

1．大動物においても chimerism，免疫寛容を誘導することが可能であった．

2．末梢血白血球数，リンパ球数の減少度は全身照射線量に比例していた．

3．侵襲が少なく臨床応用が可能な全身照射の至適条件は，150cGy 2回照射であった．

論 文 審 査 の 要 旨

大動物に免疫寛容を成立させることはなお困難な問題が多いが，本研究ではカニクイザルを用い，移植6日前（分割照射の場合は移植6日前と5日前）の全身照射，移植前日の700cGyの胸腺照射，移植前3日間のantithymocyte globulin（ATG）投与からなる前処置の後，腎移植，脾摘，ドナー骨髄移植を同日に行い，さらに移植後28日間のCYA投与というregimenによりmixed chimerismと免疫寛容を誘導することが，霊長類においても可能であることを示した．またこの場合，このプロトコールにおける至適全身照射法は150cGy，2回照射であること，ならびに照射線量に比例することを明らかにした．なお，リンパ球数の減少度はドナー骨髄細胞の生着を可能にする物理的スペースが，レシピエントの骨髄に十分に形成されたか否かのよい指標になるとしたもので学問的に，また臨床的に大きな価値のある論文である．

主論文公表誌

同種サル腎移植におけるmixed chimerismによる免疫寛容導入と全身照射の至適条件に関する検討
東京女子医科大学雑誌　第66巻　第12号　1151-1159頁（平成8年12月25日発行）君川正昭，河合達郎，太田和夫

副論文公表誌

1) 腎移植患者に発生した重複癌（胆嚢癌，直腸癌）の1例．移植　27(1)：75-80（1992）君川正昭，寺岡　慧，鈴木万里，他11名
2) 二重濾過血漿交換及び体外脾灌流を応用した異種心移植の試み．移植　27(3)：273-279（1992）君川正昭，佐藤雄一，新開真人，他5名
3) 胃切除後フロセミドにより急性膵炎，腎機能障害の増悪をきたした慢性腎不全患者の1例．日臨外会誌　54(11)：190-195（1993）
4) OK-432併用抗癌剤動注療法が有効であった胆嚢癌の1例．埼玉医会誌　25(2)：277-281（1990）君川正昭，本田　宏，小池太郎，他3名
5) Extravascular lung water during hemodialysis. Artif Organs　14(2)：57-59（1990）M Kimikawa, S Teraoka, S Ohsaki et al