

(62)

氏名(生年月日)	フジ 藤 田 ショウ 省 吾
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1687号
学位授与の日付	平成8年11月15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	抗異種血球ポリクローナル抗体による異種移植心の生着延長効果に関する研究
論文審査委員	(主査)教授 太田 和夫 (副査)教授 東間 紘, 細田 磋一

論文内容の要旨

(目的)

異種移植は系統発生的に遠い種間(discordant)と近縁間(concordant)に分類される。discordantでは血管内皮抗原と抗異種既存抗体(XAb)との反応が契機となって超急性拒絶反応(HAR)が起こり、移植臓器は数分から数時間で機能不全に陥る。本研究は、血管内皮抗原と抗原交差性がみられる血球膜抗原に対するポリクローナル抗体を用いて、HARを抑制することを目的として行った。

[対象および方法]

モルモット50匹(180~300g)をドナー、Lewisラット50匹(250~350g)をレシピエントとして腹腔内心臓移植を行った。使用したポリクローナル抗体(PAb)は、モルモット血球でウサギを免疫して作製した。移植直前のレシピエント処置によって以下の3群に分けた。①PAb群(n=27); PAb(1.5~30mg/kg)を20%ヒトアルブミン1.0mlで希釈して静注, ②IVIG群(n=6); 非感作ウサギIgG(20mg/kg)を同様に希釈して投与, ③対照群(n=6); 20%ヒトアルブミン1.0mlだけを投与。

グラフトは原則として拍動停止時に摘出したが、実験の一部では拍動中に摘出して組織学的変化を検討した。

[結果]

1. PAb群におけるグラフト拍動時間は、抗体量によってそれぞれ、1.5~6.5mg/kg(n=6)では52±25分、10mg/kg(n=6)では140±55分、15mg/kg(n=

6)では228±57分、20mg/kg(n=6)では240±72分、30mg/kg(n=3)では347±124分であり、対照群の12±4分に比べ、いずれも有意に延長した。PAb投与量と拍動時間との間には、 $r=0.958$ と強い正の相関関係が見られた。一方、IVIG群の拍動時間は23±13分であり、対照群に比べて有意な延長を認めなかった。

2. グラフト血管内皮へのC₃の沈着は、全群において、拍動停止直後の標本には広範囲に認められたが、PAb群で拍動中に摘出した標本では極めて軽度であった。また血管内皮へのウサギIgGの沈着は、PAb群の標本では著明に見られたが、他群では認められなかった。一方、ラットIgG、ラットIgMの沈着は、全群において、ごく一部に認められるに過ぎなかった。

[考察]

PAb投与群で血管内皮上にウサギIgGの沈着を認めたことより、PAbは血管内皮抗原と速やかに結合して、HARのinitiationである同抗原とXAbとの反応を阻害していると考えられる。なお本モデルについては、すでに補体抑制因子の単独投与によってもHARは数時間抑制されることが報告されている。これらのことから、PAb群のすべてのグラフトが数時間以内に拒絶されたのは、抗原抗体反応を介さない第二経路によって補体系が活性化されたためであると推測される。

[結語]

抗異種血球ポリクローナル抗体は、異種移植におけるHARのinitiation抑制に有効であり、将来、他の免

疫抑制法との併用により臨床応用も可能と考えられる。

論文審査の要旨

本研究はモルモット（ドナー）の心臓をラット（レシピエント）の腹腔内に移植するという異種移植モデルを用いて実施し、超急性拒絶反応の抑制にはドナーの赤血球、白血球を抗原としてウサギを免疫して得られた抗体をレシピエントに投与している。

この処置により移植心の生着期間を対照群の12.2分より347.3分まで延長させることができた。処置を受けたグラフト血管内皮にウサギのIgGの沈着がみられ、これがラット補体による血管内皮細胞の傷害を防御したものと考えている。

上記のように、本研究はレシピエントの血管内皮細胞に対する抗体の付着が超急性反応を一時的に抑制できることを示した学術上価値あるものである。

主論文公表誌

抗異種血球ポリクローナル抗体による異種移植心の生着延長効果に関する研究

臓器保存生物医学会雑誌 第3巻 第1号
57-66頁（平成8年4月20日発行）藤田省吾，早坂勇太郎，村上 徹，寺岡 慧，阿岸鉄三，太田和夫

副論文公表誌

- 1) Prevention of hyperacute xenograft rejection by polyclonal antibodies against donor blood cells (抗異種血球ポリクローナル抗体による異種移植の超急性拒絶反応の予防). *Transplant Proc* 28(2): 726-727 (1996) Fujita S, Hayasaka Y, Murakami T, Shinkai M, Kawai T, Fuchinoue S, Teraoka S, Agishi T, Ota K
- 2) 拒絶反応とその診断. *透析ケア* 2(4): 92-94 (1996) 藤田省吾

- 3) 生体物質を産み出すバイオテクノロジーコロニー刺激因子 (CSF) の臨床応用 (腎移植後合併症に対して). *臨透析* 6(10): 27-31 (1990) 藤田省吾, 高橋公太, 寺岡 慧, 太田和夫
- 4) 腹膜灌流による重症急性膵炎の治療. *日臨* 48(1): 173-180 (1990) 藤田省吾, 寺岡 慧, 太田和夫
- 5) 二次性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体摘除術の遠隔成績. *透析会誌* 22(12): 1357-1364 (1989) 藤田省吾, 山下賀正, 他13名
- 6) 症例記録: Hirschsprung病との鑑別が問題となった新生児イレウスの1例. *こども医療センター医誌* 22(2): 38-45 (1993) 藤田省吾, 佐々木佳郎, 松村光芳, 山本 弘, 大浜用克
- 7) 症例研究: 術後長期生存した胆道閉鎖症の1例. *こども医療センター医誌* 24(2): 33-41 (1995) 藤田省吾, 佐々木佳郎, 西 寿治