

(15)

氏名(生年月日)	近 藤 恒 徳
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第290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1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Induction of chemokine gene expression during allogeneic skin graft rejection</b> (同種異系皮膚移植拒絶反応における chemokine の発現誘導について)
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 内山 竹彦, 笠島 武

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

同種異系移植における急性拒絶反応における移植片内細胞浸潤の機序については明らかではない。近年、化学遊走性を持った炎症性サイトカイン、ケモカインが同定された。今回我々は、マウス皮膚移植を用いて、移植片内のケモカイン遺伝子発現を検討した。

#### 〔対象と方法〕

ドナーマウスより全層体幹皮膚を採取し、レシピエントの胸郭側壁の一側に異系移植片もう一側に同系移植片を移植した。移植後移植片を採取し、塩化セシウムを用いた方法により RNA を抽出し、移植片内ケモカインの発現をノーザンブロット法により検討した。

#### 〔結果〕

MHC およびマイナー抗原も異なる完全異系移植で検討した (C57BL/6(H-2<sup>b</sup>) → BALB/c(H-2<sup>d</sup>))。C57BL/6皮膚移植片は13日で拒絶された。発現は大別して大きく4つのパターンに分けられた。1番目は MIP-1 $\alpha$  で、移植後3日目にピークレベルに達し以後減弱した。2番目は MIP-1 $\beta$ , KC で移植後3日目で異系移植片内でピークに達し以後も持続した。3番目は IP-10, RANTES で拒絶反応後期の第9病日になり初めて発現が増強した。4番目は JE で、異系移植同系移植共に第3病日で同程度に発現し最大レベルに達した。同系移植片内でのケモカイン遺伝子発現は JE を除き非常に低レベルであった。次に、MHC class I のみ (B6-C.H.2<sup>bm1</sup> → C57BL/6) あるいは MHC class II のみ

(B6-C.H.2<sup>bm12</sup> → C57BL/6) が異なる異系移植拒絶反応においてケモカインの発現を調べた。class I あるいは class II 不適合移植片は、それぞれ移植後約18, 14日で拒絶された。発現パターンは、完全異系移植に類似しており、MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , JE, KC は第3病日にピークに達したのに対し、IP-10, RANTES は拒絶完了3~4日前の後期になり発現の上昇がみられた。ケモカインの発現と移植片内の細胞浸潤の程度はよく相関していた。

#### 〔考察〕

本研究により、拒絶反応におけるユニークなケモカインの発現パターンが明らかとなった。一つは MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , KC, JE に代表され、移植後早期(3日目)にそのピークに達するものである。一次移植において T 細胞の感作には4~5日必要であり、早期炎症反応が T 細胞非依存性である可能性を示唆した。もう一つは IP-10, RANTES に代表され、移植片拒絶の3~4日前になり初めて高い発現が認められた。これは、拒絶反応の後期のアロ反応性 T 細胞の活動性を意味すると思われた。また class II 不適合移植では IP-10, RANTES の発現があまり高くないことから、この遺伝子発現には CD8<sup>+</sup>T 細胞がより関与している可能性が示唆された。

#### 〔結語〕

マウス皮膚移植拒絶反応においてケモカインの発現を経時的に検討した。ケモカインが拒絶反応において

移植片内細胞浸潤に重要である可能性が示唆された。  
抗体などによりケモカインの生物学的活性の抑制する

ことにより拒絶反応をブロックできる可能性を示唆された。

## 論文審査の要旨

同種移植片拒絶の機序が、細胞性免疫反応であることはよく知られているが、移植片内細胞浸潤の機序については明らかではない。

本研究はマウス皮膚移植による実験系を用いて、急性拒絶反応時の chemokines の発現パターンを経時的に明らかにしたものである。本研究により chemokines が拒絶反応における移植片内細胞浸潤の機序に大きく関与することが初めて示された。移植免疫学の分野で学術的価値の極めて高い論文である。

### 主論文公表誌

Induction of chemokine gene expression during allogeneic skin graft rejection (同種異系皮膚移植拒絶反応における chemokine の発現誘導について)

Transplantation Vol 61 No 12, 1750-1757  
頁 (1996年6月27日発行) Tsunenori Kondo,  
Andrew C. Novick, Hiroshi Toma, Robert L.  
Fairchild

### 副論文公表誌

- 1) T cell dependent acceleration of chemo-attractant cytokine gene expression during secondary rejection of allogeneic skin grafts (同種異系皮膚移植後二次性拒絶反応における化学遊走

性サイトカイン遺伝子発現の T 細胞依存性増幅について). Transplantation 63(5): 732-742 (1997) Kondo T, Watarai Y, Fairchild AC, Toma H, Fairchild RL

- 2) Interferon- $\gamma$  inducible protein (IP-10) expression is mediated by CD8<sup>+</sup> T cells and is regulated by CD4<sup>+</sup> T cells during the elicitation of contact hypersensitivity (接触性過敏症の誘導期において、インターフェロン  $\gamma$  誘導性蛋白 (IP-10) の発現は CD8<sup>+</sup> T 細胞により介在されており、CD4<sup>+</sup> T 細胞により調節されている). J Invest Dermatol 107(3): 360-366 (1996) Abe M, Kondo T, Xu Hui, Fairchild RL