

(114)

氏名(生年月日) 星野 智昭  
 本籍 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第1739号  
 学位授与の日付 平成9年3月21日  
 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についての研究—  
 究—Chimerism 検出法ならびに免疫寛容導入と胸腺照射に関する研究—  
 論文審査委員 (主査) 教授 太田 和夫  
 (副査) 教授 東間 紘, 大川 智彦

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

臓器移植において、免疫寛容が誘導できれば、免疫抑制剤の副作用による合併症や、急性ならびに慢性拒絶反応に関する問題の大部分は根本的に解決される。マウスなどの小動物では major histocompatibility complex (MHC) が不適合の場合でも免疫寛容を誘導できるが、大動物では前処置による障害や毒性などで臨床応用できる可能性を示す成績はこれまで得られていないかった。

本研究では、研究1で基礎実験としてドナー・レシピエントの選択ならびに chimerism の証明の方法を検討することにより大動物実験モデルを確立し、研究2としてこの実験モデルを用いて腎移植における免疫寛容の誘導を試み、その諸条件について検討した。

## 〔対象および方法〕

研究1ではカニクイザルを用いて、①マウス抗HLA class I モノクローナル抗体 (anti-HLA mAb) の交叉性、②ヒトリンパ球表面抗原に対するモノクローナル抗体の交叉性、③フローサイトメトリーを用いた chimerism の検出感度などについての検討を行った。さらに研究2においては、腎移植前に低線量の全身照射、ならびに胸腺照射、抗胸腺抗体の投与、および移植直後の骨髄移植から構成される regimen を計12頭のカニクイザルに適用し、胸腺照射の条件を変えてその有効性を検討した。

## 〔結果および考察〕

研究1：

(1) サル MHC class I をタイピングするために、29種類の anti-HLA mAb を検討した結果、GSP 5.3, GSP 5.4, HS-2 の 3 種類に交叉性が認められた。

(2) ヒトリンパ球表面抗原に特異性を有する mAb 10種類をサルリンパ球に対して検討した結果、CD2, CD4, CD8, CD11b, CD21, CD45RA の 6 種類に交叉性が認められた。

(3) フローサイトメトリーによる chimerism の検出感度としては、ドナー細胞混合率が 1 % まで検出可能であった。

## 研究2：

胸腺照射の未施行群 2 頭ならびに移植 6 日前に施行した群 5 頭では、ともに chimerism は全例に出現することが証明されたが、移植腎に免疫寛容を誘導することはできず、101日(平均66.8日)までに全例が拒絶された。一方胸腺照射を移植前日に施行した群では、5 頭中 1 頭に chimerism が証明され、その個体では移植腎に免疫寛容が誘導された。残りの 4 頭では chimerism が認められず、移植腎も 95 日(平均76.7日)までに拒絶された。

## 〔結論〕

本研究により、カニクイザルにおいてもドナー・レシピエントの MHC の判定が可能となり、あわせて chimerism を正確に判定できる検査法が確立された。また、サルを用いた腎移植実験より、chimerism は免疫寛容誘導のための必要条件ではあるが、十分条件ではなく、その状態を誘導するためには移植直前の胸腺照

射が必要であることが判明した。

## 論文審査の要旨

大動物で寛容を成立されるためには、①処置するドナー、レシピエント間に拒絶反応をおこす MHC の相違が存在する、②寛容を成立させるのに必要な条件を決定する、さらに③処置を受けた個体において chimerism の存在を証明できる、という 3 条件をそなえた実験モデルを作る必要がある。

本研究では、カニクイザルを用い、この種族間においても chimerism を正確に判定できる検査法を確立した。

また、サルを用いた腎移植実験より、chimerism は免疫寛容誘導のための必要条件ではあるが、十分条件ではなく、免疫寛容を誘導するためにはさらに移植直前の胸腺照射を必要とするという実験結果が得られており、学問的な価値が高い。

### 主論文公表誌

同種サル腎移植における mixed chimerism による

免疫寛容導入についての研究—Chimerism 検出法ならびに免疫寛容導入と胸腺照射に関する研究

—

東京女子医科大学雑誌 第66巻 第12号  
1160-1168頁(平成 8 年12月25日発行)星野智昭,  
河合達郎, 太田和夫

### 副論文公表誌

- 1) 免疫トレランスの導入. Ann Rev 腎臓 1996 : 205-209 (1996) 河合達郎, 星野智昭, 太田和夫
- 2) サル腎移植における低侵襲性前処置による mixed chimerism と免疫寛容の導入. 日臨免疫会誌 18(6) : 670-674 (1995) 河合達郎, 星野智昭, 太田和夫, 他 6 名