

(104)

氏名(生年月日)	ヤマガミ ヒロユキ 山 上 博 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1832号
学位授与の日付	平成10年2月20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	ラット/マウス異種角膜移植における拒絶反応発生機序とその抑制法に関する 検討
論文審査委員	(主査) 教授 小暮美津子 (副査) 教授 東間 紘, 溝口 秀昭

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

心臓、腎臓、肝臓、皮膚などの異種臓器移植では、同種移植とは異なった強い反応がおこるため、種々の免疫抑制剤の効果が検討されている。しかし眼科領域においては、異種角膜移植術後の免疫反応および免疫抑制剤の効果についての検討はなされていない。本研究では、ラット/マウス間の異種角膜移植の拒絶反応における免疫学的背景を明らかにするとともに、抗 leucocyte function associated antigen-1 (抗 LFA-1) 抗体および、tacrolimus (FK506) の全身投与による拒絶反応抑制効果について検討した。

#### 〔対象および方法〕

雄の BALB/c マウスに、雄の Lewis ラットの角膜を全層移植し、薬剤無投与(無治療群)、FK506 (3mg/kg/day) 投与群、抗 LFA-1 抗体 (18mg/kg/day) 投与群、FK506、抗 LFA-1 抗体併用投与群の 4 群について術後角膜を定期的に観察し、角膜混濁によって虹彩血管が透見できなくなった時点を拒絶反応発生とした。薬剤は術当日から12日目まで腹腔内に投与した。無治療群と併用投与群の術後6日目と10日目、併用投与群の70日目の角膜を病理組織学的、免疫組織化学的に検討し、マウス IgG、IgM、C3 の発現、CD3 陽性細胞、CD45R 陽性細胞、IL-2、IFN- $\gamma$  の発現を調べた。全身の免疫反応については抗マウス IgG、IgM 抗体を用い、フローサイトメトリーを施行して検討した。

#### 〔結果〕

①拒絶反応発生までの平均日数は、無治療群5.8±

0.8日、FK506投与群は9.4±4.0日 ( $p < 0.01$ )、抗 LFA-1 抗体投与群8.7±5.0日 ( $p < 0.05$ ) で、それぞれ無治療群に対して有意に生着期間が延長していた。併用投与群は67.7±16.4日 ( $p < 0.001$ ) で、無治療群、FK506 投与群、抗 LFA-1 抗体投与群に対して有意に生着期間が延長していた。②無治療群において、拒絶反応発症直後の6日目には、母角膜側に多数の細胞浸潤を認めたが、移植片への細胞浸潤は少なかった。CD3 陽性細胞、CD45R 陽性細胞の浸潤、IL-2、IFN- $\gamma$  の発現はすべて母角膜に限局していた。移植片には、IgG、IgM、C3 が沈着していた。術後10日目には移植片にも CD3、CD45R 陽性細胞、IL-2、IFN- $\gamma$  が発現していた。③併用投与群の角膜では、6日目10日目ともに IgG のみ陽性であり、CD3 および CD45R 陽性細胞、IL-2、IFN- $\gamma$  は母角膜にも、移植片にも認められなかった。拒絶の発症した70日目には、IgG、IgM、CD3、CD45R 陽性細胞の発現が認められた。④フローサイトメトリーの結果、無治療群マウスの血清中には IgG、IgM の増加が認められた。抗 LFA-1 抗体投与群では IgM が、FK506 投与群では IgG が抑制されていた。併用投与群では、IgG、IgM 産生がともに低下していた。

#### 〔考察および結論〕

①ラットをマウスに移植する concordant の異種角膜移植モデルを作成した。②初期の拒絶反応には、補体依存性細胞障害が関与していると考えられた。③FK506、抗 LFA-1 抗体は、それぞれ単独投与では異種抗原に対する特異的抗体産生を十分抑制できなかつ

た。④ FK506, 抗 LFA-1抗体の併用投与により, 局所における補体の沈着, T 細胞を介した反応, 異種抗原

特異抗体の産生が抑制され, 著明な生着延長が得られた。

## 論文審査の要旨

本研究は, ラットをマウスに移植する concordant の異種角膜移植モデルを作成し, 免疫抑制剤, 細胞接着因子による, 拒絶反応抑制効果を検討したものである。異種角膜移植後, 初期の拒絶反応には, 補体依存性細胞障害が関与していると考えられた。抗 leukocyte function associated antigen-1 (抗 LFA-1) 抗体および, tacrolimus (FK506) の全身投与により, 移植片の生着期間はわずかに延長したが, それぞれ単独では, 異種抗原に対する特異的抗体産生を十分に抑制できていなかった。FK506, 抗 LFA-1抗体の併用投与により, 相乗効果的な生着の延長が得られ, 局所における補体の沈着, T 細胞を介した反応, 異種抗原特異抗体の産生が抑制されていることが示された。

免疫学的特異性を持つといわれている眼組織において, 今まで十分に研究されていなかった, 異種角膜移植時の免疫反応およびその抑制について解明した, 学術的に優れた論文である。

### 主論文公表誌

ラット/マウス異種角膜移植における拒絶反応発生機序とその抑制法に関する検討

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第11号  
883-891頁 (平成9年11月25日発行) 山上博子

### 副論文公表誌

- 1) Prolongation of corneal xenograft survival with deoxyspergualin and anti-LFA-1 monoclonal antibody (デオキシスパーガリンと抗 LFA-1抗体投与による異種角膜移植片の生着延長について). *Transplant Proc* 29:2288-2289 (1997) Yamagami S, Isobe M, Yamagami H, Hori J, Kaburaki K, Tsuru T
- 2) The increase of the blink interval in ophthalmic procedures (眼科処置における瞬目間隔の延長について). *In Lacrimal Grand, Tear Film, and Dry Eye Syndromes* (Sullivan DA ed) pp

525-527, Plenum Press, New York (1994) Ta-

kano H, Takamura E, Yoshino K, Tsubota K

- 3) 腎移植後の拒絶反応時にみられた結膜ヘルペスの1例. *あたらしい眼科* 6(1):126-128 (1989) 高野博子, 高村悦子, 内田幸男
- 4) 偽樹枝状病巣から診断された皮疹を欠く眼部帯状ヘルペスの1例. *あたらしい眼科* 7(2):255-258 (1990) 高野博子, 高村悦子, 中川 尚, 内田幸男
- 5) 反復性角膜びらんに対する anterior stromal puncture. *眼臨医報* 86(4増刊):1026-1029 (1992) 高野博子, 高村悦子
- 6) アカントアメーバ角膜炎初期の角膜上皮像. *臨眼* 46(5):617-620 (1992) 高野博子, 高村悦子, 吉野圭子, 内田幸男, 山浦 常, 白坂龍曠
- 7) 輪部腫瘍が疑われたハンセン病の1例. *臨眼* 51(4):611-614 (1997) 山上博子, 高村悦子, 野村圭子, 檜垣祐子, 松田繁美, 内田幸男