

(15)

氏名(生年月日)	田 邊 裕 美
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2082号
学位授与の日付	平成13年4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	<b>Prolonged survival of musculoskeletal xenografts with combined cyclosporine and 15-deoxyspergualin (筋骨組織異種移植における, シクロスポリンと15-デオキシスパーガリンの併用投与効果に関する研究)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 野崎 幹弘 (副査) 教授 東間 紘, 太田 博明

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

血管柄付き筋骨組織の自家移植は、マイクロサージャリーの進歩によりその適応が広がりつつある。しかし自家組織移植では組織採取部に限界があり、必要かつ十分な組織の確保はしばしば困難である。一方、vital organ に関しては同種ドナー不足の背景より、異種移植の研究が盛んに行われている。本研究は異種のうち concordant の関係である、マウス-ラット間の血管柄付き筋骨組織移植モデルを確立し、拒絶反応に対する免疫抑制剤の効果を検討するものである。

#### 〔対象および方法〕

B57BL6/j マウス, Lewis 系ラット各 40 匹を用い、それぞれレシピエント, ドナーとした。皮膚を除く左後肢筋骨組織を、腹部大動脈および下大静脈を血管柄として挙上し、レシピエントの大腿血管と吻合した。レシピエントは I: 無治療群, II: cyclosporine (CyA, 10mg/kg/day) 群, III: 15-deoxyspergualin (DSG, 5 mg/kg/day), IV: CyA+DSG 群 (各群 n=10) に分け、拒絶反応の推移を観察した。また拒絶反応の機序についてリンパ球混合試験 (MLR), 抗ドナー抗体アッセイ, 組織学的検査, immunohistochemistry (IgM, C3) を用いて検討した。

#### 〔結果〕

I 群では移植後 4 日までに、II, III 群では 7 日までに全てのグラフトが拒絶されたのに比し、IV 群では移植後 14 日における生着率は 80% (8/10) であった。I 群ではリンパ球増殖反応と抗ドナー抗体産生 (titer: 1

/232~1/2,048) が認められた。II, III 群ではリンパ球増殖反応は一様に抑制されているものの、抗体産生は軽度に抑制し得たのみであった (titer: II 群 1/64~1/2,048, III 群 1/64~1,024)。IV 群のうち移植後 14 日目に移植片が生存していたレシピエントではリンパ球増殖反応、抗体産生が共に抑制されていた (titer: <1/16)。摘出した移植片の immunohistochemistry では、I, II, III 群の移植片小血管への IgM, C3 の沈着が著明であったが、移植後 14 日目に生着しているグラフト (IV 群) では、これらを認めなかった。

#### 〔考察〕

マウス→ラット (concordant) 間の血管柄付き筋骨異種移植モデルでは、移植後 4 日以内に全てのグラフトが拒絶され、免疫組織学的に拒絶反応の主体は液性免疫によるものであった。一方、液性免疫反応を抑制するとされる DSG も単独では液性免疫を抑制することはできず、CyA の併用が必要であった。これは、拒絶反応を阻害するには液性免疫反応のうち T 細胞依存性の pathway を抑制することが必須であり、CyA の併用によってはじめて可能となったためと考えられる。

#### 〔結論〕

Rodent モデルを用いた血管柄付き筋骨組織移植において、拒絶反応は液性免疫が主体であり、CyA と DSG の併用療法により、生着日数を延長させることが可能であった。

## 論文審査の要旨

異種移植の研究はこれまで心、肝、腎などにおいて広く行われてきたが、筋骨組織についての実験研究はいまだ報告がない。

本研究は、マウスとラットを用いた血管柄付き筋骨組織異種移植のモデルを確立し、リンパ球混合試験などの免疫学的手法により本モデルにおける拒絶反応の機序を解明、さらに2種類の免疫抑制剤の効果について検討したものである。その結果、移植組織は3~4日以内に全て拒絶され、拒絶反応の主体は液性免疫によることを明らかにした。またシクロスポリン、15デオキシスパーガリンの各単剤投与ではいずれも拒絶反応の延長効果が得られなかったのに対し、2剤を併用投与することによって抗ドナー抗体産生が抑制され、移植後14日目においても大部分の移植組織が生着し得ることを示した。

本研究結果は、これまで未研究分野の先駆となるものであり、今後の異種移植の発展に寄与する貴重な研究成果として評価される。

### 主論文公表誌

Prolonged survival of musculoskeletal xenografts with combined cyclosporine and 15-deoxyspergualin (筋骨組織異種移植における、シクロスポリンと15-デオキシスパーガリンの併用投与効果に関する研究)

Plastic & Reconstructive Surgery Vol 105 No5  
1695-1703 頁 (2000年4月発行) Tanabe YN,  
Randolph MA, Shimizu A, Lee WPA

### 副論文公表誌

- 1) Xenotransplantation model for vascularized musculoskeletal tissues in rodents (Rodentsを用いた血管柄付き筋骨異種移植モデル). *Microsurgery* 20: 59-64 (2000) Tanabe YN, Randolph MA, Shimizu A, Lee WPA

- 2) The effect of early burn wound excision on regional gastric blood flow in rats (早期焼痂切除が胃粘膜血流に及ぼす影響について—熱傷ラットにおける実験研究—). *Burns* 24: 519-524 (1998) Nada Y, Sasaki K, Nozaki M et al
- 3) Functional reconstruction of forehead with microvascular transfer of attenuated and broadened gracilis muscle (神経付き遊離薄筋弁による前頭部機能的再建法の一工夫). *Br J Plast Surg* 51: 313-316 (1998) Sasaki K, Nozaki M, Nada Y, et al
- 4) Congenital partial absence of the facial muscles (先天性顔面部分欠損の治療経験). *Br J Plast Surg* 51: 138-141 (1998) Nada Y, Sasaki K, Nozaki M, Soejima K