

氏名	野 崎 大 司
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2714 号
学位授与の日付	平成 24 年 1 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	CD4 T cell-mediated rejection of cardiac allografts in B-cell deficient mice (B 細胞ノックアウトマウスの組織適合抗原完全不一致心移植モデルを用いた CD4 陽性 T 細胞による拒絶反応に関する研究)
主論文公表誌	Journal of Immunology 第 181 巻 第 8 号 5257-5263 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 田邊 一成 (副査) 教授 柴田 亮行, 木林 和彦

論文内容の要旨

〔目的〕

マウスの異系心移植モデルにおいてレシピエントの T 細胞が機能的に正常の場合、拒絶反応を惹起するために B 細胞やドナー特異的抗体は不必要であるといわれている。B 細胞欠損マウス ($\mu\text{MT}^{-/-}$ マウス) は異系移植皮膚および移植心を拒絶することは既知のことであるが、その反応時の CD4 T 細胞, CD8 T 細胞各々の役割はいまだ解明されていない。今回我々は $\mu\text{MT}^{-/-}$ マウスレシピエントの組織適合抗原完全不一致心移植モデルで拒絶反応における CD4 T 細胞の役割を明らかにする。

〔対象および方法〕

ドナーとして A/J マウス, レシピエントとして C57BL/6-Igh-6tmlCgn (B6. $\mu\text{MT}^{-/-}$) マウスと C57BL/6 マウスを主に用いた。レシピエントにラット抗マウス CD8 抗体, CD4 抗体, CD25 抗体を各々投与し T 細胞を除去した。ドナーマウスから心臓を摘出後レシピエントマウスの腹腔内に異所移植し、心臓移植片の生着状態を経時的に観察した。細胞数の計測のため免疫染色およびフローサイトメトリーを用いた。CFSE でラベリングしたナイーブ CD4 T 細胞を B6 \times A/J (F1) マウスに投与し alloreaction をフローサイトメトリーにて測定した。レシピエントの脾細胞を用いた ELISPOT assay により、インターフェロン (IFN)- γ 産生ドナー特異的 T 細胞を解析した。

〔結果〕

CD8 T 細胞を除去した wild-type (WT) レシピエントは、移植心を移植後 10 日目で拒絶するのに対し、CD8 T 細胞を除去した B 細胞欠損マウス ($\mu\text{MT}^{-/-}$ マウス) に移植した心臓は生着した。ELISPOT assay にて脾臓内ドナー特異的 CD4 T 細胞の INF- γ 産生細胞数を比較すると WT レシピエントに比し $\mu\text{MT}^{-/-}$ レシピエントは 85% 減少していた。ナイーブ WT および $\mu\text{MT}^{-/-}$ マウスの脾臓、リンパ腺内の CD4 T 細胞数をフローサイトメトリーにて計測するとリンパ腺内の細胞数に有意差はなかったが、 $\mu\text{MT}^{-/-}$ マウス脾臓内の細胞数は WT マウスの約 1 割程度であった。In vivo でのドナー特異的 CD4 T 細胞の allo に対する反応は WT と $\mu\text{MT}^{-/-}$ マウスで差はなかった。CD8 T 細胞を除去した $\mu\text{MT}^{-/-}$ マウスは A/J マウスの移植皮膚片を拒絶し、その後移植した A/J マウスの心臓も拒絶し得た。脾臓を摘出し、リンパ節へ allo に対する免疫反応を誘導すると $\mu\text{MT}^{-/-}$ マウスの CD4 T 細胞は A/J マウスの心臓を拒絶することができた。

〔考察と結論〕

$\mu\text{MT}^{-/-}$ マウス CD4 T 細胞の allo に対する免疫反応は機能的に正常であるにもかかわらず移植心臓片を拒絶できない原因として脾臓内の CD4 T 細胞数が WT マウスより少ないことが考えられる。CD4 T 細胞の免疫反応の主座を末梢リンパ節に誘導することにより、 $\mu\text{MT}^{-/-}$ マウスは A/J マウスの移植心を拒絶し得たことがこれを裏付けた。

論文審査の要旨

マウスの異系心移植モデルにおいてレシピエントの T 細胞が正常機能の場合、拒絶反応の惹起に B 細胞やドナー特異的抗体は不必要であるといわれており、B 細胞欠損マウスが異系移植皮膚および移植心を拒絶することはよく知られている。しかし、その反応時の CD4 T 細胞、CD8 T 細胞各々の役割ははまだ解明されていなかった。

CD8 T 細胞を除去した wild-type レシピエントは、移植心を移植後 10 日目で拒絶するのに対し、CD8 T 細胞を除去した B 細胞欠損マウスに移植した心臓は生着した。ELISPOT assay による脾臓内ドナー特異的 CD4 T 細胞は wild-type レシピエントに比し B 細胞欠損マウスレシピエントは 85% 減少していた。B 細胞欠損マウス CD4 T 細胞の allo に対する免疫反応は機能的に正常であるにもかかわらず移植心臓片を拒絶できないメカニズムとして脾臓内の CD4 T 細胞数が wild-type マウスより大幅に減少していることが明確に示された。このようにこの研究では、拒絶反応のメカニズムの詳細が解明されており、移植免疫学上非常に価値の高い研究論文と考えられる。

43

氏名	宮路博子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2715 号
学位授与の日付	平成 24 年 1 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	フィブリン糊の胸膜癒着効果、臓側胸膜肥厚に関する実験的検討
主論文公表誌	日本呼吸器外科学会雑誌 第 25 巻 第 1 号 13-20 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 大貫 恭正 (副査) 教授 永井 厚志, 櫻井 裕之

論文内容の要旨

〔目的〕

高齢者や基礎疾患を有して全身状態が不良な症例の難治性気胸に対し、外科的療法に加えてフィブリン糊 (FG) や化学的胸膜癒着剤による胸膜癒着法が用いられている。確実な癒着効果を得ることと、胸膜面の治癒を得ることが重要であるため、FG の徐放効果を有効にする各薬剤との組み合わせを実験により比較検討する。

〔対象および方法〕

各種化学的胸膜癒着剤を用いた時の臓側胸膜の変化とさらに FG と OK432 を組み合わせた時の徐放効果を検討する。免疫抑制剤を使う際に操作上の手技的影響を除くため、ラットはヌードラットとウイスターラットの両者を用いた。

1. 胸膜癒着モデルにはヌードラットを用い、全身麻酔+人工呼吸管理下に開胸して薬剤 (FG, ポリグリコール酸ポリマー (PG), OK432, プラチナナノコロイド (PN)) 各々を散布した。術後 4 週目に再開胸し、肉眼的な癒着の有無と摘出肺の組織学的検討を行った。

2. FG による OK432 の徐放効果モデルにはウイスターラットを用い、薬剤散布後、3 日目、1~3 週間目に再開胸し、肉眼的な癒着の有無と摘出肺の組織学的変化を経時的に比較検討した。

〔結果〕

1. 胸膜癒着モデルでは肉眼的観察時、無処置群と FG 単独使用群では癒着を認めなかった。PG と OK432 単独使用群ではそれぞれ薬剤散布面と壁側胸膜が接着、後者では強固癒着していたが FG 併用群では癒着例は少なかった。PN 使用例では単独使用群、FG 併用群ともに癒着を認めなかった。癒着例では新生血管と細胞浸潤を認めたが軽度癒着例や癒着のない例では胸膜肥厚のみで新生血管の増殖は軽度であった。

2. 徐放効果モデルでは、OK432 使用群で 1 週間目に 7 例中 6 例が癒着を認めたが FG 併用群では術後 1 週間