

同種腎移植における慢性拒絶反応モデルの確立

研究課題番号 63570761

平成2年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書

平成3年5月

研究代表者 田 辺 一 成

（東京女子医科大学医学部助手）

## はじめに

現在同種腎移植は、慢性腎不全に対する唯一の根治療法であるが、本邦においては脳死が認められておらず、死体からの臓器摘出は困難である。よって生体腎移植（近親者間）に頼らざるを得ない状況にあるが、慢性拒絶により移植腎機能不全に陥ることも少なくない。現在のところ、慢性拒絶反応はいったん発症するとその進行をくい止めることはできず、徐々に移植腎機能不全に陥っていくものであり、移植腎機能不全の原因の第1位を占めるようになってきている。死体腎の入手しやすい外国に比べ、一度拒絶されると2回目の移植が困難なわが国では、この慢性拒絶反応を少しでも少なくすることが必要である。しかし、慢性拒絶反応に対する研究はほとんど進んでおらず、この実験モデルを確立することはその治療、病態生理解明にきわめて重要であると思われる。目的は、実験モデルの確立、病態生理の解明、治療法の検討である。

### 研究組織

研究代表者： 田 辺 一 成 （東京女子医科大学医学部助手）

研究分担者： 東 間 紘 （東京女子医科大学医学部教授）

相 良 理 恵 （東京女子医科大学医学部助手）

## 研究経費

昭和63年度	1100千円
平成1年度	500千円
平成2年度	400千円
合計	2000千円

## 研究発表

### (1) 学会誌

1. K.Tanabe, H.Toma, R.Sagara, K.Takahashi, S.Teraoka, and K.Ota: Experimental model of chronic renal allograft rejection in rats and therapeutic efficacy of a new selective thromboxane  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) synthetase inhibitor (CV-4151)  
Transplant Proc 21:293-295, 1989

### (2) 口頭発表

1. K.Tanabe, H.Toma, R.Sagara, K.Takahashi, S.Teraoka and K.Ota: Experimental model of chronic renal allograft rejection in rats and therapeutic efficacy of a new selective thromboxane  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) synthetase inhibitor (CV-4151)  
The International Congress of Transplantation  
(オーストラリア) 1988

## 出版物

1. 田辺一成, 高橋公太: 腎疾患モデル, 移植腎(拒絶腎)腎と透析(印刷中)

## 研究成果

慢性拒絶反応は種々の治療に抵抗し, 最終的には移植腎機能不全をひき起こす

重要な原因のひとつである。慢性拒絶反応の主な原因として液性免疫の関与が古くから指摘されてきたが、その正確な病態生理は不明である。特に、慢性拒絶反応の病態生理や治療法に関する研究が進まない原因のひとつとして動物実験モデルの確立がなされていないことが指摘されてきた。このような理由から、われわれは動物実験モデルの作成を試みた。実験動物としてはラットを選択したが、これは、近交系が確立され免疫学的に再現性が期待できること、マイクロサージャリーの手技により比較的簡単に臓器移植が行えること、血圧測定、尿分析などが簡単に行えることなどが理由となった。

免疫抑制剤をできるだけ使用せずラット主要組織適合抗原(RT-1)の違いにより拒絶反応を起こさせた。多数の近交系ラット間で腎移植を行ない、血圧、尿中タンパク質、腎機能などの評価を行ない、最も適当と考えられる組み合わせを選んだ。腎移植の系ではF-344からLewisラットへの移植が最も適当と考えられた。この組み合わせでは免疫抑制剤を用いることなく進行性の腎機能低下、尿中タンパク質の増加、血圧の進行性の上昇などを認め、慢性拒絶反応のよいモデルと考えられた。移植腎を組織学的に検索すると確かに慢性拒絶反応に合致する間質の線維化や血管閉塞などの所見が得られる一方で、急性拒絶反応を思わせる間質への細胞浸潤や、抗基底膜抗体の形成が確認されるなど慢性拒絶反応と合致しない点もみられた。そこで、われわれは、さらにモデルをヒトの慢性拒絶反応に近づけるため(急性拒絶反応を抑制するため)免疫抑制剤の投与を行ってみたが未だ適当なモデルの確立には致っていない。

現在、われわれは、慢性拒絶反応の病変の主座が血管壁にあることから心臓移植のモデルを用いて冠状血管での変化を指標とした、慢性拒絶反応モデルを作成中である。しかし、冠状動脈における慢性拒絶反応所見は機能的に評価することが困難であり組織学的にしか評価できないのが難点である。このことは治療薬剤の効果をみるうえでも定量的判断がむずかしく問題となる。

現在心移植と並行して、RT-1の一部のみが違ったCongenic strainを用いた腎移植モデルの作成にも取り組んでいるが、未だ適切なモデルの作成には致っていない。