

Combination therapy of an iNKT cell ligand and CD40-CD154 blockade establishes islet allograft acceptance in nonmyeloablative bone marrow transplant recipients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2020-01-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神澤, 太一 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032405

学位論文の要約

Combination therapy of an iNKT cell ligand and CD40-CD154 blockade establishes islet allograft acceptance in nonmyeloablative bone marrow transplant recipients

ナチュラルキラーT細胞リガンドとCD40-CD154シグナル遮断薬による免疫寛容誘導療法を用いた同種異系膵島移植についての研究

東京女子医科大学大学院

外科系専攻 泌尿器科分野

指導：田邊一成 教授 ⑨

神澤 太一

Acta Diabetologica 投稿中

【目的】 同種異系膵島移植は1型糖尿病に対する治療法の一つである。しかし現在のところ拒絶反応や免疫抑制剤の副作用により長期生着は得られていない。一方で我々はこれまでにマウス心移植及び皮膚移植においてナチュラルキラーT細胞リガンドRGI-2001とCD40-CD154シグナル遮断薬MR1を用いた骨髓移植(以下BMT)によるドナー特異的免疫寛容誘導法を確立してきた。この方法を用いて膵島移植の免疫寛容が実現できれば長期成績の向上が期待できる。今回我々は糖尿病モデルマウスに免疫寛容誘導法を用いて膵島移植を行い、膵島グラフトが長期生着可能か検証した。

【方法】 BALB/cマウスにストレプトゾシン(以下STZ)を投与し糖尿病を誘導した。随時血糖300mg/dL以上を糖尿病と診断しBMTを行った。3Gyの放射線照射後に、RGI-2001 0.2 μ gとMR1 0.1 mgを投与し、C57BL/6(以下B6)の骨髓細胞を 20×10^6 個移植した。3週後にB6マウスから膵島を採取し200個をレシピエント腎被膜下に移植した。血糖測定は毎週行い、2回連続で随時血糖250mg/dL以上を認めた場合にグラフトロスと診断した。術後60日に糖負荷試験を施行した。術後100日にグラフトを摘除し糖尿病の再発を確認した。病理学的評

価として PAS 染色とインスリン染色を行い、免疫学的評価としてリンパ球混合試験及び抗ドナー抗体測定を行った。

【結果】 STZ 誘導糖尿病マウス 24 匹中 21 匹に混合血キメリズムを確認した。18 匹に膵島移植を行い、14 匹は 100 日以上グラフト機能を維持した。グラフト摘除後に糖尿病の再発を認め、グラフト機能を確認した。糖負荷試験ではナイーブマウスと比較し統計学的有意差は認められなかった。病理学的評価では細胞浸潤は認めず、インスリン染色は陽性であった。長期生着した個体はキメリズムを維持し、リンパ球混合試験でドナー抗原に対して特異的な反応の低下を認めた。また血清中に抗ドナー抗体は検出されなかった。

【考察】 STZ 誘導糖尿病マウスに対しても RGI-2001 と MR1 を用いた BMT による免疫寛容誘導法が適応可能と考えられた。キメリズムを維持したレシピエントは病理学的に拒絶反応の所見は認められず、グラフトの長期生着に成功したと判断された。糖負荷テストではナイーブマウスとほぼ同等の経過を示し、十分なグラフト機能を得ることができた。リンパ球混合試験の結果からドナー特異的免疫寛容が誘導されていると考えられた。長期成績を得られなかった 4 匹のうち 2 匹は手術手技によるグラフト機能不全、2 匹はキメリズムを維持できずグラフト機能が維持できなかつたと考えられた。

【結論】 RGI-2001 と MR1 を用いた免疫寛容誘導法により糖尿病マウスに対する同種異系膵島移植の長期的なグラフト生着に成功した。