(24)

氏名(生年月日)　平松　健司（ヒラ マツ ケン ジ）
本　　籍
学位の種類　医学博士
学位授与の番号　乙型1188号
学位授与の日付　平成3年5月17日
学位授与の要件　学位規則第5条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**抗Iaモノクローナル抗体灌流法を用いた移植心の免疫抑制効果についての研究**
論文審査委員　（主査）教授　今井　康晴
（副査）教授　小柳　　仁，平山　　峻

論文内容の要旨

目的

臓器移植の際，強力な非特異的免疫抑制剤の使用には重篤な副作用の発生は不可避であり，拒絶反応のみを特異的に抑制し，他の免疫反応は抑制しない免疫操作が理想と考えられる．移植臓器の生着を妨げる最大の要因は，移植臓器のIa抗原をrecipientが認識し排除する機構であることが示されてきている．この研究の目的は，抗Iaモノクローナル抗体を用いてdonor心を灌流しIa抗原をブロックし，ラット異所性心移植モデルで生着延長効果を検討することである．

対象及び方法

Donryu ratをdonor, Wister ratをrecipientとし，Ono-Lindsey法に従い腹腔内異所性心移植を，control群，HAK-75灌流群の2群に分け各群6，5例行った．HAK-75は抗Iaモノクローナル抗体で，抗体の灌流方法は，移植前に摘出したdonor心の上行大動脈にカテーテルを挿入し，用手的に圧迫し逆行性に100μg/PBS 10mlを注入し灌流を行った．移植心の生着日数の判定は毎日の腹壁触診によった．又，拒絶反応の程度を病理学的に判定する為，各群移植後の7日目のdonor心を摘出し，病理学的に比較検討した．判定基準はBillinghamらの分類に従い，donor心左室後壁の間質浮腫・間質の単核細胞浸潤・筋繊維の変性・血管の変化につきmild・moderate・severeで表示した．

結果

1．生着日数：control群の7.3±0.5daysに比べ，HAK-75群では11.0±1.7daysと有意に生着日数の延長が認められた（$p<0.001$）．

2．病理学的検討：control群は各項目ともsevereで，典型的な急性拒絶反応の終末像を呈していた．HAK-75群は間質浮腫・単核細胞浸潤・血管の変化はmoderateであったが，心筋繊維の横紋は認められ，拒絶反応の程度は中等度と判定された．

考察

マウスH-2 complex中のI領域に位置しているIr-geneの表現産物であるIa抗原は，移植などの同種間の反応では最も強い刺激抗原となっている．従ってIa抗原分子を抗Ia抗体でブロックすることで，移植臓器の生着率が高まる可能性が示唆されている．HAK-75はマウス同士の免疫により得られた抗Iaモノクローナル抗体で，交差反応により広範囲の種属のI-A相同の分子を認識している．本研究の結果は，心移植の際，抗Ia抗体でdonor心を灌流することにより急性拒絶反応を抑制する効果が存在することを強く示唆するものである．ただし，問題点は，1）細胞移植と異なり実質臓器のIa抗原陽性細胞を完全にマスクすることは困難である，2）心組織と反応している抗体はやがて離れてしまう，ないし新たに抗—抗Ia抗体が出現し単独では抑制効果は持続しない等である．しかし心移植の際，抗Ia抗体灌流法を行うことにより急性拒絶反応を防止し，併用する他の免疫抑制剤の投与量を減量し付随する副作用を軽減できると考えられた．

結論

抗Iaモノクローナル抗体灌流法によりラット異所

性移植心の生着延長が有意に認められ，移植後7日目のdonor心の病理学的検討により，抗体灌流による拒絶反応抑制が確認された．即ち，心移植の際，抗Iaモノクローナル抗体灌流の有用性が示唆された．

論文審査の要旨

移植臓器の拒絶反応抑制には，現在強力な非特異的免疫抑制剤が効果的に使用されている．しかし非特異的免疫抑制剤には重篤な副作用の発現も不可避で問題を残している．本論文は，特異的免疫抑制剤の使用により，すなわち移植臓器のクラスII抗原（Ia）の抗原性を抗Iaモノクローナル抗体で特異的にブロックすることにより，移植心の生着日数が有意に延長することを示したもので学術的に価値あると認める．

主論文公表誌

抗Iaモノクローナル抗体灌流法を用いた移植心の免疫抑制効果についての研究
移植　第26巻　第1号
45-49頁（平成3年2月10日発行）

副論文公表誌

1）体心室側房室弁逆流に対する亜全周性弁輪縫縮術の検討．日胸外会誌　38（3）：64-68（1990）平松健司，今井康晴，黒澤博身，中江世明，澤渡和男，他3名
2）大動脈縮窄解除術，Hardy手術・VSD閉鎖術後大動脈弁下狭窄を来し，今野手術を要したEbstein奇形の1治験例．日胸外会誌　39（1）：90-93（1991）平松健司，今井康晴，黒澤博身，河田政明，松尾浩三，他1名
3）大動脈無冠尖逸脱を伴った左室右房交通症の1治験例．日胸外会誌　34（12）：106-109（1986）平松健司，今井康晴，高梨吉則，黒澤博身，星野修一，他1名
4）Aortic implantationを施行したBWG症候群の検討．日心血外会誌　18（1）：49-51（1988）平松健司，高梨吉則，今井康晴
5）St. Jude Medical弁置換後の遠隔成績．人工臓器　18（2）：765-767（1989）平松健司，石原茂樹，清野隆吉，林　和秀
6）大動脈炎症候群患者の大動脈弁置換．胸部外科　42（3）：213-217（1989）平松健司，石原茂樹，小柳俊哉，林　和秀，笠原信弥
7）開心術後重篤な遷延性溶血反応をみた不規則抗体保有例．胸部外科　41（5）：374-378（1988）平松健司，秋山一也，橋本明政，林　久恵，小柳　仁，他2名