

(48)

氏名(生年月日)	田 邊 一 成
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1212号
学位授与の日付	平成3年11月15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	新しい免疫抑制剤 deoxyspergualin の作用機序に関する研究—ラット腎移植 におけるドナー血輸血と deoxyspergualin の併用効果について—
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 太田 和夫, 橋本 葉子

論 文 内 容 の 要 旨

目的

Deoxyspergualin(DSG)は臓器移植における免疫抑制剤として使用されはじめているが、その作用メカニズムについて研究するためラット腎移植モデルを用いて実験を行った。

方法

腎移植は同所性に行いドナーとして Lewis(LEW)ラット, レシピエントとして Brown Norway (BN)ラットが使用された。Donor specific blood transfusion(DST)は LEW-BN の組合せで行い、移植2日前に全血1.0mlを静注した。DSGは移植当日より3日間、1日1回6mg/kgを皮下注射した。移植7日後に頸部リンパ節を無菌的に摘出し in vitro assay に使用した。移植腎生着期間、mixed lymphocyte culture (MLC)、抑制性細胞誘導の有無およびその性格、抑制性血清因子の有無、抗リンパ球抗体の有無などについて検討した。実験群は第1群：無処置コントロール群(腎移植のみ)、第2群：DSTのみ施行した群、第3群：DSG投与のみを行った群、第4群：DSTを行い移植後 DSG の投与を行った群、第5群：third party blood transfusion(ACIラット)後移植を行い DSG を投与した群とした。

結果

第4群で著しい生着期間の延長を認めた(第1, 2, 3, 4, 5群=8.8, 9.5, 14.8, 79.5, 12.8日)。MLCは第4群でのみ著しい抑制を認めた(第1, 2, 3, 4, 5群=97%, 86%, 116%, 36%, 104%)。抑制性

細胞の検討でも第4群のみ強い抑制活性を示した(第1, 2, 3, 4, 5群=-15%, 12%, -16%, 40%, 5%)。この抑制性細胞はドナーを第三者(WKAラット, PVGCラット)に変えると抑制活性を失い、ドナー特異的抑制性細胞と考えられた。また第4群の血清には MLC 抑制活性は認められなかった。抗リンパ球抗体は DST を行った第2群のみで検出され、第4群は DST を行っているにもかかわらず、DSG投与後抗リンパ球抗体の産生は認められなかった。

考察および結論

DSGはIL-2抑制作用を持たず、増強する cytotoxic T lymphocyte (CTL) や B 細胞を抑制すると考えられている。本実験では DST により感作された BN ラットに腎移植を行い、2次応答として増殖するドナー特異的 CTL や B 細胞が DSG により効果的に抑制されたものと考えられた。ドナー特異的 CTL の抑制の結果ドナー特異的抑制性細胞優位となったこと、B 細胞に対する抑制から抗リンパ球抗体の産生が抑えられたことが相乗シグナールの生着延長効果をもたらしたものと考えられた。

論文審査の要旨

本論文は新しい免疫抑制剤デオキシスパーガリン (DSG) が, 術前ドナー血輸血 (DST) により感作された腎移植ラットに対し, 最も強い免疫抑制効果を示すことを見出し, その免疫抑制機序につき明らかにしたものである。

DSG は, DST によって感作され増殖するドナー特異的 cytotoxic T lymphocyte (CTL) および B 細胞を特異的に抑制することにより免疫抑制効果を発揮することを明らかにしたもので, 学術上価値あるものと認められる。

主論文公表誌

新しい免疫抑制剤 deoxyspergualin の作用機序に関する研究—ラット腎移植におけるドナー血輸血と deoxyspergualin の併用効果について—
東京女子医科大学雑誌 第61巻 第8号
630-638頁 (平成3年8月25日発行)

副論文公表誌

- 1) Ciclosporin と腎移植後尿路感染症. 日泌会誌 79 (2) : 246-253 (1988) 田邊一成, 高橋公太, 東間 紘, 中沢速和, 合谷信行, 淵之上昌平, 本田 宏, 八木沢隆, 河合達朗, 寺岡 慧, 阿岸鉄三, 吉田美喜子, 太田和夫
- 2) 前感作抗体陽性例に対する積極的腎移植の試み. 移植 25 (2) : 126-132 (1990) 田邊一成, 高橋公太, 阿岸鉄三, 有賀悦子, 安尾美年子, 齊藤典子, 早坂勇太郎, 町田二郎, 小山一郎, 小野 紫, 河野登起男, 本田 宏, 大場 忍, 淵之上昌平, 中村倫之助, 寺岡 慧, 東間 紘,

太田和夫

- 3) 剖検時肺動脈腫瘍塞栓を認めた腎癌の1例. 西日泌尿器科 46 (1) : 167-172 (1984) 田邊一成, 尾本徹男
- 4) 急性拒絶反応により発生した移植腎内多発性小動脈瘤と動静脈瘻の1例. 移植 20 (6) : 662-666 (1985) 田邊一成, 高橋公太, 水口 潤, 寺岡 慧, 東間 紘, 太田和夫
- 5) Experimental model of chronic renal allograft rejection in rats and therapeutic efficacy of a new selective thromboxane A₂ (TXA₂) synthetase inhibitor (CV-4151) (ラット同種腎移植における慢性拒絶反応モデルの確立と新しいトロンボキサン A₂ 合成酵素阻害剤 (CV-4151) の効果. Transplant Proc 21 : 293-295 (1989) Tanabe K, Toma H, Sagara R, Takahashi K, Teraoka S, Ota K