

11. Discordant-異種移植における超急性拒絶反応抑制に関する検討

(腎臓病総合医療センター外科) 早坂勇太郎・藤田省吾・阿岸鉄三・太田和夫

Discordant-異種移植後、10分前後に生ずる超急性拒絶反応に対する免疫抑制として、①抗ドナー赤血球/白血球抗体のレシピエント投与、② long-term DST による既存抗体の抑制法を検討した。モルモット(ドナー)-ラット(レシピエント)間の discordant 異種移植では、コントロール群が 12.2 ± 4.4 分で移植心が拒絶された。一方、①抗ドナー抗体投与群では、投与量(1.5~30mg/kg)に相関($R=0.9$)して平均心拍動時間が延長した(1.5~6.5mg/kg 投与⇒ 51.7 ± 24.8 分, 30mg/kg 投与⇒ 347.3 ± 24.0 分)。次に、② long-term DST (donor specific blood transfusion) は、ドナー全血をレシピエントに長期術前輸血(5回/週×4週間)し実施した。また、long term DST 後の抗イディオタイプ-2次抗体は、赤血球凝集抗体陽性(+)血清に、DST 後に陰性化(-)した同一ラット血清を混合(1:1)し、赤血球凝集阻害マイクロ試験で検討した。

12. 進行胃癌に対する5'-DFURとOK-432併用投与の意義について

(第二病院外科) 勝部隆男・今野宗一・若杉慎司・渡辺俊明・石川信也・矢川裕一・小川健治・梶原哲郎

切除進行胃癌49例を対象に、フルツロン単独投与のF群、OK-432腫瘍内投与のOK群、両者を併用したF・OK群と無処置のC群の4群に分け、ピンパーゼ活性および癌組織内のピンパーゼの局在について検索した。その結果、胃癌組織内ピンパーゼ活性はOK-432投与により上昇した。胃癌組織内のピンパーゼの局在は癌細胞にあるものと、間質にあるものとに大別できたが、OK-432を投与した症例で間質に局在する例が多く見られ、OK-432の影響が考えられた。

13. 生体腎移植における抗ドナー抗体の検討

(腎臓病総合医療センター外科) 阿部正浩・河合達郎・淵之上昌平・寺岡 慧・東間 紘・阿岸鉄三・太田和夫

(同 移植免疫研究室)

二ツ山和也・早坂勇太郎

[目的]① Flow cytometry による抗ドナー抗体の検出の確立、②移植前後の抗ドナー抗体の変化、③抗体の変化と移植腎機能との関係。

[対象および方法]患者は1989年より当施設で施行された12例で、①腎機能良好群3例($Cr \leq 1.5$)、②腎機能不良群3例($Cr \geq 1.5$)、③透析再導入群6例、flow cytometry cross match は indirect method で 1st antibody に患者血清、2nd antibody に goat anti-human IgG、IgM を使用し、T、B cell は CD3、CD19 PE を使用した。解析は mean にて negative control より10以上を陽性とした。

[結果]良好群では移植前後で抗体は陰性であるが、1~2週後に軽度上昇が認められた。不良群では移植後 B cell に対する IgG 抗体が全例陽性であり、T cell に対する IgG 抗体が1例に陽性であった。再導入群では移植後 B cell に対する IgG 抗体が4例に陽性であった。

[結語] B cell に対する IgG 抗体が移植腎機能に関与していると考えられる。

14. 劇症肝炎発症における Fas 抗原の関与

(消化器内科、*第二病理学) 梁 京賢・鴨川由美子・池田郁雄*・宮園裕子・清水 健・木村 知・西川瑞穂・春田郁子・山内克巳・林 直諒

劇症肝炎患者肝(B型1例、NBNC 3例)および正常肝を抗 Fas モノクローナル抗体を用い、免疫組織染色を行ったところ、劇症肝炎肝では残存肝細胞膜に一致して強い Fas 抗原の発現が認められたが、正常肝では、Fas 抗原の表出がほとんど認められなかった。また、TUNEL 法を用いてアポトーシスを起こした細胞を検出したところ劇症肝炎肝にて多数の肝細胞に陽性所見が認められた。さらに肝および末梢血リンパ球で RT-PCR 法で Fas ligand の発現を検討したところ劇症肝炎例でその発現は増加していた。以上の結果より、Fas 抗原を介したアポトーシスがヒトの劇症肝炎における肝細胞死に何らかの関与があることが示唆された。

15. SLE 患者末梢リンパ球におけるアポトーシスについて

(膠原病リウマチ痛風センター)

大迫聡美・針谷正祥
原まさ子・柏崎禎夫

我々はヒト SLE リンパ球における Fas, bcl-2 の発現亢進を報告してきたが、さらに bcl-2 と異性二量体を形成することでアポトーシスを促進する Bax の発現を解析し、bcl-2 発現との相互関係を検討した。active SLE の fresh PBL では CD3、CD19 陽性細胞の Fas の

発現が inactive SLE, 正常人に比し高かった。PI 染色にて hypodiploid DNA を解析した結果, SLE リンパ球のアポトーシスは亢進していたが, Fas の発現亢進に拘わらずその割合は僅かであった。Fresh PBL での CD3陽性細胞における bcl-2の発現は active SLE で有意に高かった。Bax は SLE で発現が低く, 特に active SLE において Bcl-2/Bax 比が有意に高く, 末梢リンパ球におけるアポトーシスを抑制する方向に働いていることが推測された。

16. スーパー抗原により誘導される T 細胞アポトーシスの発生機序

(微生物学免疫学, *第二病院歯科・口腔外科)

李 暁宇・巖 小傑・今西健一・

八木淳二・黒田耕太郎*・藤巻わかえ・

秋山 徹・加藤秀人・内山竹彦

〔目的〕細菌性スーパー抗原は T 細胞を活性化した後トレランスやアポトーシスを誘導するという二相性の反応を惹起する。今回我々は staphylococcal enterotoxin A (SEA) により誘導されるマウス T 細胞アポトーシスの発生機序を解析した。

〔結果と考察〕① SEA を投与された C57BL/6 マウスでは 3 時間後に高い IL-2 を産生する。② SEA 応答性 T 細胞 ($V\beta 3^+$, $V\beta 11^+$) は 12 時間後に IL-2 レセプター (IL-2R) を強く表現する。③ SEA 応答性 T 細胞は 48 時間後に顕著に増加したが, 120 時間後には減少し, IL-2R は 48 時間後にはほとんど検出されない。④ T 細胞の DNA 断片化は 48~96 時間によく観察された。⑤ ヒト rIL-2 を封入した osmotic pump を移植したマウスでは SEA 投与 48 時間後から増加した応答性 T 細胞は

減少せずに SEA 投与 6 日まで残存した。

以上の実験結果より SEA 投与によって応答性 T 細胞の増殖とその後の apoptotic death に基づく減少は IL-2 産生, IL-2R の表現, T 細胞の増加の間の不協合で生じた現象と我々は考えている。

17. 細菌性スーパー抗原によるマウス T 細胞トレランス誘導機序の解析—Fas 抗原欠 MRL-lpr マウスを用いた実験

(第二病院歯科・口腔外科¹⁾, 微生物学免疫学²⁾)

黒田耕太郎¹⁾・八木淳二²⁾・藤巻わかえ²⁾・

加藤秀人²⁾・今西健一²⁾・秋山 徹²⁾・

内山竹彦²⁾

細菌性スーパー抗原による T 細胞トレランス誘導機序について, Fas 抗原が欠如した MRL-lpr マウスを用いて検討した。MRL-lpr マウスと, Fas 抗原の欠如していない MRL-+/+ マウスでは, SEB 投与による免疫応答において両者とも同様に, $V\beta$ 特異的 T 細胞クローン消失およびアナジューが起きることが明らかとなった。このことから Fas 抗原が関与しないアポトーシスが, スーパー抗原による末梢性トレランスに関与することが強く示唆された。

さらに, IL-2 産生および IL-2R 表現が SEB 投与後ごく早期に認められたことから, lpr マウスおよび+/+ マウスに SEB 投与と同時に, IL-2 を持続供給してその効果を検討した。その結果, 両者とも IL-2 の持続供給により $V\beta$ 特異的 T 細胞クローン消失が抑制された。以上の結果から, T 細胞クローン消失は IL-2 の枯渇によるものと考えられた。