

論文要旨

肝細胞増殖因子は2系統の近交系クラウン系ミニブタでの主要組織適合遺伝子複合体完全不適合間の腎移植において、制御性T細胞を維持して移植腎の生存期間を延長する。

氏名 屋 万栄

ハーバード大学で開発されたブタ白血球抗原 (Swine Leukocyte Antigen: SLA) が判明している MGH ミニブタを用いて主要組織適合性抗原 (Major Histocompatibility Complex: MHC) 完全不適合の同種腎移植を行い、12日間高濃度のFK506を投与することにより、急性期拒絶反応が制御され、移植腎の長期生着、免疫寛容が得られることを報告した。20年以上前から鹿児島大学で医用ミニブタとして開発されたクラウン系ミニブタを用いた MHC 完全不適合同種腎移植で、MGH ミニブタ腎移植モデルと同様の免疫抑制療法により免疫寛容の誘導が可能であるかを検討し、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor: HGF) 投与が移植腎生着に及ぼす効果と免疫反応に与える影響を検討した。

SLAの確立したクラウン系ミニブタで、MHCの異なる2つの系統 (c1, c2) を使い、SLA c1をドナー、SLA c2をレシピエントとしたMHC完全不適合間腎移植を行った。このレシピエントミニブタにFK506を単独投与した群 (FK506単独群: n=6) とFK506にヒト組換えHGFを併用投与した群 (HGF併用群: n=4) を設定した。いずれの群もFK506の投与期間はMGHミニブタの場合と同様に12日間とし、HGFは術後11日目から0.03mg/kgを7日間 (n=1) または0.015mg/kgを14日間 (n=3) 投与した。移植腎機能の評価は、血液生化学検査、病理組織学的評価、拒絶反応をFACS (Fluorescence-activated cell sorting) を用いて、リンパ球混合試験 (MLR)、リンパ球傷害試験 (CML)、および抗ドナー抗体を用いておこなった。更に免疫寛容の誘導にかかわる制御性T細胞 (CD4/CD25両陽性FoxP3陽性細胞) の発現を経時的に評価した。

MGH ミニブタを用いた腎移植実験で免疫寛容が誘導であった導入療法を用いたFK506単独群の6例全例で、腎移植術後1ヶ月以内に血清クレアチニン 9 mg/dL 以上に上昇し、急性拒絶を呈した。HGF 併用群は術後50日間以上にわたり安定した腎機能を呈した。しかし、最終的に術後約80日で全ての移植腎は拒絶された。制御性T細胞の関与に着目して検討を行ったところ、末梢血内のCD4+CD25+陽性細胞内のFoxP3陽性細胞の割合は、FK506単独群では術後3週目から4週目で低下したが、HGF併用群では観察期間内ではFoxP3陽性細胞の割合が維持されていた。

MHC 確立 MGH ミニブタを用いた MHC 完全不適合間同種腎移植モデルでFK506短期高濃度持続投与療法は、クラウン系ミニブタを用いた MHC 完全不適合間同種腎移植モデルでは移植腎は拒絶された。この結果は、クラウン系ミニブタがMGHミニブタと比べ、より免疫性が高いモデルであることを示唆し、臨床臓器移植でのHLA (ヒト組織適合性) 完全不適合に対応する前臨床移植実験モデルとしてより適していると考えられる。またHGF短期併用により移植後50日間の腎機能はほぼ正常に保たれ、細胞性免疫ならびに液性免疫の2ヶ月に及ぶドナー特異的無反応を誘導しえた。その免疫制御のメカニズムとして、制御性T細胞の維持が確認された。本実験モデルは制御性メカニズムによる免疫寛容誘導戦略において、前臨床移植モデルとして極めて有用である。また、大動物移植モデルでHGFの免疫保護効果が初めて示された。