

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 248 号		学位申請者	屋 万栄
審査委員	主査	中川 昌之	学位	博士 (医学)
	副査	松山 隆美	副査	小賤 健一郎
	副査	松藤 凡	副査	東 美智代

### Hepatocyte growth factor sustains T regulatory cells and prolongs the survival of kidney allografts in major histocompatibility complex-inbred Claw-n-miniature swine.

(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。)

慢性腎不全による血液透析患者数は増加しており、腎臓移植による治療は重要である。近年、日本では腎臓移植症例数も増加傾向であり、免疫抑制剤の進歩により腎臓長期生着率も延長している。しかしながら慢性移植腎症を主因とする慢性期の臓器喪失率の改善を克服するために、免疫寛容誘導のメカニズムの解明と新規免疫抑制剤の開発は不可欠である。これまでにハーバード大学の山田研究室は、MGH ミニブタを用いて FK506 短期高濃度投与により主要組織適合抗原複合体 (以下 MHC) 完全不適合間同種腎移植を行い、免疫寛容誘導が得られたことを報告した。そこで、学位申請者らは鹿児島大学で開発された MHC 確立近交系クラウン系ミニブタモデルを用いて、MGH ミニブタ腎移植モデルと同様に MHC 完全不適合の状況で、同様の免疫抑制療法による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 (以下 HGF) 投与の、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。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) FK506 単独群全症例で腎移植術後 30 日以内に血清クレアチンが上昇し、急性拒絶を呈した。
- 2) 病理所見では、急性期および慢性期拒絶病理像が認められた。
- 3) FK506 投与後 HGF を短期持続投与し、急性拒絶反応は認めず術後 50 日間以上にわたり安定した腎機能を呈した。しかし、術後約 80 日で全ての移植腎は拒絶された。
- 4) HGF 投与による術後 30 日以内の末梢血での CD4+CD25+FoxP3 陽性細胞が維持されていた。

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移植腎の長期生着を可能とした。しかし、今回の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、前臨床腎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 の免疫抑制作用が初めて示された。

よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。