

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
河合 英	主査 教授 樋口 和秀 副査 教授 吉田 龍太郎 副査 教授 勝岡 洋治 副査 教授 岡田 仁克
主論文題名 Intestinal Ischemia Reperfusion and Lipopolysaccharide Transform a Tolerogenic Signal into a Sensitizing Signal and Trigger Rejection (腸管虚血再灌流障害と Lipopolysaccharide は寛容シグナルを感受性シグナルに変え拒絶に向かわせる)	
学位論文内容の要旨	
《背景》 臓器移植において免疫寛容誘導はヒトでの移植に比し齧歯類の実験動物のほうが容易である。この理由の一つとして、移植手術時の手術手技によるものや虚血再灌流・エンドトキシンといった炎症性反応が動物実験モデルでは臨床に比べて明らかに軽度であり、この炎症性反応が免疫寛容に対して danger signal となっている可能性がある。生体ドナーからの移植が脳死からの移植に比して拒絶反応が少ないのは部分的にこの可能性を支持しているものと考えられる。さらに移植手術におけるこれらの炎症や微生物の暴露に対する感受性は各々の臓器により異なっているものと考えられる。例えば臨床的に行われている小腸移植は高率に重篤な拒絶反応を起こすことが知られており、免疫抑制剤によるコントロールは困難でもっとも難しい移植といわれている。興味深いことに小腸移植時にエンドトキシン/ Lipopolysaccharide(LPS) は密接に関係しており、 LPS は免疫反応を賦活することが知られている。	

《目 的》

この研究では Kitade らが確立したラット移植モデルを使用し、danger signal である虚血再灌流障害および LPS がどのように心臓移植と小腸移植の免疫寛容に影響を与えるかを検討した。

《方 法》

MHC の異なった PVG (RT1c-RT1Au:B/DI)ラット (レシピエント) と RA (RT1p-RT1Ac:B/Dc)ラット (ドナー) 間での異所性心臓移植をモデルとする。Donor Specific Blood Transfusion (DSBT)を免疫寛容誘導として、移植 12 日前に RA ラット・ドナー血 1.5ml を PVG-レシピエントに輸血し 12 日後にレシピエント腹腔内に心臓移植を施行する。これを DSBT 群とし、DSBT を行わず心臓移植を施行した群を非 DSBT 群とした。移植後は免疫抑制剤等の治療は行わず、毎日手指にて心臓拍動を確認する。この心臓移植モデルを使用し免疫寛容誘導時に 30 分間の上腸間膜動脈の完全クランプ (30 分後にクランプ解除) もしくは LPS 0.1mg を静脈内注射し炎症性反応を起こしグラフト生着率を確認する。また同様に同じドナー・レシピエントの組み合わせで同所性小腸移植を行いその生着率についても検討を加えた。

《結 果》

心臓移植において非 DSBT 群では約 9 日で全例心拍動が停止し拒絶が認められたが、DSBT 群は生着率 100%で 100 日以上的心拍動が確認された。しかし上腸間膜動脈クランプ群では約 30 日でグラフト拒絶が確認された。さらに LPS 投与群では半数は長期生着を認めたが半数は早期に拒絶が確認された。同種間の小腸移植では全例拒絶が認められず、非 DSBT 群では約 18 日で全例拒絶が確認された。DSBT 群では 43%で長期生着が認められたが 57%は拒絶が確認された。

《考 察》

小腸移植は現在でも術後免疫抑制剤の使用量・方法に苦慮しており、拒絶を起こす確率の極めて高い臓器移植のひとつである。今回の実験では以前に我々が確立した DSBT 免疫寛容移植モデルを使用し、小腸グラフトの生着率を低くしている要因について検討した。小腸の虚血再灌流障害および LPS は免疫寛容誘導に影響を与えることが確認された。特に虚血再灌流障害においては細菌等の微生物が免疫寛容誘導に抑制的に作用しているとされており、LPS 0.1mg の投与では長期生着の症例も 50%に認められたが上腸間膜動脈クランプ群では全症例が拒絶された。これは臨床的に、外部の環境要因や微生物に曝露されやすい腸管・皮膚・肺移植は、無菌の臓器である心臓・腎臓移植に比べ拒絶されやすく生着率が悪いという報告と合致している。そのため小腸移植施行時には理論的に虚血および再灌流の影響を最小限にすることとエンドトキシン/ LPS を低量に保つことが重要と考えられる。この考え方に沿っているという意味では生体ドナーからの小腸移植は理想的である。これらのことより、小腸移植時には、炎症性反応と LPS をコントロールするために 1) 最小限の虚血時間となるドナーの選択、2) 術前の小腸の処置、3) 粘膜バリアーを保持するためのグルタミン使用、4) 出来る限り生体ドナーからの移植を行う等を考慮すべきであると考ええる。

《結 語》

小腸移植における免疫学的生着不良を、腸管虚血再灌流や LPS が danger signal として免疫寛容から拒絶方向に働くことを DSBT ラット移植モデルで証明した。この研究により、虚血再灌流障害による炎症性反応および LPS の上昇を最小限に保つことが小腸移植の生着率向上に重要であることが示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第	号	氏名	河合 英
論文審査担当者			主査 教授 樋口 和秀	
			副査 教授 吉田 龍太郎	
			副査 教授 勝岡 洋治	
			副査 教授 岡田 仁克	
主論文題名				
Intestinal Ischemia Reperfusion and Lipopolysaccharide Transform a Tolerogenic Signal into a Sensitizing Signal and Trigger Rejection				
(腸管虚血再灌流障害と Lipopolysaccharide は寛容シグナルを感受性シグナルに変え拒絶に向かわせる)				
論文審査結果の要旨				
<p>小腸移植は現在でも成功率の低い臓器移植のひとつである。今回の研究では Kitade らが確立したラット Donor Specific Blood Transfusion (DSBT)免疫寛容移植モデルを使用し、小腸グラフトの生着率を低くしている要因について検討した。</p> <p>このモデルでは DSBT により心臓グラフトは 100%免疫寛容に誘導されるが、小腸グラフトでは 43%の症例のみであった。申請者は小腸の免疫寛容誘導の困難な理由の一つとして虚血再灌流障害による炎症性反応が関与しているのではないかと考え小腸の虚血再灌流障害および Lipopolysaccharide (LPS)投与によって免疫寛容誘導が阻害されることを確認した。特に虚血再灌流障害においては細菌等の微生物が免疫寛容誘導に抑制的に作用していると考えられている。LPS 0.1mg の投与では長期生着の症例も 50%に認められていたものが上腸間膜動脈クランプ群では全症例が拒絶された。これは心臓・腎臓等の無菌臓器と比べ、外部環境要因や微生物に曝露されやすい腸管・皮膚・肺移植は生着率が低いという臨床結果の一つの根拠</p>				

となりえるものである。そのため小腸移植施行時には虚血および再灌流の影響を最小限にすることとエンドトキシン/ LPS をできる限り低量に保つことが重要と考えられる。このコンセプトを最大限に利用するという意味では生体ドナーからの小腸移植は理想的なグラフトである。現在脳死小腸移植時には、炎症性反応をコントロールするために 1) 最小限の虚血時間となるドナーの選択、2) 術前の小腸の処置、3) 粘膜バリアーを保持するためのグルタミン使用等を考慮することにより小腸移植の成績が向上するものと期待される。

以上より、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Transplantation 87(10): 1464-1467, 2009