

Title	Induction of Indefinite Survival of Fully Mismatched Cardiac Allografts and Generation of Regulatory Cells by Sarpogrelate Hydrochloride
Sub Title	組織適合抗原完全不一致マウス心移植モデルにおいて塩酸サルポグレラートは移植心の無期限生着と免疫制御細胞を誘導する
Author	秋好, 沢林
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.50-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0050

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Induction of Indefinite Survival of Fully Mismatched Cardiac Allografts and Generation of Regulatory Cells by Sarpogrelate Hydrochloride

(組織適合抗原完全不一致マウス心移植モデルにおいて塩酸サルボグレラートは移植心の無期限生着と免疫制御細胞を誘導する)

秋 好 沢 林

内容の要旨

臓器不全に対する最終的治療法である臓器移植の成績は、免疫抑制剤の進歩により目覚しく進歩したが、拒絶反応の抑止は完全ではなく、また薬剤による副作用（腎毒性・耐糖能異常）や非特異的な免疫抑制による副作用（発癌や感染症のリスクの増加）が解決されない問題点として存在する。これらの副作用を防止し治療成績を向上させるための究極目標は、ドナー特異的な免疫寛容を誘導することである。その機序としては、拒絶に関与する細胞の消去（deletion）および機能的応答（anergy）、免疫制御細胞の誘導（regulation）などが考えられているが、骨髄から常時新しいドナー反応性細胞が供給される状況では、免疫制御細胞の誘導がより効果的と思われる。移植後の急性拒絶反応を防いだ後の維持期において、免疫制御細胞を誘導する薬剤を用いれば、永続的な免疫抑制剤の投与を避けることができる。今回はすでに慢性動脈閉塞症で臨床使用されている塩酸サルボグレラート（以下SH）の免疫制御細胞誘導効果を中心に調べた。

CBAマウスの腹部にC57BL/10マウスの心臓グラフトを移植する異所性心移植モデルを用いた。SHを投与しグラフト生着期間に与える影響を検討した。細胞移入実験（adoptive transfer study）により免疫制御細胞の誘導の有無を確認した。接着分子ICAM-1に対する免疫染色、組織学的検討、白血球混合培養（MLC）、酵素免疫測定法（ELISA）を行った。

SH非投与群のCBAマウスにおいてはC57BL/10マウスの心臓グラフトのMST（median survival time）は8日であった。これに対して10mg/kgのSHを投与されたCBAマウス全例で心臓グラフトは100日間以上生着した。C57BL/10マウスの心臓グラフトを移植されたSH投与群のCBAマウス（第一レシピエント）から脾細胞を取り出し、これを静注移入したCBAマウス（第二レシピエント）においてもC57BL/10マウスの心臓グラフトはMSTが100日間を越えた。第一レシピエントからCD4陽性細胞のみを分離し、これを静注移入したCBAマウスでもC57BL/10マウスの心臓グラフトはMSTが100日間を越えた。SH投与によって心臓グラフト内の血管内皮細胞におけるICAM-1の発現増加は抑制されていた。拒絶反応の低下はMLCにおいても確認された。SH投与群由来のリンパ球においては非投与群と比較してIL-4とIL-10の放出量が増加していた。

SH投与によって心移植片の永久生着を誘導し、かつMHC完全一致心臓グラフトの拒絶を抑制するCD4陽性免疫制御細胞が誘導できた。また、SH投与によって心臓グラフトにおけるICAM-1の発現が抑制されること、IL-4とIL-10の放出量が増加することがわかった。

論文審査の要旨

臓器移植の成績は免疫抑制剤の進歩によって向上したが、免疫抑制剤には副作用も存在する。免疫抑制剤の副作用を防止し治療成績を向上させるための究極目標は、ドナー特異的な免疫寛容を誘導することである。その機序としては免疫制御細胞の誘導がより効果的と思われる。本研究では5-HT₂受容体の選択的アンタゴニストである塩酸サルボグレラート（SH）投与によってマウス異所性心移植モデルにおいて心移植片の永久生着を誘導し、かつMHC完全不一致心臓グラフトの拒絶を抑制するCD4陽性免疫制御細胞を誘導し得た。また、SH投与によって心臓グラフトにおけるICAM-1の発現が抑制されること、IL-4とIL-10の放出量が増加することを解明した。

審査では、SHによって誘導された免疫制御細胞の分画についての質問がなされたが、Foxp3等について更なる検討の必要性が指摘された。皮膚実験で示されたSHの免疫抑制効果とそのドナー特異性に関する質問がなされたが、皮膚移植モデルでは心臓移植モデルと比べて拒絶のハードルが高いために10mg/kgのSHでは皮膚グラフトの無期限生着が誘導されないと思われること、厳密にドナー特異性を検討するためにはドナーとレシピエントの組み合わせを入れ替える必要があること、心移植モデルでドナー特異性を検討するために再移植を行うことは技術的に非常に困難であるために皮膚移植を用いて検討したと回答された。SHの副作用についての質問がなされ、日常臨床において閉塞性動脈硬化症に対して用いられている300mg/dayという臨床用量では副作用は少ないと回答された。臨床応用のための大動物実験の必要性についてどう考えるかという問いには、まずマウス心移植モデルにおいて他の同種異系間の組み合わせにおいてSHの免疫抑制効果を検討し、その上で大動物実験を行うべきであると回答された。塩酸サルボグレラートの心筋に対する虚血再灌流障害の抑制効果と心筋保護効果について質問がなされたが、更なる検討が必要であるとされた。SHが心臓グラフトにおける吻合部での内臓肥厚に及ぼす影響についての質問がなされたが、大動脈移植実験においては吻合部での内臓肥厚は個体差が大きかったこと、大動脈グラフトの真ん中では非投与群と比べて投与群では有意に内臓肥厚が抑制されていたことが回答された。移植医療における他の抗血小板薬との比較試験に関して問われたが、同様の心移植モデルにおいてアスピリンには免疫抑制効果がないことが過去に示されていること、SHは本邦における開発薬剤であるため海外では知名度が低いことが述べられた。

以上のように本研究は更なる検討課題を残しているものの、塩酸サルボグレラートの免疫制御細胞誘導効果を示し、ドナー特異的な免疫寛容の誘導に寄与する可能性を示した有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
外科学 四津 良平 内科学 小川 聡
微生物学・免疫学 小安 重夫
学術確認担当者：池田 康夫
審査委員長：四津 良平

試問日：平成19年2月14日