

# 要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	山 田 洋 平
<b>主 論 文 題 名</b> Repeated Injections of IL-2 Break Renal Allograft Tolerance Induced Via Mixed Hematopoietic Chimerism in Monkeys (血液幹細胞のmixed chimeraを用いて誘導されたカニクイザル腎移植免疫寛容のIL-2による破綻のメカニズム)				
<b>(内容の要旨)</b> <p>臓器移植患者は新しい臓器の恩恵を受ける代償として、生涯免疫抑制剤の投与を余儀なくされる。免疫抑制剤に伴う感染症、悪性腫瘍や他臓器障害、そして従来の免疫抑制剤では制御できない慢性拒絶反応克服の対策として、免疫寛容誘導は究極的手段の一つである。これまでに、ヒト臨床での免疫寛容誘導の報告は散見されるが、そのメカニズムは未だ解明されていない。</p> <p>マウスにおける同種臓器移植の免疫寛容は、ドナーとレシピエントの免疫細胞がmixed chimeraの状態として安定し、胸腺におけるドナー反応性T細胞にcentral deletionが誘導される事によって実現される。また、central deletionを免れたドナー反応性T細胞クローンは、regulatory mechanism (調節メカニズム) によってコントロールされる事がこれまで報告されている。一方でヒトやサルでは非常に強い前処置治療を行ってもmixed chimeraの状態は一過性に留まり、central deletionの維持が不可能であるにもかかわらず、臓器の免疫寛容が維持される。この現象はregulatory mechanismがヒトやサルでの臓器移植免疫寛容の主たるメカニズムであることを示唆し、アロ抗原に対する拒絶反応とregulatory mechanismの微妙なバランスが不安定になることによって寛容が失われ、拒絶反応が誘導される可能性を意味している。</p> <p>この仮説を証明する為に、mixed chimeraによって腎移植のドナー特異的免疫寛容を既に獲得したカニクイザル6匹に対して、微妙な免疫バランスを意図的に拒絶方向へと傾ける手段として、IL-2 (0.6-3MIU/m<sup>2</sup>) の約2週間反復皮下注を行ったところ、再現性を持って免疫寛容が破綻する事が判明した。</p> <p>重要な点は、拒絶反応の誘導とIL-2のピーク血中濃度には相関が存在し、この腎グラフトの臓器障害がIL-2の腎毒性や非特異的な炎症反応ではなく、ドナー臓器に対してのみ発生している拒絶反応であることである。興味深いことは、移植後10年を経過した免疫寛容を破綻させるのに必要なIL-2の投与量は、移植後3年を経過した免疫寛容の破綻に必要な量の3倍を要し、時間の経過とともに免疫寛容がより強固になることが示唆された。この拒絶反応の過程で、レシピエントのリンパ組織とグラフトにおけるドナー反応性T細胞の増殖と活性化を免疫組織染色とIFN<math>\gamma</math>-ELISPOTで確認し、特にCD8陽性T細胞の関与が拒絶の主たる要因であることが示された。実際に、CD8陽性T細胞を除去した状態ではIL-2を反復投与しても寛容が破綻せず、CD8陽性T細胞が免疫寛容破綻に大きく関与していることが確認された。更に興味深いことは、IL-2の反復投与によって寛容が破綻されたことを組織学的に確認した後IL-2の投与を中断すると、再び免疫寛容状態へ逆戻りし、拒絶反応が自然消退することが判明した。この現象は、免疫寛容を獲得した個体には免疫寛容の状態が記憶されていることを示唆している。</p> <p>以上をまとめると、本研究結果はヒトやサルにおける臓器移植の免疫寛容がregulatory mechanismで維持されていることを示唆する重要な発見であり、免疫バランスが破綻することにより主にCD8陽性T細胞によって拒絶反応が誘導されることが示唆された。</p>				