

中 村 徹 (長崎県) 昭和29年6月19日生
授与年月日 平成2年5月31日
主 論 文 肺移植時における脾臓およびリンパ節の
免疫細胞の変動についての検討—特に組
織単核球の Ia 陽性率の変動について

論文内容の要旨

緒 言

免疫反応の主役となる免疫担当細胞が豊富に存在す

る脾臓およびリンパ節の臓器移植時の役割を明らかにする目的で同種臓器移植時の免疫担当細胞および組織単核球にモノクローナル抗体 OKIa1 を反応させ脾臓および腸間膜リンパ節における Ia 陽性細胞出現率をフローサイトメトリーにて測定し検討した。また同種移植に摘脾を併用した場合、その末梢血単核球および Ia 陽性率の変動を観察し臓器移植における脾臓・リンパ節の役割について検討した。

対象および方法

雑種成犬を用い即時左肺同種移植を行い、移植犬は免疫抑制剤投与の有無によって以下2群に分類した。

- 1群：肺移植後、免疫抑制剤非投与群
(n = 6)
- 2群：肺移植後、免疫抑制剤投与群
(n = 9)

免疫抑制剤は、cyclosporine A (CsA) 20mg/kg/day を連日経口投与した。

また同様に同種左肺移植を行ない、摘脾を併用した群と摘脾をしなかった群とを作成した。なおこの両群には免疫抑制剤は投与しなかった。

移植犬は、拒絶反応により死亡する前(術後4~14日)に屠殺し移植肺、脾臓、腸間膜リンパ節を摘出した。

摘出した肺は、ホルマリン固定後 HE 染色し光顕的に観察した。

摘出した腸間膜リンパ節と脾臓は、メス刃にて細切し細胞浮遊液を作成した。そしてその細胞浮遊液から比重勾配遠沈法により単核球を分離した。

分離採取した単核球は、モノクローナル抗体 OKIa1 を反応させ、フローサイトメトリー (SPECTRUM III) にて、各細胞浮遊液のリンパ球分画の Ia 陽性率を測定した。なお腸間膜リンパ節細胞浮遊液ではリンパ球分画のみ測定できた。

摘脾群と非摘脾群は、術当日より連日末梢血を採血し同様に単核球を分離し OKIa1 を反応させフローサイトメトリーによりその Ia 陽性率を測定した。

HE 染色した摘出移植肺は、光顕で組織学的に検討し白血球の分類2度以上を拒絶反応群とした。

それぞれ細胞分画の Ia 陽性率の平均値±標準偏差を求め、有意差検定には Student の T 検定を用いた。

結果

1群 (CsA 非投与群) では6例全例に拒絶反応が見られ、2群の CsA 投与群では、5例に拒絶反応が見られ4例にはみられなかった。また免疫抑制剤を投与しなかった摘脾・非摘脾群両群ともすべて拒絶反応が見られた。

脾臓におけるリンパ球分画・組織球分画は拒絶反応時、CsA の投与の有無にかかわらずそれらの Ia 陽性

率は有意に上昇し、また CsA によって拒絶反応が抑制された時それらの Ia 陽性率は有意に低下した。

腸間膜リンパ節におけるリンパ球分画の Ia 陽性率は拒絶反応時・非拒絶反応時ともに有意の差をもって変動することはなかった。

肺移植後の末梢血単核球の Ia 陽性率は、すべてに拒絶反応がみられた摘脾・非摘脾群ともに有意に低下したが、両群間に有意の差はみられなかった。

末梢血リンパ球の Ia 陽性率は、両群とも有意の変動はみられなかった。

考察

臓器移植における拒絶反応の発生機序は著しく複雑で詳細は未だ明らかでない。しかしその免疫反応の主体となるのはマクロファージ系細胞、T・B細胞を中心とする免疫担当細胞である。生体内に入った異物(抗原)は複雑な免疫ネットワークの中で認識・処理されていくわけであるが、その中で抗原提示細胞に提示される抗原はクラスII抗原でありその中でも Ia 抗原が最も重要であるとされている。

同種抗原の認識には、移植組織より抗原が遊離し脾臓やリンパ節において抗原の認識・処理が行なわれる中枢性感作と、血管吻合された移植片に宿主により免疫担当細胞が侵入しそこで感作が行なわれる末梢性感作があるといわれている。

本研究では、同種移植後拒絶反応が起こると、脾臓においてその単核球の Ia 陽性率は上昇し、免疫抑制剤にて拒絶反応が抑えられると Ia 陽性率は低値を示した。それに拒絶反応が起きた場合移植片局所では Ia 陽性率は上昇し、末梢血では Ia 陽性率は低下するという報告がみられることより、脾臓は拒絶反応を引き起こる臓器とは考えにくく、末梢性感作として移植片局所で起こった拒絶反応の二次的な反応により脾臓の単核球の Ia 拒絶反応が変動するものと考えられる。また移植後摘脾を行なってもその末梢血単核球の Ia 拒絶反応に影響が見られなかった事も含め、摘脾は肺移植後の拒絶反応の抑制には有効な方法であるとは考えにくいと思われた。

一方、腸間膜リンパ節に関しては、肺移植後の免疫反応におけるリンパ組織としての変化の知見は見られなかった。

論文審査の結果の要旨

中村徹は昭和55年3月長崎大学医学部を卒業後長崎大学医学部附属病院で研修医として外科学の修練を重ね、その後佐世保中央病院、大分県立病院、国立嬉野病院、北九州市立八幡病院、北松中央病院で外科学一般の研修を続けた。その後長崎大第一外科医員として主として胸部外科に専任し肺移植に興味を持ち、肺移植に関する研究を続けた。

平成元年12月主論文 Behavior of immunocompetent cell in the spleen and lymphocytes at lung transplantation—Especially alteration of Ia positive cell population among mononuclear cells—を完成し、参考論文15篇を附して長崎大学医学部研究委員会に医学博士の学位を申請した。

長崎大学医学部研究委員会はこれを平成2年3月7日の定例委員会に付議し、論文内容の要旨を検討し、研究歴を審議した結果受理して差し支えないものと認めたので、上記の通り審査員を選定した。委員は主査を中心として慎重審査の上平成2年5月23日の定例委員会でその結果を報告した。

主論文は肺移植時の免疫担当細胞の豊富に存在する脾臓およびリンパ節の臓器移植時の役割を明らかにする目的で免疫担当細胞数の変動および組織単核球モノクロナール抗体 OKIa₁陽性細胞出現率をフローサイトメトリーを用いて検討した。

すなわち、左同種肺移植後免疫抑制剤非投与例及び Cyclosporin A (CsA) 20mg/kg/day 投与例に分け摘脾・非摘脾について検討した。

本研究の結果を要約すると、CsA 非投与群では全例拒絶反応が見られ摘脾・非摘脾に関係はなかった。脾臓における Ia 陽性細胞出現率は拒絶反応出現時有意に高く、CsA により拒絶反応が抑制されると有意に低下した。

一方腸間膜リンパ節におけるリンパ節分画の Ia 陽性率は拒絶反応の出現有無によって変動することはなかった。末梢血リンパ球の Ia 陽性率は移植前後で有意の変動はなかった。

以上の結果は同種肺移植後拒絶反応が起こると脾臓においてその単核球の Ia 陽性率は上昇し、免疫抑制剤により免疫反応が抑制されると、Ia 陽性率は低値を示る事実を明らかにした。このことは移植片に生じた局所の反応を二次的な反応と捕え脾臓が末梢性感作として対応した結果であり、摘脾することが拒絶反応の抑制に直接的に有効な手段とならないことを明かにした。また腸間膜リンパ節は免疫反応における変化を示す組織でないことも明かにした。

これらの知見は肺移植における免疫反応出現と脾臓・リンパ節の関連を明かにしたもので免疫反応抑制剤の作用機序の解明と免疫反応抑制に対する摘脾の意義について明確にした研究で学位に値するものとして合格と判定した。

審査担当者	主査	教授	富田	正雄
	副査	教授	原	耕平
	副査	教授	齋	藤泰