

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007 年度～2010 年度

課題番号：19591497

研究課題名（和文）：小腸移植拒絶反応制御を目的とした集学的治療法の確立

研究課題名（英文）：Establishment of intensive care for immunologic tolerance of small bowel transplantation in rat

研究代表者：

杉藤 公信（SUGITO KIMINOBU）

日本大学・医学部・助教

研究者番号：10328750

研究代表者の専門分野：小児外科、移植外科

科研費の分科・細目：外科学系臨床医学・外科学一般

キーワード：移植外科学、小腸移植、拒絶反応制御

1. 研究計画の概要：リンパ球ホーミングにおいて重要な役割を演ずる MAdCAM-1 が、小腸移植拒絶反応の進行や制御においても重要な鍵を握っていること（発現が増強）を確認し、FK506 や FTY720 や ex vivo graft irradiation を組み合わせ、小腸移植の術前から術後にかけて集学的治療（拒絶反応制御）を行う。移植モデル作成後に、各々の graft survival やその graft に対して H-E 染色や MAdCAM-1 の発現や CD4 陽性細胞数を検討し、graft における組織学的拒絶反応を評価する。各移植実験モデルにおいて移植腸管の機能的解析を行う。

2. 研究の進捗状況：FK506 や FTY720 や ex vivo graft irradiation を組み合わせた実験モデルの作成は終了した。FK506 と FTY720 投与 group において、有意に graft survival は延長した。しかし、ex vivo graft irradiation と FTY720 や FK506 との相乗効果は認めていない。組織学的な拒絶反応の程度を H-E 染色や MAdCAM-1 の発現において検討した。FK506 group の移植後 5 と 7 日目において MAdCAM-1 の発現は増強していた。FK506+FTY720 group 移植後 3-7 日目において、MAdCAM-1 の発現は FK506 group に比べ増強していた。ex vivo graft irradiation は、MAdCAM-1 の発現には影響を与えなかった。graft 内の CD4 陽性細胞数は FACS 解析により、FTY720 と FK506 を投与した group において、その数は減少した。ex vivo graft irradiation は、graft 内の CD4 陽性細胞数に影響を及ぼさなかった。以上より FTY720

や FK506 は、graft 内の CD4 陽性細胞数を減少させ、さらに MAdCAM-1 の発現を増強させて、小腸拒絶反応制御を導き、graft survival を延長させていることが明らかとなった。今後、小腸移植拒絶反応において、陰窩細胞と GALT のリンパ球にアポトーシスの出現増加と Fas/FasL の経路の関与について、免疫組織染色で各グループの graft を用いて検討し、移植腸管の機能的解析を行う予定である。

3. 現在までの達成度：

②おおむね順調に進展している。

（理由）FTY720 や FK506 や ex vivo graft irradiation を組み合わせた実験モデルにおいて、graft survival や graft における組織学的な変化の検討は終了している。移植腸管の機能的解析を行う予定であったが、現在までのところ、機能評価に違いは確認出来ない。追加実験として、小腸移植拒絶反応において、陰窩細胞と GALT のリンパ球にアポトーシスの出現増加と Fas/FasL の経路の関与について検討する必要があると思われるため。

4. 今後の研究の推進方策：移植腸管の機能的解析を行い、学会発表や論文発表を終了すれば、100%の達成度が得られると考える。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 2 件）

1. Sugito K, Inoue M, Ikeda T, Hagiwara N,

- Koshinaga T, Kusafuka T: Effect of FTY720 and ex vivo graft irradiation in rat small bowel transplantation: apoptosis of crypt cells and lymphocytes. Transplant Proc. 39:3432-5, 2007. 査読有
2. Sugito K, Inoue M, Ikeda T, Hagiwara N, Koshinaga T, Kusafuka T: Effect of FTY720 and ex vivo graft irradiation in rat small bowel transplantation: expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1. Surgery Today. 38: 38-41, 2008. 査読有

[学会発表] (計3件)

1. 小沼憲祥, 益子貴行, 井上幹也, 杉藤公信, 池田太郎, 他. マウスES細胞を用いた腸管組織再生の可能性. 第20回日本小腸移植研究会. 2008. 3. 1
2. 益子貴行, 松本太郎, 小沼憲祥, 井上幹也, 杉藤公信, 池田太郎, 他. 小腸絨毛の傷害からの再生過程における骨髄由来細胞の関与の検討. 第20回日本小腸移植研究会. 2008. 3. 1
3. 越永従道, 浅井 陽, 大橋研介, 井上幹也, 杉藤公信, 池田太郎, 萩原紀嗣, 草深竹志. 低出生体重児における胎便関連性小腸閉塞の検討. 第109回日本外科学会総会. 2009. 4. 3

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]