

平成 21 年 6 月 9 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2007～2008

課題番号：19890154

研究課題名（和文） 抑制性 T 細胞の同種心移植における有効性の検討

研究課題名（英文）The efficacy of the suppressor T CD8 T cells for cardiac transplantation

研究代表者

清水 一郎（SHIMIZU ICHIRO）

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：70444841

研究成果の概要：

マウスを用い、キメラマウスにおける免疫寛容の誘導と、その機序において解析を行った。このキメラマウスにおける CD8 T 細胞を未処置のレシピエントに移入すると、ほかの処置はせずともドナー心移植片が永久生着することが明らかとなった。即ち、キメラマウスにおける CD8 T 細胞が重要であることが明らかになった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,330,000	0	1,350,000
2008 年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,680,000	405,000	3,085,000

研究分野：外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：免疫寛容誘導、抑制性細胞、インターフェロン

1. 研究開始当初の背景

マウスを用い、キメラマウスにおける免疫寛容の誘導と、その機序において解析を行った。このキメラマウスにおける CD8 T 細胞を未処置のレシピエントに移入すると、ほかの処置はせずともドナー心移植片が永

久生着することが明らかとなった。即ち、キメラマウスにおける CD8 T 細胞が重要であることが明らかになった。

2. 研究の目的

現在、免疫抑制剤を用いた臓器移植が広く行われている。免疫抑制剤を用いることによる問題点は、その副作用である日和見感染と悪性疾患、また焼く 15%の急性拒絶、およびそれに引き続く慢性拒絶反応である。こうした問題を解決する方法として、移植臓器を自己と認識させる、いわゆる免疫寛容の誘導という方法がある。これは、レシピエントの免疫細胞がドナー臓器を自己と認識するため、免疫抑制剤を使用せずとも拒絶反応が起こらない状態である。この免疫寛容を誘導する方法として、ドナーの造血幹細胞を同時移植し、血球系においてキメラ状態を作る方法がある。この方法はマサチューセッツ総合病院 (MGH) にて臨床応用が始まっている (N Engl J Med 2008) 申請者は MGH にて移植免疫の研究を行い、研究成果を発表した (2002 - 2005)。

我々の研究室ではこれまでマウスを用い、キメラマウスにおける免疫寛容の誘導と、その機序において解析をしてきた。その中で、キメラマウスにおける CD8 T 細胞が重要であることが明らかになった。近年においても、ドナーに対する免疫寛容を誘導されたマウス、もしくはラットにおいて、抑

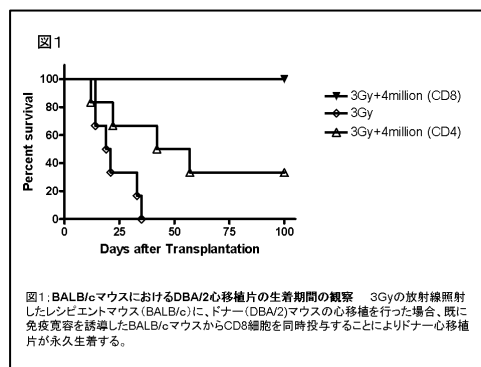
制性 CD8 T 細胞が存在することが複数の施設から報告されている。

そこで、私はキメラマウスにおける CD8 T 細胞の抑制機能を解析することをおこなった。

3. 研究の方法

この CD8 T 細胞をさらに解析する目的に、in vitro での解析系を立ち上げた。この解析系により、ドナー抗原提示細胞、キメラマウスの CD8 T 細胞の存在下に CD4 T 細胞の反応を Thymidinen の取り込みで解析することができる。この方法を用い、抑制性 CD8 T 細胞が存在すると CD4 T 細胞の反応が抑制されることが示された。さらに、この反応系に抗 IFN γ 抗体を付加すると、CD8 T 細胞による CD4 T 細胞の抑制反応が消失した。

4. 研究成果



キメラマウスにおける CD8 T 細胞を未処置のレシピエントに移入すると、ほかの処

置はせずともドナー心移植片が永久生着することが明らかとなった(図1)。

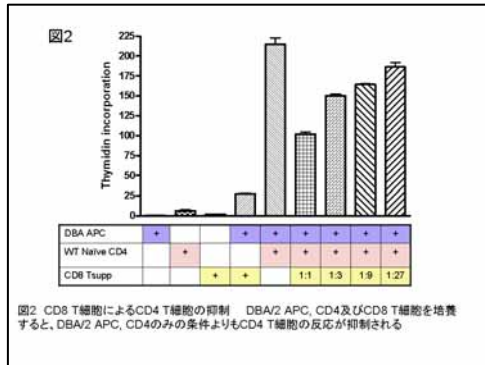


図2 CD8 T細胞によるCD4 T細胞の抑制 DBA/2 APC, CD4及びCD8 T細胞を培養すると、DBA/2 APC, CD4のみの条件よりもCD4 T細胞の反応が抑制される

このCD8 T細胞をさらに解析する目的に、in vitroでの解析系を立ち上げた。この解析系により、ドナー抗原提示細胞、キメラマウスのCD8 T細胞の存在下にCD4 T細胞の反応をThymidinenの取り込みで解析することができる。この方法を用い、抑制性CD8 T細胞が存在するとCD4 T細胞の反応が抑制されることが示された(図2)

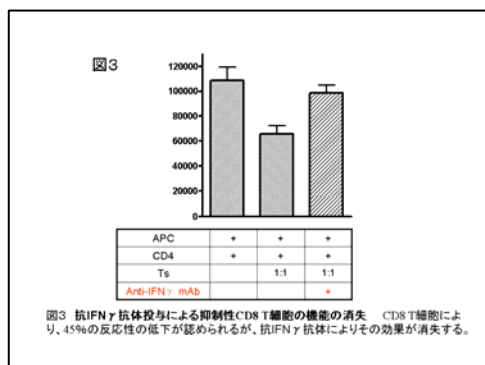


図3 抗IFN γ 抗体投与による抑制性CD8 T細胞の機能の消失 CD8 T細胞により、45%の反応性の低下が認められるが、抗IFN γ 抗体によりその効果が消失する。

さらに、この反応系に抗IFN γ 抗体を付加

すると、CD8 T細胞によるCD4 T細胞の抑制反応が消失した(図3)。

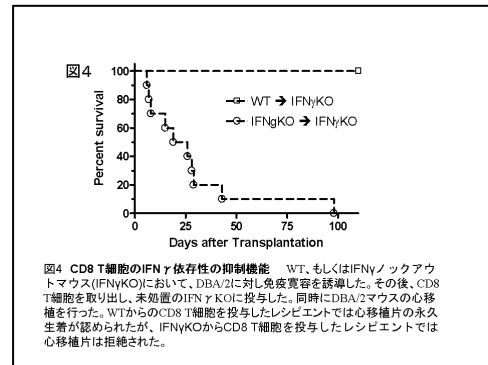


図4 CD8 T細胞のIFN γ 依存性の抑制機能 WT、もしくはIFN γ ノックアウトマウス(IFN γ KO)において、DBA/2に対し免疫寛容を誘導した。その後、CD8 T細胞を取り出し、未処置のIFN γ KOに投与した。同時にDBA/2マウスの心移植を行った。WTからのCD8 T細胞を投与したレシビエントでは心移植片の永久生着が認められたが、IFN γ KOからCD8 T細胞を投与したレシビエントでは心移植片は拒絶された。

さらに、免疫寛容を誘導したIFN γ ノックアウトマウスからCD8 T細胞を移入したIFN γ ノックアウトマウスではドナーDBA/2の心移植片が生着せず、抑制性CD8 T細胞の抑制作用がIFN γ 産生に依存していることが明らかとなった(図4)。これまで抗CD40抗体を用いた臓器移植にIFN γ が重要であり、抗IFN γ 抗体の投与や、IFN γ ノックアウトマウスでは移植臓器が拒絶されることがしめされている。これまで集積された実験結果は、これまでの報告と一貫性があり、これを裏付けるものであると考えられる。

以上の結果は現在論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

(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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

清水 一郎 (SHIMIZU ICHIRO)

九州大学 医学部 附属病院 心臓外科
医員

研究者番号：70444841

(2)研究分担者 無し

()

研究者番号：

(3)連携研究者 無し

()

研究者番号：