302(348)

PP-605 Xenogeneic thymokidneys induce pig-specific T cell unresponsiveness in a pig-to-baboon model

Department of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, Natinal Cardiovascular Center¹⁾, Massachusetts General Hospital²⁾

Kazuhiko Yamada¹⁾, Shin Yamamoto²⁾, Barth Rolf²⁾, Yasuhiro Kamezawa¹⁾, Chisako Kamano¹⁾, Vagefi Parsia²⁾, Sachs David²⁾

The potential of xenotransplantation for clinical application will require overcoming barriers of humoral and cellular rejection. We have previously reported the induction of tolerance in the allogeneic model of fully-mismatched miniature swine composite, vascularized thymokidney transplantation. In this study, we tested this approach in a clinically relevant pig-to-primate model. 13 baboons received hDAF pig thymokidneys with a Cyclophosphamide/ATG/anti-CD40L based regimen. Thymokidney xenografts survived up to 30 days, with evidence of viable thymic epithelium under the renal capsule and thymic grafts survived for over 100 days in the omental implants. Baboons survived >3 weeks demonstrated donor-specific unresponsiveness and normal alloresponses in MLR assays after immunosuppression had been stopped. After graftectomy, one animal maintained donor-specific cellular unresponsiveness for 2 months and stable anti-aGal antibody levels. We conclude that composite thymokidney xenotransplantation from hDAF swine to baboons can induce donor-specific cellular unresponsiveness.

PP-606 ラット同種腎移植急性拒絶反応時における MnSOD の動態

弘前大学 医学部 泌尿器科学¹⁾ 鷹揚郷青森病院²⁾ 青森労災病院³⁾

工藤 茂将¹⁾, 北原 竜次²⁾, 鈴木 昭夫³⁾, 盛 和行¹⁾
高橋 信好¹⁾, 鈴木 唯司¹⁾

【目的】同種異系腎移植ラットを用い、急性拒絶反応時の細胞傷害と関係するフリーラジカルについて MnSOD の動態と組織傷害性に関連する peroxynitrite の作用機序を検討した。【方法】急性拒絶反応モデル (A 群: n=7) は BN ラットから LEW ラットへ、同系腎移植モデル (I 群: n=8) は LEW ラットから LEW ラットへ、固有腎摘後それぞれ左腎を移植した。移植腎の HE 染色により拒絶反応を観察し、抗ニトロチロシン抗体を用いた免疫染色にてニトロチロシンの局在を検討した。抗 MnSOD 抗体を用いた Western blot 法により、MnSOD 蛋白定量を行った。更に SOD 活性測定キットを用いて MnSOD 活性測定を行った。【成績】A 群では組織学的に急性拒絶反応像を呈し、ニトロチロシン染色では、A 群において尿細管でのみ陽性であった。Western blot では、I 群と A 群との間に、明らかな MnSOD 蛋白の発現量の差は認められなかった。MnSOD 活性測定の結果、A 群において有意に MnSOD 活性の低下を認めた。【結論】ニトロチロシン染色の結果から、急性拒絶反応時のフリーラジカルによる傷害部位は尿細管であると推測された。両群間に MnSOD 蛋白量に差はなかったものの、MnSOD 活性が A 群において明らかに低下していたということは、MnSOD 蛋白としては十分量存在するが、その一部あるいは大半が peroxynitrite によりニトロ化され失活していることが疑われた。

PP-607 HLA-A2 transgenic マウスを用いた肺移植後の慢性拒絶反応 (閉塞性気管支炎) の研究

藤田保健衛生大学 医学部 泌尿器科学¹⁾ ワシントン大学 医学部 外科²⁾

樋口 徹¹⁾, 桑原 勝孝¹⁾, 佐々木 ひと美¹⁾, 日下 守¹⁾
泉谷 正伸¹⁾, 石川 清仁¹⁾, 白木 良一¹⁾, 星長 清隆¹⁾
Mohanakumar Thalachallour²⁾

【目的】マウスモデルを用い肺移植後の慢性拒絶反応 (閉塞性気管支炎) と抗ドナー抗体の関連を研究した。【方法】ドナーは、HLA-A2 transgenic C57BL/6 マウスを、レシピエントは、C57BL/6 マウスを用いた。ドナーの気管グラフトをレシピエントの背側皮下に異所性に移植した。移植当日より Group A は cyclosporine A を 10mg/kg/day、Group B は 20mg/kg/day、Group C は 30mg/kg/day を 4 週間、連日腹腔内投与した。レシピエントマウスは 1 週ごとに採血され、抗 HLA-A2 抗体を FACS analysis にて検出した。移植後 4 週目にグラフトを摘出し、Masson 染色にて気管上皮の障害、細胞浸潤、線維化による内腔の閉塞を観察した。【結果】Group A では 4 週目に摘出されたすべてのグラフト (10/10) は内腔の閉塞を認め、Group B は 30% (3/10)、Group C は 20% (2/10) に内腔の閉塞を認めた。また Group A では 4 週目にレシピエントの全例 (10/10) において抗 HLA-A2 抗体が増加した。Group B は 30% (3/10) に、Group C は 20% (2/10) に増加した。従って、グラフトの拒絶反応による細胞浸潤や線維化由来の内腔閉塞などの病理学的変化を来したレシピエントに、より強い抗 HLA-A2 抗体の産生をみた。【結論】このモデルで、肺移植における慢性拒絶反応の、indirect pathway による抗原提示に重要性に加え、抗ドナー抗体の産生と病理学的変化の関連が示唆された。

PP-608 免疫抑制剤 FTY720 投与による胸腺リンパ球への影響

山口大学 医学部 泌尿器科学¹⁾ 大阪大学臓器制御医学器官制御外科²⁾

磯山 直仁¹⁾, 是永 佳仁¹⁾, 松村 正文¹⁾, 岸 弓景¹⁾
内山 浩一¹⁾, 土田 昌弘¹⁾, 高井 公雄¹⁾, 高原 史郎²⁾
内藤 克輔¹⁾

【目的】現在開発中の免疫抑制剤 FTY720 は末梢血リンパ球の選択的減少により、移植臓器の生着を延長すると報告されている。この機構を解明するために、FTY720 が胸腺へ及ぼす影響について検討した。【方法】8-10 週齢雄性 Lewis rat (RT11) に FTY720 を 10 mg/kg i. m. 7 日間連日投与し、胸腺細胞における表面抗原について Flow cytometry を行い解析した。加えて胸腺の形態学的検索を行った。【結果】FTY720 連日投与により胸腺細胞数は著明に減少し、投与 7 日目には対象群の 1/3 以下に減少した。未熟な CD4+8+ 胸腺リンパ球の比率は投与 7 日目には対象群の 1/4 以下に減少し、成熟 CD4+8-、CD4-8+ 胸腺リンパ球の比率はともに 6 倍以上に増加した。それに伴い αβTCRhigh の胸腺細胞の比率も約 5 倍に増加した。胸腺の形態学的検索の結果では相対的な髄質領域の拡大と細胞の集積を認めた。【考察】胸腺細胞の表面抗原マーカー、胸腺の形態学的な検索の結果、胸腺髄質に集積した細胞は成熟型であることが示唆された。伊藤らは、標識された胸腺細胞の動態の検討により FTY720 投与で胸腺からの成熟リンパ球の移出が抑制されることを報告しており、このことが髄質領域の相対的な拡大、末梢リンパ球の減少を引き起こしている可能性が示唆された。