

アナジー細胞と免疫学的寛容

場集田 寿

順天堂大学免疫学

最近臓器移植関連の話題が世間を賑わせているが、臓器移植後の免疫抑制の必要性については関心が薄い観も見受けられる。臓器移植後の拒絶反応を抑制するためには非特異的免疫抑制剤を一生涯服用する必要があるが、易感染性・悪性腫瘍の発生率増加・高脂血症・糖尿病などの易罹患性などの問題点がある。そして、それらの問題点を克服するため、免疫学的寛容状態を作り出すことに大きな努力が払われてきた。免疫学的寛容状態の維持機序としてクローン除去、クローン麻痺、クローン無視、免疫抑制などが提唱されてきたが、今回我々はサルを用いた腎臓移植の系で、免疫学的寛容状態を誘導することに成功した。寛容維持機序としては特定の抗原に対して麻痺した細胞が免疫抑制に関与している可能性が考えられたので報告する。実験にはアカゲザルを用いた。ドナー、レシピエントの腎臓摘出に先立ち、双方から脾臓を摘出し、その後腎臓移植を実施した。レシピエントの脾臓からT細胞を取りだし、ドナーのリンパ球と13日間、抗CD80/CD86抗体の存在下に混合培養した。その間、レシピエントは腎臓移植後サイクロフォスファミド(CP)とサイクロスポリン(CsA)で免疫抑制を施行した。移植後13日目に培養した細胞をレシピエントに静脈内投与(adoptive cell transfer;AT)し、その後のシクロスポリンの投与は中止した。免疫抑制剤を投与しない群では移植後1週間ほどで拒絶反応が起きるが、CP、CsA、AT三者併用群では全例の生存は延長し、6例中3例で移植後1年以上生存した。しかし、CPを投与しない群やATを行わない群では1ヶ月以内に全例が死亡した。この方法は非常に簡便なもので、ヒトへの応用も可能である。更にヒトのリンパ球を用いた実験では、同様の方法で培養し誘導したTリンパ球は強い免疫抑制活性を有していることも判明しており、臓器移植後の免疫学的寛容の誘導に大きな期待感を感じさせる。本講演では細胞、小動物、大動物を用いての実験の流れを紹介すると共に、(最終目標でもある)ヒトへの応用に向けて現在試行しているプロジェクトについても言及する。