

角田順久学位論文内容の要旨

主 論 文

Anti-Macrophage Migration Inhibitory Factor Antibody Suppresses Chronic Rejection of Heterotopically Transplanted Trachea in Rats

マクロファージ遊走阻害因子の抑制はラット肺移植における慢性拒絶を抑制する
角田順久、山下秀樹、井上征雄、大沢一貴、佐藤 浩、七島篤志、永安 武

Acta Medica Nagasakiensia 51 :51-56, 2006

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：永安 武)

【緒 言】

肺移植は慢性肺疾患の終末期に対する有効な治療法であるが、術後に発生する閉塞性細気管支炎 (Obliterans bronchiolitis; OB) により治療成績は決して満足できるものではない。OB は慢性拒絶の一形態と捉えられおり、T 細胞由来の組織障害や炎症性サイトカインとの関連性などが報告されているものの、その病因は未だ明らかではない。急性・慢性拒絶反応において密接に関与しているマクロファージは、遅延性過敏反応 (Delayed-type hypersensitivity reaction; DTH) を通じて様々なサイトカインを分泌しており、その中でも DTH の中心的なメディエーターと言われているマクロファージ遊走阻害因子 (Macrophage migration inhibitory factor; MIF) と肺移植拒絶反応との関連を報告した研究は未だない。今回、肺移植慢性拒絶モデルである異所性気管移植を用いて慢性拒絶に与える MIF の影響および中和抗体を用いた慢性拒絶の抑制について検討を行った。

【対象と方法】

ラットの異所性気管移植モデルを使用した。麻酔後にドナーラットを胸骨正中切開し気管および主気管支を採取、上腹部正中切開したレシビエントラットの大網内に被覆した。犠牲死ののち、経時的 (移植後 7 日目と 21 日目) に検体を採取し RT-PCR による MIF の発現と中和抗体を腹腔内投与したあとの形態学および組織的検討を行った。

20 匹のラットを 4 つのグループに分割した。

Isograft (syngeneic) 群 : Lewis rat → Lewis rat への移植群

Non-Tx (allograft) 群 : Brown Norway rat → Lewis rat への移植群

Anti-MIF 群 : Brown Norway rat → Lewis rat への移植群に中和抗体である
抗 MIF 抗体投与群 (3mg/kg/day ; 腹腔内投与)

Normal IgG 群 : Brown Norway rat → Lewis rat への移植群に

正常ラビット IgG 抗体投与群 (3mg/kg/day ; 腹腔内投与)

RT-PCR による MIF 発現検討、形態学および組織的として、Non-Tx 群において気道障害が進むにつれ立方円柱上皮から扁平上皮さらには上皮脱落と変化していく点に着目し、

気道上皮の障害の指標として気管上皮の高さと慢性拒絶の指標としての気管内閉塞度の2項目について検討を行った。

【結 果】

①RT-PCRによるラットMIFの発現

Isograft群及びNon-Tx群においてMIF mRNA発現を認め、Non-Tx群ではIsograft群に比べ術後7日目と21日目においてMIF mRNA発現レベルの増加を認めた。

②形態学的検査

術後7日目の検体において、Isograft群に比べNon-Tx群ではより強い気管上皮の扁平化および逸脱を認めた。しかし、Anti-MIF群ではNon-Tx群に比べ気管上皮の扁平化はしていなかった。

術後21日目の検体では、Non-Tx群では著明な気管内閉塞を認めたが、Anti-MIF群では気管内閉塞を抑制していた。

③気管上皮の高さの検討

術後7日目における気管上皮の高さの検討では、Non-Tx群はIsograft群に比べほとんど気管上皮の扁平化を起こしていた。 $(4.8 \pm 2.1 \mu\text{m}$ versus $49.7 \pm 15.9 \mu\text{m}$, $p=0.002$)。

Anti-MIF群ではNon-Tx群に比べ気管上皮が有意に高かった。 $(32.3 \pm 6.5 \mu\text{m}$, $p=0.008$)
しかし、Normal IgG群と比べると有意差は認めなかった。 $(17.9 \pm 9.1 \mu\text{m}$, $p=0.218$)

④気管内閉塞度の検討

術後21日目における検体で気管内閉塞度を検討した。Non-Tx群が $94.6 \pm 1.4\%$ であった。Anti-MIF群はNon-Tx群に比べ有意に気管内閉塞度を抑制し $(46.8 \pm 7.6\%$, $p<0.001$)、Normal IgG群よりも気管内閉塞度は抑制していた。 $(63.1 \pm 14.6\%$, $P=0.057$)

【考 察】

OBは慢性拒絶の一形態と考えられ、肺移植後の予後を左右するがその病因は十分には理解されていない。今回の研究では、allograftにおいて術後7日目に著明な気道上皮の消失を認め、21日目には気道内腔の完全な閉塞を認めた。気道上皮が喪失してしまうと気道内腔を閉塞する線維性閉塞が起こると考えられる。ゆえに、気道上皮の変化がOBへ発展する重要な兆候であると推測された。この点からOBを予防するためには、気道上皮の扁平化を抑制することが重要だと思われた。また、OBのメカニズムとしては移植片へのT細胞や活性化されたマクロファージの浸潤が考えられ、これらの細胞の浸潤がDTHを通じた非特異的な組織障害をもたらすことが原因と考えられる。今回注目したMIFはDTH反応の中心的メディエーターである。MIFはT細胞増殖やT細胞依存性のB細胞からの抗体産生を刺激し、線維芽細胞増殖を促進することより、拒絶反応への関与の可能性が示唆された。抗MIF抗体により気道上皮障害を抑制し気道内腔閉塞を減少させることができた。この結果より、MIF機能の抑制はDTHを通して起こる肺移植慢性拒絶反応を抑制できる可能性が示唆され、今後の臨床応用への発展が期待された。