

氏名	藤 澤 憲 司		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	医	学	
学位授与番号	博乙第3854号		
学位授与の日付	平成15年6月30日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文題目	Suppression of Allogeneic Response by Viral IL-10 Gene Transfer (viral IL-10遺伝子導入による同種免疫反応の抑制)		
論文審査委員	教授 中山 睿一	教授 清水 信義	教授 小熊 恵二

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

遺伝子導入技術を用いて、免疫抑制性のサイトカインを同種移植片に導入し、拒絶反応を制御することは魅力的な試みと考えられる。今回の研究の目的は、ヒト IL-10 よりも T 細胞とマクロファージに対する抑制効果が強く、B 細胞に対する免疫賦活効果が弱い、viral IL-10 (以下 vIL-10) 遺伝子をラット肝細胞に導入し、これを同種ラットの脾内に移植することにより、その生着延長効果を判定することである。ベクターとして非増殖性アデノウイルスを用い、vIL-10 遺伝子を導入した WKA(RT1k)ラット由来の肝細胞を球状に培養したもの(以下肝細胞スフェロイド)を、無アルブミンラット(NAR)(RT1I)の脾内に移植し、その血清アルブミン濃度を測定することで、肝細胞生着の程度と期間を判定した。vIL-10 遺伝子を導入した肝細胞スフェロイドを移植した群では、血清アルブミン濃度は移植後急激に上昇し、7 日目にピークとなり、その後 21 日目まで高値を維持した。一方、vIL-10 遺伝子を導入していない肝細胞スフェロイドを移植した群では、4 日目にピークとなったもののその値も低く、移植後 7 日目には既に移植前値に復していた。また、摘出した脾臓の組織学的検査でも、vIL-10 遺伝子導入群では、移植後 14 日目までの肝細胞の生着が確認されたのに対し、非導入群では 7 日以内にほぼ拒絶されていた。以上の結果から vIL-10 遺伝子を導入した肝細胞は、それ自体から免疫抑制性サイトカインである vIL-10 を分泌し、移植部位である同種ラットの脾臓内での拒絶反応を抑制することで、長期にわたる生着が得られることが判明した。この方法は、肝細胞移植における同種拒絶反応の抑制に有用と考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、ウイルス IL-10 遺伝子導入ラット肝細胞スフェロイドの同種ラット脾内移植における生着を検討したものである。この結果、ウイルス IL-10 遺伝子を導入していない肝細胞スフェロイドが 4 日をピークとして消失するのに対し、IL-10 遺伝子導入肝細胞スフェロイドは移植後、14 日まで生着が確認された。これは、肝細胞移植において、IL-10 の免疫抑制効果を利用した肝細胞スフェロイド移植の有用性を明らかにしたものであり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。