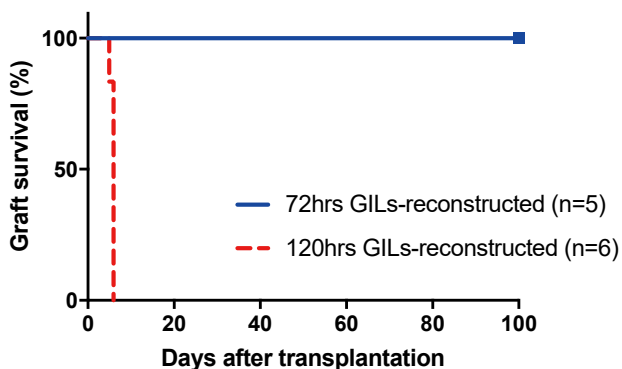




巖築 慶一 (2009年卒)

## 移植後早期グラフト浸潤細胞が拒絶、免疫寛容に及ぼす影響についての基礎的研究

**概要：**臓器移植において、急性拒絶反応はTリンパ球が中心的役割を果たしていますが、抗原特異的に移植片を攻撃するリンパ球が活性化、成熟する前から移植片にはリンパ球が浸潤しており、この早期のリンパ球が移植片にどのような影響を与えるかについては不明な点が多いです。私はマウス心移植系を用いて、移植後72時間の時点での移植片浸潤リンパ球が抗原特異的な反応性を有するかどうかを調べています。移植直後の移植片にはごく少数のリンパ球しか浸潤しておらず、直接機能解析を行うことは困難でした。そこで、リンパ系の免疫細胞を欠損する重度免疫不全マウスに移植片浸潤リンパ球を移入しその免疫系を再構築するモデルを考案しました。このモデルで再構築されたリンパ球に対して心移植およびELISPOT解析で免疫機能を行ったところ、移植後120時間のリンパ球はドナー特異的な免疫応答を示した一方、72時間のリンパ球はドナー特異的な免疫応答を示しませんでした。このことから移植後72時間の移植片浸潤リンパ球は抗原特異的な反応性を有していない可能性が高いと考えられます。抗原特異的な反応性を持たないリンパ球はbystander T cellという名で近年注目されており、今後はこの細胞群の詳細な役割の解明が期待されます。



渋谷 一陽 (2010年卒)

## 肝細胞移植における球状肝細胞の有用性について

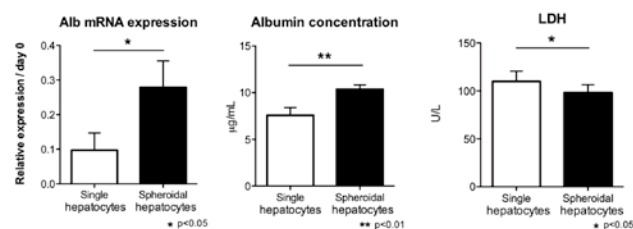
**概要：**肝細胞移植は肝臓移植に代わる治療法として期待されている。問題点として、移植されるSingle hepatocyte (SH)が、単離過程で傷害を受けること、移植後免疫応答によりグラフトの大部分が失われることが挙げられる。SHから構築される Spheroidal hepatocyte (SP) は構造的、機能的にSHより優れ、肝細胞移植に応用できる可能性がある。

**方法：**マウス肝細胞からSPを培養生成した。培養液中のAlb、AST、LDH、Urea、細胞内Alb mRNAを測定し、単層培養したSHと比較した。また、Apolipoprotein E KO (-/-) マウスの肝臓にSHとSPを経門脈的に移植し、血中Apolipoprotein E濃度を測定した。

**結果：**SP培養液中のAlb濃度、細胞内のAlb mRNAの相対的発現量は、それぞれ $10.4 \pm 1.3 \mu\text{g/dl}$ 、 $0.279 \pm 0.132$ 倍で、SH ( $7.5 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$ 、 $0.097 \pm 0.086$ 倍) と比べ有意に高かった ( $p=0.007$ 、 $p=0.042$ )。培養液中のLDHはSPで $98 \pm 24 \text{ U/L}$ でありSH ( $110 \pm 31 \text{ U/L}$ ) と比べて有意に低値であった ( $p=0.040$ )。

**進捗状況：**In vitro実験でAlb産生能、細胞障害性におけるSHと比べてSPの優位性を示せた。

**今後の方針：**Vivoでの検証を経て、発表や論文作成の準備を行う。





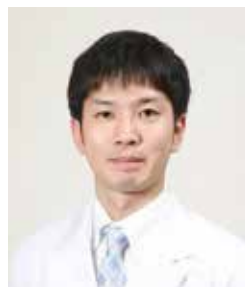
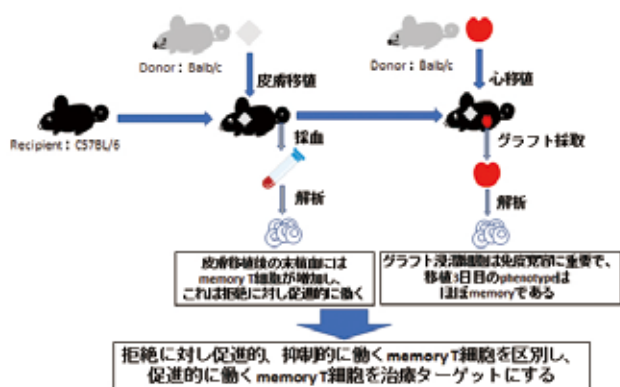
金沢 亮 (2011年卒)

## 早期グラフト浸潤Memory T細胞を標的にした新しい免疫寛容誘導法の確立

**概要:** 臓器移植後は生涯の免疫抑制剤の服用が必要であるが、その弊害として高頻度の悪性新生物の発生、易感染性がある。免疫抑制剤を中止できる免疫寛容の誘導はこれらの解決策になるが、臨床において免疫寛容の誘導法は確立されておらず、その原因としてMemory T細胞の存在がある。一方、臓器グラフトの生着には局所の免疫コントロールが必要であり、グラフトへの浸潤細胞が重要な役割を担っている。最近我々は移植後早期の浸潤細胞はmemory phenotypeであることを見出したが、グラフト拒絶に関与するmemory T細胞と、グラフト保護に働く細胞集団を見分けることで臨床にも応用しえる新しい免疫寛容誘導方法を提示することができると考え、研究を進めている。

**結果:** 進捗状況: MHCが異なるマウス間で皮膚移植を行いmemory T細胞を誘導している。また、免疫寛容誘導法をマウスで検討するためマウス異所性心移植のモデルを構築すべく練習している。

**今後の見通し:** マウス心移植モデルにおける免疫寛容誘導プロトコルを確立する。memory T細胞存在下での心移植におけるグラフト浸潤細胞を検索し、拒絶に関与するmemory T細胞の特徴を検索する。



柴田 賢吾 (2010年卒)

## 正常肝・脂肪肝温虚血再灌流障害におけるリゾリン脂質の役割に関する基礎的研究 -質量分析イメージング法による解析

**概要:** 脂肪肝では温虚血再灌流障害 (ischemia/reperfusion injury; IRI) が増強され、術後の肝再生不良、肝不全のリスク因子となり、その病態解明と治療・予防法の確立は急務とされています。酸化ストレスと脂質の変動がIRIを増悪させる様々なカスケードの促進要因となる可能性があります。脂肪肝に特有のIRIの進展要因、傷害の程度、様式は完全には解明されていません。したがって、メカニズム解明と障害を予測し得るバイオマーカーの確立が望まれております。

イメージング質量分析 (imaging mass spectrometry; IMS) は、凍結切片からマトリックスレーザー支援型レーザー脱離イオン化法でイオン化した分子を、質量分析によって解析し、その局在情報が得られる手法です。標的となる抗体や染色剤などの特殊な前処理が不要であり、注目する分子のシグナルを選択するだけで、一枚の切片から一度の測定で複数の標的物質の局在を解析できることがIMSのメリットとされます。

本研究の目的は、IMSにより脂肪肝の温虚血再灌流で変動する脂質の時間的、空間的な変化を検出し、早期に評価可能な障害予後を予測し得るバイオマーカーを確立することと、その治療標的分子を絞り込むこととしました。現在条件検討を終え、得られたデータの解析を行い始めたところです。来年の卒業へ向けて解析を進めていきます。

