

学位授与番号	医博甲第1226号		
学位授与年月日	平成8年3月31日		
氏名	福島 亘		
学位論文題目	ラット異系肝移植モデルにおける5-リポキシゲナーゼ代謝阻害剤の免疫抑制機序に関する実験的研究		
論文審査委員	主査	教授	宮崎 逸夫
	副査	教授	吉本 谷博
		教授	渡邊 洋宇

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝移植後の急性拒絶における5-リポキシゲナーゼ代謝阻害剤(AA861)の免疫抑制機序を、アラキドン酸代謝産物の変動から検討するとともに、新しい免疫抑制剤であるFK506の作用機序と比較することを目的に、ラット異系肝移植モデルを用いて実験を行った。鎌田らの方法に従い同所性肝移植を行い、対照(薬剤非投与)群、5-リポキシゲナーゼ代謝阻害剤(AA861)投与群、およびFK506投与群の3群に分け実験を行い、移植後の平均生存日数、血中ロイコトリエンB<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)値、血中プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)値、移植肝の組織所見、移植肝に浸潤するT細胞数の変動について検討をおこなった。移植後の平均生存日数は、対照群で11.6±2.9日、AA861投与群で28.4±13.7日、FK506投与群で108.2±36.4日と対照群に比べAA861投与群では生存日数の延長を認めたが、FK506投与群に比べ有意(P<0.01)に短く、AA861の投与のみでは移植肝の長期生着は誘導できなかった。アラキドン酸代謝産物の比較において、移植後3、7日目の血中LTB<sub>4</sub>値は、AA861投与群では対照群に比べ有意(P<0.01)な低値を示し、また移植後3日目において、AA861投与群では対照群に比べPGE<sub>2</sub>値の有意(P<0.01)な上昇を認めたが、FK506投与群では同様なPGE<sub>2</sub>値の上昇を認めなかった。移植後の肝組織所見において、門脈領域のリンパ球浸潤や門脈、中心静脈の血管内皮炎などの急性拒絶所見は、AA861投与群では対照群に比べ軽度に抑えられていたが、FK506投与群に比べ抑制は不十分であった。また移植肝に浸潤するT細胞の免疫組織化学染色の結果からは、AA861投与群およびFK506投与群では対照群に比べ浸潤T細胞数の減少を認め、FK506投与群ではAA861投与群よりもさらに低値を示していた。

以上よりAA861の免疫抑制効果はFK506に比べ不十分であるが、その免疫抑制機序としてはLTB<sub>4</sub>の産生抑制とこれにともなうPGE<sub>2</sub>の上昇によるT細胞増殖の抑制が推測され、FK506とはアラキドン酸代謝産物の面から作用機序が異なることが示された。このことより移植後の急性拒絶時においてFK506とAA861を併用投与することによってFK506の投与量を減量し、FK506の副作用を軽減できる可能性が示唆された。

本論文はAA861の免疫抑制機序をFK506と比較し、AA861の作用機序を明らかとし、移植学に寄与する労作であると評価された。