

氏 名	熊野 健二郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 5593 号
学位授与の日付	平成29年9月29日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Pretreatment of donor islets with papain improves allograft survival without systemic immunosuppression in mice (マウスにおいてパパインによるドナー膵島の移植前処理は全身免疫抑制剤の投与なしに同種異系膵島移植成績を向上させる)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 岡田裕之 教授 大藤剛宏

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

臨床膵島移植における最近の免疫抑制プロトコールは移植成績の向上に寄与してきたが、T細胞が関与する同種免疫拒絶の問題は完全には解決しておらず、この拒絶反応には主要組織適合遺伝子複合体(以下 MHC)が重要な役割を担っている。パパインは消化酵素の一つでMHCクラスI構造の細胞外ドメインを切断する事が知られている。我々はドナー膵島を移植前にパパインで処理する事によって、MHCクラスIを切断し、移植膵島の免疫原性を減弱する事で、膵島生着率の改善に貢献するのではないかと考えた。同種急性拒絶モデルとしてパパイン処理したBALB/cマウスの膵島をC57BL/6Jマウスの腎被膜下に移植した。結果としてパパイン1mg/mlで移植膵島を前処理する事により、同種移植膵島の生着が有意に延長する事が示された。次に*in vitro*において、T細胞が関与する同種拒絶反応に対するパパインの抑制効果を調べるために、リンパ球増殖試験とリンパ球混合刺激試験を行った。リンパ球増殖試験において同種膵島に対する宿主T細胞の反応はパパイン10mg/mlで処理されたドナー膵島に対して著明に抑制された。さらに膵島表面のMHCクラスIに対するパパイン処理の効果を調べるためにフローサイトメトリー解析を行った。パパイン1mg/mlまたは10mg/ml処理により膵島表面のMHCクラスI発現は減少する事が示された。

以上の結果からパパインによるドナー膵島の移植前処理はMHCクラスIを介する同種膵島拒絶反応を抑制し、全身免疫抑制剤の併用なしに同種移植膵島生着の延長に寄与すると考えられた。この事は実臨床においてもパパイン処理によってヒトドナー膵島の免疫原性を減弱させ、全身免疫抑制剤の投与量を最小限にできる可能性を示している。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

膵島移植における同種免疫拒絶の問題は、免疫抑制剤をもってしても完全に解決していない。本研究では、同種免疫拒絶の膵島細胞上の標的抗原である主要組織適合抗原複合体(MHC)分子のうちのMHCクラスI分子を、パパイン消化酵素で切断・消去することにより、膵島の免疫原性を減弱させることで、生着率の改善に寄与する可能性に着目して実験を行った。

パパイン1mg/mlでドナー膵島を処理することにより、未処理の膵島よりも優位に生着期間の延長を認めた。In vitroにおける宿主側T細胞の同種抗原に対する増殖反応は、パパイン処理膵島細胞および脾臓細胞に対し予想通り優位に低下していた。パパイン処理による膵島細胞への障害活性は認められなかった。

以上の結果より、ドナー膵島の移植前パパイン処理は、同種膵島拒絶反応を抑制し、膵島生着期間の延長に寄与することが示唆された。

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。