

氏名(本籍)	木村武志(東京都)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,410号		
学位授与年月日	平成7年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Experimental Studies on Immunopathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis (原発性胆汁性肝硬変の免疫学的病因に関する実験的研究)		
主査	筑波大学教授	医学博士	柏木平八郎
副査	筑波大学教授	医学博士	小山哲夫
副査	筑波大学教授	医学博士	中井利昭
副査	筑波大学教授	医学博士	中内啓光
副査	日本シンテックス株式会社 新治リサーチセンター免疫研究所所長 (筑波大学客員助教授) 橋本易周		

論文の要旨

〈目的〉

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の免疫学的発症機序をPBCの動物モデルを用いて検討する。

〈対象〉

移入細胞対宿主反応(GVHR)は、脾細胞ドナーとしてPVG雌ラット(MHCハプロタイプRT1c), レシピエントとして(DA×PVG)F1雌ラット(RT1Aa/c)を用いて作成した。

IL-6トランスジェニックマウスにおこすGVHDは、B6.6とB6.C-H-2^{bm12}とのF1マウスに、脾T細胞ドナーとしてC57BL/6.(B6)マウスを用いて作成した。

〈方法〉

ラットのGVHDはレシピエントにドナー脾細胞 $4 \times 10^7 \sim 10^8$ を投与して作成した。可溶性MHCクラスI抗原, IL-6, 抗ミトコンドリア抗体などは、酵素抗体法に基づいて定量した。組織学的検索は、光学および免疫組織学的に胸腺, 脾臓, 肝臓を調べた。

〈結果〉

- (1) ラットのGVHDでは、死亡率が高く、異常病理所見を認めた動物群で、血中可溶性MHCクラスI抗原(RTaAa)が増加した。
- (2) IL-6トランスジェニックマウスでは、MHCクラスIIの差に基づき惹起されたGVHRによる病変

が、非トランスジェニックマウスの病変に比べ軽減された。

(3) 2種の接着分子(LFA-1, ICAM-1)に対する単クローン抗体の投与により、マウスのMHCクラスⅡの差に基づくGVHRの発生は予防された。

審 査 の 要 旨

PBCはわが国においても患者数が増加しつつある慢性進行性の肝疾患である。その成因には自己免疫反応の関与が推定されているが、その詳しい発症機序は不明である。

木村氏はPBCと臨床的、免疫学的、病理学的に類似点を有するGVHRに注目し、ラットおよびマウスに誘発させたGVHRをモデルとして、免疫学的、組織学的にGVHRの発症機序を検討した。とくに、最新の免疫学的手法を駆使してIL-6トランスジェニックマウスに惹起されるGVHRでは発症が抑制されることを示した成績、および単クローン抗接着分子抗体投与によりGVHRが軽減されることを示した成績は、臨床応用の可能性を示した成績として高く評価される。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。