

## 広仁会賞 第23回 尾上 隆司

題 名：Liver sinusoidal endothelial cells tolerize T cells across major histocompatibility complex barriers in mice

(肝類洞内皮細胞はマウスにおいて主要組織適合性抗原の異なる T 細胞を寛容化する)

### 要旨：

肝臓が免疫学的に寛容な臓器であることは広く認められているが、その詳細な機構は未だ明らかとなっていない。最近、肝類洞内皮細胞が定常状態で class II を表出し抗原提示能を有しており、自己免疫寛容に寄与している可能性が報告された。

我々は同種肝移植後における肝類洞内皮細胞免疫応答の役割を *in vitro* で解析した。

方法：同種肝移植 *in vitro* モデルとして、マウスの肝構成細胞と CFSE 染色した脾細胞を用いた同種間混合培養を行いフローサイトメトリーで解析した。

結果：全肝構成細胞を刺激細胞とすると同種 T 細胞の増殖が抑制されたが、全肝構成細胞から類洞内皮細胞 (CD105<sup>+</sup> 細胞) を除去すると、同種 T 細胞の著しい増殖を認めた。類洞内皮細胞を再び添加すると細胞数依存性に T 細胞の増殖抑制効果が認められ、トランスウエルアッセイにより、この抑制効果には細胞接触が必要であることが明らかとなった。さらに類洞内皮細胞存在下での混合培養で反応性 T 細胞はアポトーシスに陥っており、ナイーブな肝類洞内皮細胞は Fas リガンドを表出していた。そこでトランスマイグレーションアッセイを行うと、同種類洞内皮細胞を通過した T 細胞は類洞内皮と同じ同種脾細胞への反応が抑制されたが、サードパーティーの脾細胞には著明な反応を認めた。また Fas リカンド・ノックアウトマウスの同種類洞内皮細胞を通過した T 細胞はワイルドタイプマウスの同種類洞内皮細胞を通過した T 細胞で認められた同種脾細胞への反応抑制が特に CD4<sup>+</sup> T 細胞で消失した。

考察：同種肝移植では直接認識経路での同種反応性 T 細胞増殖はグラフトの類洞内皮細胞により MHC 特異的に抑制されており、肝臓の持つ免疫寛容性に類洞内皮細胞が大きく寄与することが明らかとなった。また、機序として特に CD4<sup>+</sup> T 細胞では、類洞内皮細胞上に表出されている Fas ligand によるアポトーシス誘導が考えられた。