

広仁会賞 第25回 石山 宏平

題 名：Induction of endotoxin tolerance inhibits alloimmune responses

(エンドトキシントレランス誘導によるアロ免疫応答の制御)

要旨：

エンドトキシン (LPS) は強力な炎症反応誘導物質であるが、生体への繰り返す LPS 暴露により脱感作が生じることがある。この現象はエンドトキシントレランス (ET) と呼ばれ、低濃度 LPS 暴露後に、続けて高濃度 LPS に暴露されても炎症性サイトカインの放出が抑制されるために致死を免れることから生じる。近年、ET 誘導により抗原提示細胞上の MHCclass II の表出が減弱することで、MHC 拘束性抗原提示能が抑制されるとの報告や、臓器における虚血再灌流障害が ET 誘導により改善されるとの報告がある。このことは、移植ドナーへの ET 誘導によりアロ免疫応答が制御されると同時に、移植後の虚血再灌流障害の制御も可能となることを示唆している。我々は、B6 マウスに LPS 処置を行い ET 誘導させた後に心臓を摘出し、Balb マウスに心移植を行うことでこの仮説の検討を行った。ET 誘導を行うことで移植臓器の優位な正着率の向上を認めた。このメカニズムを解明するために、ET 誘導 B6 マウスの脾細胞と Balb マウスのアロ脾細胞を用いてリンパ球混合試験を行いフローサイトメトリーによるアロ免疫応答の解析を行った。ET 誘導マウスの脾細胞にはアロ反応性 CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞の分裂増殖反応を抑制する効果を認めた。同時に、サイトカイン産生能を解析したところ、Th2 優位の反応を示していた。また、ET 誘導マウスの脾細胞中の樹状細胞の表面抗原を分析したところ、Th2 反応を促進する骨髄系樹状細胞の抗原提示に必要な表面分子の増強とその割合が増加し、Th1 反応を促進するリンパ球系樹状細胞の割合が減弱しており、Th2 優位のアロ免疫応答が誘導された機序と考えられた。

この研究は、エンドトキシントレランス誘導によりアロ免疫応答が抑制されることを証明した初めての報告である。