

## 広仁会賞 第26回 井手 健太郎

題 名：Role for CD47-SIRP $\alpha$  signaling in xenograft rejection by macrophages

(マクロファージ性異種移植片拒絶反応における CD47-SIRP $\alpha$  シグナルの役割)

要旨：

臓器移植ドナー不足の究極的解決策として、ヒトとの生理学的・解剖学的類似性からブタを用いた異種移植に期待がかかる。長期生着異種臓器にはマクロファージ浸潤を伴う血管病変が認められることから、同種移植に匹敵する成績を得るにはマクロファージ性拒絶反応を制御する必要があると考えられるが、その機序は全く未解明であった。マクロファージの自己寛容機構として赤脾髄マクロファージの阻害受容体シグナル制御蛋白 $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ) が赤血球上の CD47 (インテグリン関連蛋白質) を認識し非特異的活性化を抑制することが報告された。CD47 分子は殆どの生体組織に表出されており、ブタの細胞も表出する。しかし、ヒト CD47 との遺伝子塩基配列を比較したところ相同性が73%と低く、異種間では CD47 認識機構が作動せず非特異的傷害活性が制御されない可能性があると考えた。

マクロファージ SIRP $\alpha$  は CD47 を認識すると、細胞内チロシン残基がリン酸化され、抑制性シグナルが伝達する。我々はヒトマクロファージをヒト赤血球と共培養すると SIRP $\alpha$  チロシンリン酸化を認めるが、ブタ赤血球と共培養すると SIRP $\alpha$  チロシンリン酸化を認めない、つまり異種間ではこのシグナル伝達に不応性があることを解明した。また可溶性ヒト CD47 蛋白を共培養中に添加することによりブタ細胞に対するヒトマクロファージの貧食能が制御されることを確認した。次いでブタリンパ芽球様細胞株にヒト CD47 遺伝子を導入し、ヒトマクロファージによる貧食試験を行った。その結果、ヒトマクロファージは抗体補体非依存性にブタリンパ芽球様細胞株を貧食したが、ヒト CD47 遺伝子導入ブタリンパ芽球様細胞株は、ヒトマクロファージによる貧食に抵抗性を示した。

この結果は宿主の生体防御機構に影響を与えることなくマクロファージ性拒絶を制御し得る方法として異種移植の臨床導入に大きく貢献できると考えられる。