

心移植と接着分子

磯部光章

接着分子

細胞間接着分子の機能の解明の進歩により、これらの分子が生命の維持に重要な役割を果たしていることが示されてきた¹⁾。接着分子の一義的な機能は、細胞同士の接着にあることは言うまでもない。接着を通じて、多細胞体の発生・分化、組織の支持・構築、細胞の移動、細胞活性化など、生体内での基本的な機能を担い、また免疫、炎症、造血など生体制御においても中心的な役割を果たしている (図1)。

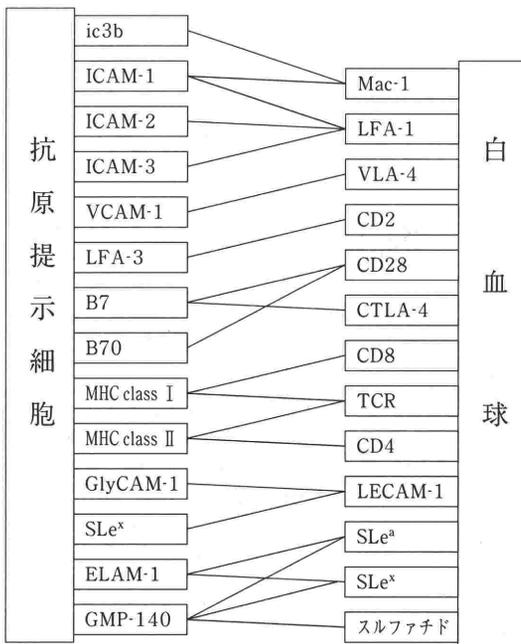


図1 白血球と抗原提示細胞との接着に関わる分子群

例えば、炎症の局所にはまず白血球の浸潤が見られる。その際に、白血球はまず内皮細胞上を転がるようになり (rolling), さらに強固に結合し (sticking), その後内皮細胞の間隙を通過して組織内に浸潤する (migration)。この際、rollingには内皮細胞上に急速に発現するセレクチン分子が関与しており、sticking, migrationにはインテグリンを介した接着が必須である²⁾ (図2)。実際に接着を調節することにより、白血球の遊走を阻止し、炎症の抑制が可能であることが報告されている。

また、生体が抗原刺激を受けて免疫反応が惹起される際の中心的現象は、T細胞による抗原の認識とそれに続くT細胞の活性化であるが、T細胞の活性化には抗原刺激に加えて、接着分子からの刺激が必要である。接着分子の機能だけを阻害すると、T細胞は抗原に対して不応答状態になる³⁾。実際、マウスで心臓移植を行った直後にインテグリン等に対する抗体を投与すると、免疫寛容が成立して移植心が永久に生着することがある。

抗 ICAM-1 抗体、抗 LFA-1 抗体による免疫抑制

抗 LFA-1 抗体、抗 ICAM-1 抗体はそれぞれ動物実験や、骨髄移植、腎移植の患者に実験的に投与されており、その効果が検討されている。Cosimi らは腎移植したサルに抗 ICAM-1 抗体を投与して、移植腎の生着期間が延長することを報告した⁴⁾。また、既に発症している拒絶反応をリバースすることもできる。移植手術中の虚血障害の軽減にも抗 ICAM-1 抗体が非常に有効であることを指摘している。心移植でも同じ投与方法で、同程度に生着が延長する。抗 LFA-1 抗体もサルの皮膚移植片生着の延長に有効である。

*信州大学医学部第1内科

マウスでは、術後3日間抗ICAM-1抗体と抗LFA-1抗体を投与するだけで心臓は無期限に生着する(図3)⁵⁾。またこの寛容は移植した臓器の抗原に特異的であり、他のマウスのアロ抗原に対しては、正常な免疫機能を示す(図4)。この寛容導入を免疫抑制法として見た場合、以下のような特徴がある。1) 抗原特異的であるため、非

特異的免疫抑制をきたさない。2) 術後短期間の投与で寛容が導入される。3) 白血球を枯渇させない。4) 液性抗原に対する寛容も誘導され、抗体自体に対する抗体が産生されない、など。マウスと人の免疫系の違いを考えると、この方法がそのまま人に応用できるか否かは今後の実験を待たなければならないが、新しいユニークな免疫抑制

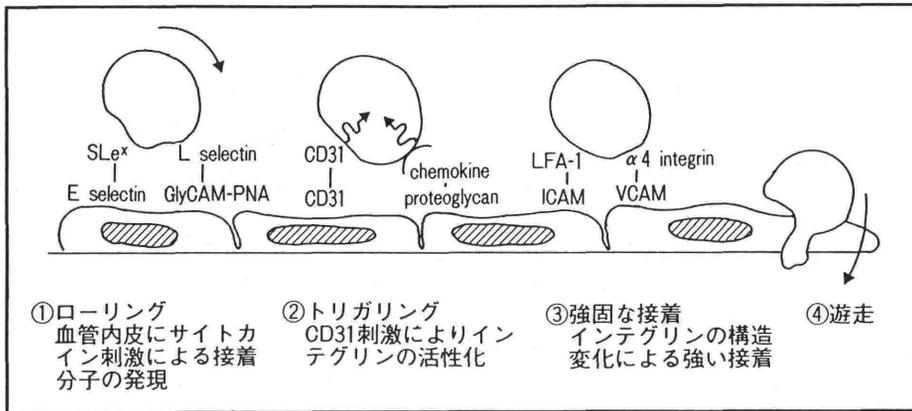


図2 炎症の局所における白血球遊走に関する多段階モデル

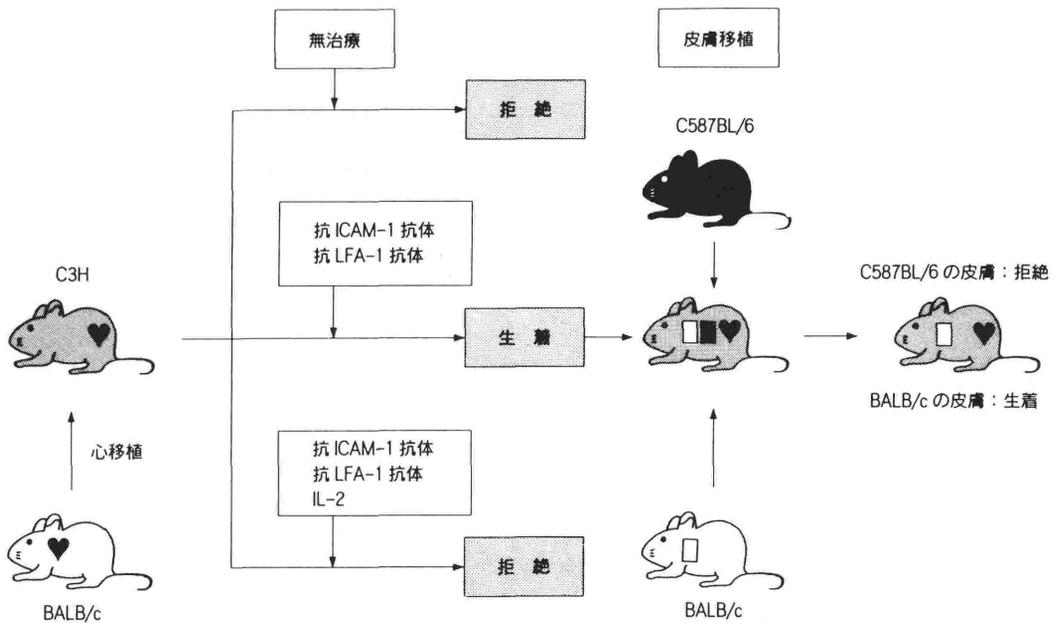


図3 マウスの心移植の系における寛容誘導実験

療法として今後の発展が期待される。

抗 VCAM-1 抗体と VLA-4 抗体による免疫抑制

VCAM-1 は ICAM-1 と類似した分布をしている。VLA-4 も LFA-1 と同様に T 細胞の活性化に必要なシグナルを産生することが知られている。抗 VCAM-1 抗体が移植心の生着延長に有効であることが報告されている。マウスの心移植モデルを用いた、我々の実験でも同様な結果が得られている⁶⁾。抗 VLA-4 あるいは抗 VCAM-1 抗体の短期投与を行うと移植心の生着の延長がみられるが、いずれも約 2 カ月ほどで拒絶されてしまう。二つの抗体を同時投与することによって、約半数のマウスでは長期生存が得られた。これらのマウスで皮膚移植によるチャレンジテストを行うと、ドナーと同じストレインのマウスからとった皮膚の生着は、それ以外のマウスの皮膚の生着より有意に延長した。このことから、VLA-4 と VCAM-1 による免疫抑制も抗原特異的であることがわかる。

さらに、これらの抗体で液性抗原に対する寛容が誘導されるか否かを検討した。マウスをヒトγグロブリンで免疫して同時に抗 VLA-4 抗体を投与する。その後抗原のみで追加免疫しても、マウスは抗体を産生しない。このように抗接着分子抗体の投与で、拒絶反応、即ち細胞性免疫に関する免疫抑制が導入されるのみならず、液性免疫に関する特異的免疫抑制が可能であることが示されている。

寛容導入の機序

抗 ICAM-1 抗体と抗 LFA-1 抗体による寛容導入の機序については、現在解析中であるが、いくつか興味ある知見が得られている。無治療マウスの脾細胞の CTL 活性に比べて、抗体で治療したマウスの CTL 活性は、完全に抑制されている。ところが、これらのリンパ球を、放射線照射したドナーの脾細胞と混合培養したのち、同様の細胞障害試験を行なうと、正常マウスの脾細胞と同程度の CTL 活性を示す⁷⁾。また、寛容導入時に抗体と同時に recombinant IL-2 を注射すると、寛容が成立しないことがある⁸⁾。また、胸腺を摘除したマウスでも寛容の導入は可能である。寛容心

での IL-2 mRNA の転写は拒絶心に比べて著明に抑制されている⁹⁾(図 5)。逆に Th 2 サイトカインである IL-4 の転写は抑制されない。これらの結果は寛容が末梢性に、クローナルアナージに

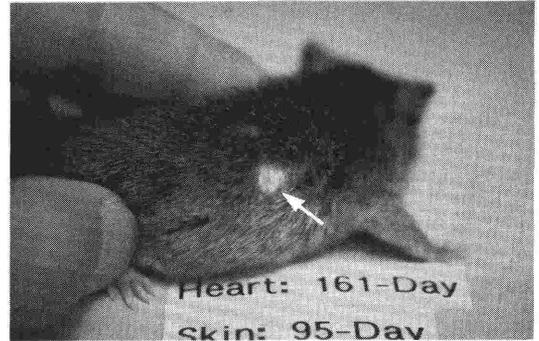


図 4 移植心の生着後行なった皮膚移植によるチャレンジテスト

移植心のドナーストレイン (BALB/c) と third party (B6) からの皮膚を同時に移植した。B6 の皮膚は正常に拒絶され、BALB/c の皮膚は生着した。

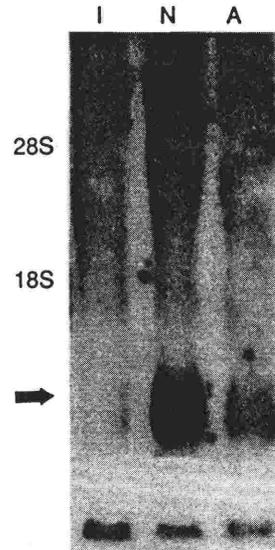


図 5 ノーザンプロット法によるマウス移植心におけるサイトカイン mRNA の検出

抗接着分子抗体治療(A)マウスでは、無治療移植マウス(N)に比べてIL-2の発現が著減していることが定量的に示されている。I=同種同系移植心

よって、成立していること、さらに、Th 1 と Th 2 サイトカインのバランスの変化によって制御されている可能性を示している。さらに、この寛容は、リンパ球によって adoptive transfer が可能である¹⁰⁾。従って、寛容の維持機構については、また別のメカニズムが働いていると考えられ、その点なお今後の検討が必要である。

クローナルアナージー (図 6)

Schwartz らは T 細胞の活性化に関して次の様なモデルを提唱している³⁾。即ち、休止期 T 細胞の IL-2 産生と増殖には TCR, 抗原, MHC に由来するシグナルに加えて第 2 のシグナル (costimulatory signal) が必要であり、第 2 のシグナルが欠如した状態で抗原刺激が起きると T 細胞の不活化から寛容が誘導される。このメカニズムにより末梢性に自己抗原に対する寛容が成立しているとした。さらにアナージーに陥った T 細胞が、外因性の IL-2 存在下では反応性を示すこと

から、アナージーは IL-2 の産生低下により生じているとした。さらに、anergic T cell において、IL-2 遺伝子の転写因子の一つである、AP-1 の発現が低下しており、この低下が IL-2 の添加によって回復することを報告されている¹¹⁾。van Seventer らは T-APC 間の相互作用においては、LFA-1 が ICAM-1 との結合によってこのシグナルを産生していることを報告している¹²⁾。ただ、in vivo ではアナージーの機構はそれほど単純なものとは考えられず、多様なメカニズムが働いているものと思われる。クローン麻痺を薬剤や抗体により人為的に誘導する方法は有望であるが、まだまだ今後の研究が必要である。

ま と め

最近、次々と報告される実験結果は、細胞間接着が細胞性免疫反応において、中心的な役割を果していること、さらに細胞間接着の阻害により、免疫トレランスが誘導されることを示している。

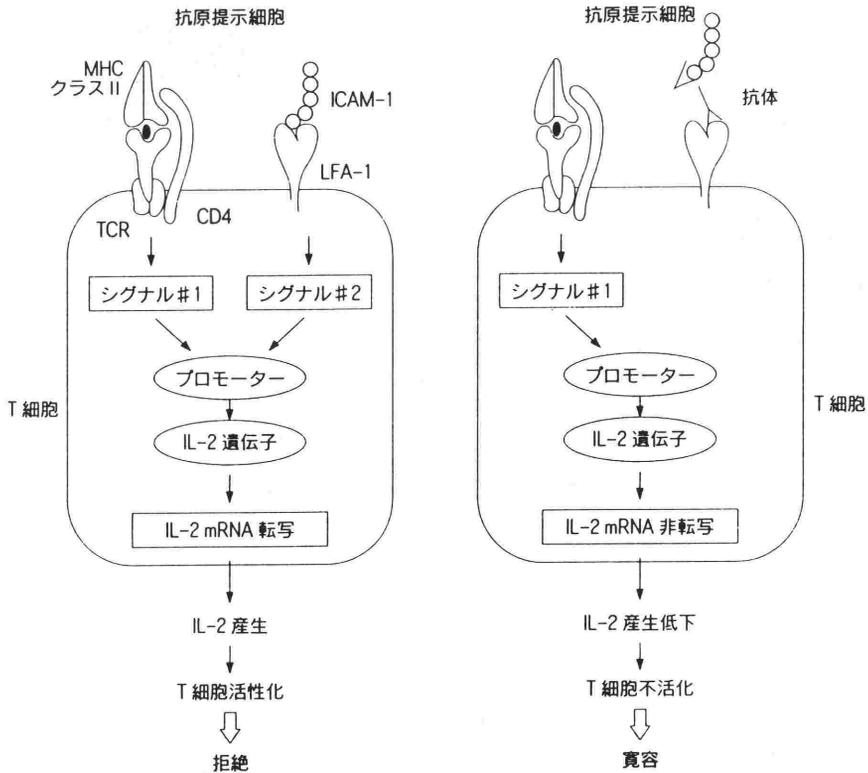


図 6 T 細胞によるアロ抗原の認識に関わる分子群と T 細胞の活性化

メカニズムについては、さらに多くの実験を重ねる必要があるが、その成果は拒絶反応や自己免疫疾患の病態を解明し、治療法を開発していくうえで重要な示唆を与えよう。また診断面への応用が可能であることも示されている¹³⁾。

一方、循環器領域では、心拒絶反応ばかりでなく、冠虚血再灌流障害や心筋炎、動脈硬化などの発症進展に細胞間接着分子が重要な役割を果たしていることが示されている。今後この方面で研究の深化により、さらに新しい治療法の開発が期待される。

謝 辞

出稿の機会を与えて下さいました、信州大学第二生理学教室小山省三教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Springer TA : Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346 : 425-433, 1990
- 2) Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, et al : Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol. Today* 13 : 106-112, 1992
- 3) Mueller D, Jenkins M, Schwartz R : Clonal expansion versus functional clonal inactivation : A costimulatory outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev Immunol* 7 : 445-480, 1989
- 4) Cosimi AB, Conti D, Delmonico FL et al : In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD 54) in nonhuman primates with renal allografts. *J Immunol* 144 : 4604-4612, 1990
- 5) Isobe M, Yagita H, Okumura K et al : Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with anti-ICAM-1 and anti-LFA-1. *Science* 255 : 1125-1127, 1992
- 6) Isobe M, Suzuki J, Yagita H et al : Immunosuppression to cardiac allografts and soluble antigens by anti-VCAM-1 and anti-VLA-4 monoclonal antibodies. *J Immunol* 153 : 5810-5818, 1994
- 7) Isobe M, Ihara A : Tolerance induction against cardiac allograft by anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 treatment : T cells respond to in vitro allostimulation. *Transplant Proc* 25 : 1079-1080, 1993
- 8) 磯部光章 : 抗細胞接着分子抗体による免疫寛容誘導とその分子機序に関する考察. *信州医学雑誌* 42 : 105-116, 1994
- 9) Suzuki J, Isobe M, Sekiguchi M et al : Cytokine expression in cardiac allograft in mice with peripheral tolerance induced by anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 monoclonal antibodies. *Transplant Proc* 27 : 370-371, 1995
- 10) 山崎 諭, 磯部光章, 鈴木淳一ほか : 移植心に対する免疫寛容の維持に関する抑制細胞の証明. 第59回日本循環器学会総会発表, 名古屋, 1995
- 11) Kang S, Beverly B, Tran A et al : Transactivation by AP-1 is a molecular target of T cell clonal anergy. *Science* 257 : 1134-1138, 1992
- 12) van Seventer GA, Shimizu Y, Horgan KJ et al : The LFA-1 ligand ICAM-1 provides an important costimulatory signal for T cell receptor-mediated activation of resting T cells. *J Immunol* 144 : 4579-4586, 1990
- 13) Ohtani H, Strauss HW, Southern JF et al : ICAM-1 induction : a sensitive and quantitative marker for cardiac allograft rejection. *J Am Coll Cardiol* (in press), 1995