Title	ラット肝移植におけるFTY720とタクロリムスの相乗効果
Sub Title	
Author	田村, 明彦
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.9-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030304-0009

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

ラット肝移植におけるFTY720とタクロリムスの相乗効果

田村 明彦

内容の要旨

臓器移植においてまず問題となるのは、Tリンパ球を中心とした細胞性免疫が主体となる急性拒絶反応である。臓器が移植されるとレシビエントのヘルパーT細胞 (Th) が活性化されIL-2を産生する。このIL-2がThの自己増殖因子として作用することにより持続的にIL-2を産生するTh0となる。その後、マクロファージなどの産生するIL-12が多量に存在するとTh1となり、IL-2, IFN- γ 等を産生するようになる。これらのサイトカインは細胞障害性T細胞 (CTL) を活性化し拒絶反応を発現させる。

現在主に使用されているサイクロスポリン、タクロリムスは、IL-2の産生を抑制することにより拒絶反応を抑制する。しかし強い免疫抑制作用を示す一方さまざまな副作用も有することから、投与量減量のため数種類の薬剤を少量ずつ組み合わせた多剤併用療法を行うことが通常となっている。新しく開発されたFTY720 (以下FTY) は *in vivo*において末梢血中のリンパ球の数そのものを減少させることにより免疫抑制作用を発揮する作用機序を有している。したがって従来の免疫抑制剤とは全く作用機序が異なることから他剤との併用による相乗効果が期待される。本研究ではラット肝移植モデルでタクロリムスとの併用投与を行い、その効果と機序について検討した。

異系移植群としてDAラット (RT1^a) からLEWラット (RT1ⁱ) への同所性肝移植を行った。同系の対照群としてLEWラット間で移植を行った。FTY0.01, 0.03, 0.1, 0.5mg/kg, タクロリムス0.1, 0.3, 1.0mg/kgをそれぞれ単独で移植後15日間毎日経口投与したところ、用量依存性に生着日数は延長した。FTYについては延長効果が緩徐となりはじめる0.1mg/kgを最低有効量 (低用量) とし、タクロリムスについては同様の生着延長効果を示す1.0mg/kgを低用量と設定した。これらの約1/3量のFTY0.03mg/kgとタクロリムス0.3mg/kgを併用投与して効果を検討した。各用量について生存実験を行うとともに、移植後第5, 8日目に各用量群3-5例ずつを犠牲死させて移植肝を摘出し、サイトカインmRNA (IL2, IL6, IL10, IFN- γ , perforin, granzymeB, β -actin) の発現について検討した。また免疫組織染色を行い、アポトーシス (TUNEL法)、リンパ球浸潤 (抗CD2抗体) の変化について検討し、以下の結果を得た。1. 低用量のFTYと低用量のタクロリムスの併用投与は相乗効果を示し、それぞれの単独投与の3倍量に相当する生着延長効果が得られた。組織所見においても、単独投与に比較しリンパ球浸潤を抑制した。2. サイトカインmRNAの発現からは、併用療法においてCTLとTh1が抑制され、Th2が温存されていることが示唆された。3. FTYによるリンパ球のアポトーシス誘導作用がタクロリムスの併用投与により増強された。4. 15日間の併用投与期間中に拒絶は見られず、明らかな副作用もなく、投与終了後も著明な生着延長効果が得られた。

実際の臨床では、長時間にわたって免疫抑制剤の投与が行われることを考えると、FTYとタクロリムスの併用はきわめて有効な免疫抑制療法となりうることを示唆された。

論文審査の要旨

臓器移植において急性期拒絶反応抑制のためにはTリンパ球を主体とした細胞性免疫の抑制が重要である。新たに開発された免疫抑制剤FTYは末梢血中のリンパ球を減少させることにより効果を発現する。リンパ球が減少する機序についてはアポトーシスとリンパ組織へのホーミングによるものであることが最近の研究で明らかになってきている。他の薬剤と作用機序が異なることから、併用による相乗・相乗効果が期待できる。本研究では現在臓器移植において常用されているタクロリムス (FK) との少量併用投与についてラット肝移植モデルを用いて検討した。生存実験では少量併用投与による相乗効果が認められた。この作用機序として移植肝組織におけるサイトカインの検討から細胞障害性T細胞 (CTL) とTh1タイプのヘルパーT細胞の抑制によることが解明された。また、組織像からはリンパ球浸潤の減少とアポトーシスの増加が示された。

審査ではまず、RT-PCRの条件設定と結果の評価についての問題点が指摘された。肝臓の組織全体からRNAを抽出しているのでの細胞由来のサイトカインを測定しているのが明確でないため、より多量の肝組織を用いてリンパ球を分離し、測定すべきであるとの助言がなされた。また病理組織像におけるリンパ球浸潤の評価については免疫組織染色の写真のみでは客観性にかけるとの指摘がなされ、リンパ球数の定量化を検討すべきであるとの助言がなされた。相乗効果機序に関しては今回の実験成績からは十分説明し得ないとの指摘がなされた。併用効果に関しては移植臓器を灌流するリンパ球の数が減少することにより、反応するリンパ球の数が抑制され、さらにFKがリンパ球の活性化を抑制することにより相互作用が発現することが想定された。

臨床応用の可能性についての質疑があり、ヒトでの治験がすでに施行されていること、さらにFTYの作用機序の解明が進んでおり、これまでの動物実験からも長期投与に関しても安全性が高いので可能性が高いとの回答がなされた。今後臨床応用を行うに際し、薬物動態、相互作用による副作用や投与濃度の検討などの問題を解決する必要があるとの認識が再確認された。

以上より本研究では相乗作用の機序についてはさらなる検討が必要であるものの、低用量のFTYとFKの併用投与により、明らかに移植臓器の生着延長効果が得られており、治療域が狭い他の薬剤の投与量の削減も期待できるので、臨床応用の可能性が示された点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
微生物学 小安 重夫 内科学 石井 裕正
病理学 岡田 保典 微生物学 石川 博通
学力確認担当者: 北島 政樹、小安 重夫
審査委員長: 小安 重夫

試問日: 平成14年11月12日