

京都大学	博士 (医学)	氏 名	多田 誠一郎
論文題目	The MEK Inhibitor Trametinib Suppresses Major Histocompatibility Antigen-mismatched Rejection Following Pancreatic Islet Transplantation (MEK 阻害剤トラメチニブは膵島移植後の拒絶反応を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】膵島移植は1型糖尿病に対する低侵襲組織移植である。免疫抑制療法の進歩で治療成績は改善しているものの、現行の免疫抑制剤はいずれも膵島毒性を有しており、膵島移植後の長期成績の改善には新規免疫抑制療法の開発が望まれる。分子標的治療薬MEK(mitogen-activated protein kinase)阻害剤は抗ウイルス作用を温存したままアロ反応性T細胞を選択的に抑制し、またPPARγ機能の制御により耐糖能の改善をもたらすことがこれまでに報告されている。今回、MEK阻害剤の膵島移植への応用について検証した。</p> <p>【方法】Streptozotocin投与により誘導した糖尿病モデルマウス(C57BL/6:H-2b)に対して、MHC不適合マウスから採取した膵島(BALB/c:H-2d)を経門脈的に移植し、移植後28日目までMEK阻害剤トラメチニブ(0.1mg/kgまたは0.3mg/kg)を1日1回経口投与した。移植後のグラフト生着は血糖測定により評価した。移植後7日目のグラフト機能をグルコース負荷試験で評価を行った。また、移植後7日目においてグラフトへのリンパ球浸潤を組織学的に評価するとともに、フローサイトメトリーで肝臓内および脾臓内のTリンパ球サブセットを解析した。さらに移植後の肝臓内の炎症性サイトカインの発現量を定量的PCR法により評価した。in vitroで膵島に対するMEK阻害剤の毒性試験(Viabilityとインスリン分泌能)を実施した。</p> <p>【結果】トラメチニブ投与(0.1mg/kg, 0.3mg/kg)によりVehicle投与群と比べグラフト生着期間が有意に延長した(P=0.0007, P=0.005)。また、トラメチニブ投与による死亡率の増加はみられず、移植後の体重は安定して増加した。移植後のグルコース負荷試験において、トラメチニブ投与群は未処置の健全なマウスとほぼ同等のグルコース応答性を示し、グラフト機能も維持されていた。また、トラメチニブ投与群のグラフトへのリンパ球浸潤が組織学的に抑制されていることを確認した(P<0.05)。フローサイトメトリーでは、トラメチニブ投与群では肝臓内のEffector memory CD4+ T cellが用量依存的に抑制され(P<0.05)、一方でNaïve CD4+ T cellは肝臓内において用量依存的に増加した(P<0.01)。トラメチニブ投与群では、肝臓内のIL-2, TNF-α, IFN-γの発現量が抑制され(P<0.001, P<0.05, P<0.01)、一方で、IL-4, IL-10の発現量は増加した(P<0.05, P=0.20)。トラメチニブ存在下で24時間培養した膵島は、薬剤濃度に関わらずviabilityおよびインスリン分泌能が保たれていることを示した。</p> <p>【結語】トラメチニブはアロ反応刺激によるnaïve CD4 T細胞の機能的分化を抑制することに加え、移植された局所での炎症性サイトカインを制御することで、同種異系統の膵島移植に対する拒絶反応を抑制することを示した。従来の免疫抑制剤とは異なり膵島への傷害作用が少ないトラメチニブは、膵島移植後の免疫抑制療法の継続を可能とし、長期的な治療成績を向上させるために有望な治療選択肢の一つとなりうる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

臨床膵島移植において使用されている免疫抑制剤は膵島毒性を有しており、移植後の長期成績の改善には膵島移植に適した免疫抑制療法の開発が必要である。申請者はインスリン抵抗性の改善効果やアロ反応性T細胞に対する抑制効果が報告されているMEK阻害剤トラメチニブに着目し、膵島移植への応用可能性について検討を行った。

トラメチニブの膵島に対する直接的な毒性をin vitroで検証し、薬剤濃度に関わらずviabilityやインスリン分泌能が保たれていることが示された。また、1型糖尿病モデルマウスを用いた同種異系統の膵島移植においてトラメチニブの治療効果を検証し、トラメチニブ投与群は非投与群に比べグラフト生着期間が有意に延長し、移植後の膵島グラフト機能が良好であることが示された。その機序として、レシピエントのCD4陽性T細胞を介した機能分化が抑制され、移植部位である肝臓内でのアロ抗原に対するTh1/Th2免疫応答を調整することで拒絶反応を回避している可能性が示された。

以上の研究はトラメチニブの膵島移植における治療効果とその機序を初めて示し、従来の免疫抑制剤とは異なり膵島への傷害作用が少ないトラメチニブが、膵島移植免疫抑制療法の選択肢となる可能性を提示するものであり、膵島移植治療成績の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和3年2月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降