

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	高 萩 亮 宏
論文題目	Trametinib Attenuates Delayed Rejection and Preserves Thymic Function in Rat Lung Transplantation		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>肺移植の生命予後は他臓器の移植に比して不良で、慢性期拒絶によるグラフト機能不全がその一因である。本拒絶を惹起するのはレシピエントのT細胞だが、カルシニューリン阻害剤など既存の免疫抑制剤の効果はなお限定的である。抗腫瘍剤として開発された分子標的薬 MEK 阻害剤は T 細胞の選択的抑制を介して骨髄移植後の移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) を抑制する。今回ラット肺移植モデルを用いて固形臓器移植における MEK 阻害剤の効果を検証した。</p> <p>ラット左片肺移植モデルとして、Major histocompatibility complex (MHC) ミスマッチと Minor histocompatibility complex (MiHC) ミスマッチの 2 種類を作成した。MHC ミスマッチモデルでは、移植後に cyclosporine A (CsA) と MEK 阻害剤 trametinib (Tra)、溶媒である DMSO を単剤で 28 日間投与する群 (CsA/CsA, Tra/Tra, DMSO/DMSO) に加え、CsA を Day14 まで投与した後に CsA から Tra または DMSO に変更して Day28 まで投与する群 (CsA/Tra, CsA/DMSO) を置いた。28 日目のグラフト肺の所見を群間で比較した。MiHC ミスマッチモデルでは、CsA、Tra、DMSO の単剤投与を行い 14 日目に評価を行った。</p> <p>MHC ミスマッチ移植の DMSO/DMSO 群でみられた高度線維化と炎症細胞浸潤は Tra/Tra 群では抑制されなかったが、Day 14 で CsA から Tra に切り換えた CsA/Tra 群では CsA/DMSO 群に比して炎症細胞浸潤が軽減し肺機能は温存された。CsA/Tra 群ではグラフト内の CD4⁺CD62L⁺ T 細胞の比率が高く、末梢血と脾臓の CD3⁺CD45RA⁺ B 細胞比率が低かったことから、trametinib の投与で T/B 細胞の機能分化が抑制されたと考えられた。Day 28 におけるレシピエントの胸腺機能を CD4⁺8⁻および CD4⁺8⁺T 細胞と TCRαβ 鎖発現、AIRE 抗原陽性細胞の比率で評価したところ、CsA/Tra 群では CsA/CsA 群に比して T 細胞の分化が温存された。移植後 14 日目にはグラフト肺におけるドナー B 細胞がほぼ枯渇していたことをふまえると、MEK 阻害剤が遅発性拒絶に有効性を示したことは、グラフト肺内の抗原提示細胞がドナーからレシピエントに置き換わることと関連する可能性が考えられた。</p> <p>一般に、移植後の急性拒絶にはドナー抗原提示細胞による抗原提示が重要で、direct presentation と呼ばれる。一方遅発性拒絶にはレシピエント由来抗原提示細胞が重要で、indirect presentation と呼ばれる。また MiHC ミスマッチ移植では indirect 経路が重要とされるが、今回 MiHC ミスマッチモデルで Tra の単剤投与が炎症細胞浸潤を軽減した。これらの結果は、MEK 阻害剤が indirect 経路を抑制する可能性を示唆している。</p> <p>肺移植後の拒絶反応が発生した場合、T 細胞内では MAPK 経路を用いたシグナル伝達が活性化されるが、Trametinib がこのシグナルを阻害することにより拒絶反応を減弱させたと考えられる。さらに、T 細胞、B 細胞共に機能的分化を抑制すること、既存薬である CsA と比較して胸腺の T 細胞分化、成熟を抑制しないこと、抗原認識において Indirect 経路が trametinib の効果と関連する可能性があることを報告した。以上から、Trametinib は、肺移植後のグラフト機能不全に対する有効な治療法の一つとなる可能性を示した。</p> <p>結論として、MEK 阻害剤である Trametinib は、肺移植後の拒絶反応に起因する炎症細胞浸潤を軽減しつつグラフト機能と胸腺機能を温存すると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

細胞内 RAS/MEK/ERK 経路の活性化を抑制する分子標的治療薬 MEK 阻害剤は、マウス骨髄移植モデルで抗腫瘍効果を温存しつつ移植片対宿主病を抑制すると報告されている。今回、ラット肺移植モデルで MEK 阻害剤が肺移植後拒絶を軽減するかを検証した。主要組織適合抗原不適合移植では、14 日目まで代表的なカルシニューリン阻害剤 cyclosporine A (CsA) を投与した後に 14 日間 MEK 阻害剤 trametinib (Tra) を投与した群で、拒絶反応が軽減された。また、CsA 単剤投与群に比して Tra 投与群では胸腺内 T 細胞と AIRE 陽性細胞が保持され、胸腺機能の温存が示された。一般に移植後の T 細胞への抗原提示には直接経路と間接経路があり、骨髄移植のアロ反応は間接経路である。同様に肺移植で間接経路による拒絶をおこすマイナー抗原不適合移植では、Tra 単剤で拒絶反応が軽減された。これらの結果から trametinib が間接経路によるアロ反応を抑制することで肺移植後の拒絶を抑制することが示唆された。

以上の研究は、肺移植後の遅発性拒絶反応における MEK 阻害剤の効果機序解明に貢献し、肺移植後の免疫抑制における治療戦略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 26 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、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