

氏 名	しら 白 かつ 湯 よし 義 はる 晴
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1595 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Inhibitory effect of plasma FKBP12 on immunosuppressive activity of FK506. (FK506 の免疫抑制作用に及ぼす血漿中 FKBP12 の阻害効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 人 見 滋 樹 教 授 乾 賢 一 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

(序論) FK506 は強力な免疫抑制作用を示し肝腎移植後の免疫抑制剤として国内外で広く用いられている。FK506 は T 細胞内においてその結合蛋白 FKBP12 と結合し免疫抑制作用を現すと考えられているが、細胞外における FKBP12 の存在や役割についてはいまだ報告がなされていない。本研究においては、(1)新たに開発された ELISA システムを用い人血漿中にも FKBP12 が測定可能であることを明らかにした。(2)この細胞外 FKBP12 が FK506 の免疫抑制作用に及ぼす役割を① *in vitro*, ②肝移植後の患者において検討した。

(方法) (1)血漿中 FKBP12 測定に用いた ELISA システムは FKBP12 の別々の抗原決定基を認識する 2 つのモノクローナル抗体を用いるサンドイッチ法とした。血漿中 FKBP12 の正常値を決定するため健康正常人 10 人の血漿中 FKBP12 を測定した。(2)① *in vitro* において健康正常人より採取した末梢血単核球を PHA にて刺激し外的に加えた FKBP12 の存在下で FK506 による増殖反応の抑制効果を調べた。対照として FK506 とよく似た作用機序を持つが FKBP12 とは別の細胞内結合蛋白を持つサイクロスポリン A による増殖反応の抑制を FKBP12 の存在下で調べた。②生体肝移植患者において血漿中の FKBP12 を測定し、術後経過との関連を主に拒絶反応の有無から検討した。対象は 34 人の生体肝移植患者で全例免疫抑制剤として術後 FK506 の投与を受けており術後 4 週間以内の拒絶反応の有無により 2 つのグループに分けられた。グループ 1 は拒絶反応を認めた群、グループ 2 は拒絶反応を認めなかった群とした。

(結果) (1)健康正常人 10 人の血漿中 FKBP12 は、いずれも 70ng/ml 以下であり、これが血漿中 FKBP12 の正常値と考えられた。(2)① *in vitro* において末梢血単核球増殖反応の FK506 による抑制効果は外的に加えられた FKBP12 によって濃度依存的に阻害されたが、サイクロスポリン A による増殖反応抑制効果は FKBP12 によって影響されなかった。②拒絶反応を認めたグループ 1 において血漿中 FKBP12 は拒絶反応発症時に 1 週間前と比べて有意に上昇し、($p < 0.05$) 発症後 1 週間においても 250ng/ml 以上の高値を示していた。移植後 4 週間以内に拒絶反応を認めなかったグループ 2 の 27 例のうち 22 例においては血漿中 FKBP12 は 70ng/ml 以下で安定しており正常人と差がなかった。残りの 5 例に

においては 250ng/ml 以上となったが術後肝膿瘍と診断された 1 例以外は特に合併症を認めなかった。両グループ間での平均全血中 FK506 濃度には有意差を認めなかった。

(考察) これまで FK506 の至適投与のためには血中 FK506 濃度の頻回な測定が必須とされてきたが、有効と考えられる血中 FK506 濃度を保ちながら拒絶反応を発症する症例が存在した。今回の研究において血漿中における FKBP12 の存在が初めて明らかにされ、拒絶反応の発症時に有意に血漿中 FKBP12 が上昇していた。in vitro において細胞外の FKBP12 が FK506 の増殖反応抑制効果を特異的に阻害することから肝移植患者において血漿中 FKBP12 の急激な上昇は FK506 の免疫抑制作用を阻害することにより急性拒絶反応の発症と増悪に重要な役割をはたしていることが示唆され、FK506 投与中の患者においては血中 FK506 濃度と同時に血漿中 FKBP12 の頻回な測定が重要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

免疫抑制剤 FK506 は T 細胞内においてその結合蛋白 FKBP12 と結合し免疫抑制作用を現すが細胞外における FKBP12 の存在やその役割については報告がなかった。本研究では、細胞外 FKBP12 が FK506 の免疫抑制作用におよぼす影響を① in vitro、②肝移植後の患者において検討した。

① in vitro において、FK506 による末梢血単核球の増殖反応抑制効果は細胞外に添加された FKBP12 によって濃度依存的に阻害された。

②生体肝移植患者 34 例において今回新たに開発した ELISA システムを用い血漿中の FKBP12 を測定した。術後 4 週間拒絶反応を認めなかった 27 例のうち 22 例においては血漿中 FKBP12 は 70ng/ml 以下で安定しており正常人と差がなかった。拒絶反応を認めた 7 例において血漿中 FKBP12 は拒絶反応発症時に 1 週間前と比べて有意に上昇し、発症後 1 週間においても全例 250ng/ml 以上の高値を示していた。両グループ間での平均全血中 FK506 濃度には有意差を認めなかった。

以上の研究は FK506 の免疫抑制作用に及ぼす血漿中 FKBP12 の阻害効果の解明に貢献し、拒絶反応発症時の早期治療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、平成 9 年 1 月 6 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。