

氏 名	みやもと ただし 宮 本 忠 司
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2388 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Therapeutic effects of FTY720, a new immunosuppressive agent, in a murine model of acute viral myocarditis (急性ウィルス性心筋炎マウスモデルにおける新しい免疫抑制剤 FTY720 の治療効果に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 口 志 文 教 授 米 田 正 始 教 授 篠 山 重 威

論 文 内 容 の 要 旨

拡張型心筋症は難治性の心不全をきたし、近年日本で再開された脳死心臓移植の対象疾患である。近年の臨床および基礎研究により拡張型心筋症の原因のひとつとしてウィルス性心筋炎が重要であることが明らかにされているが、その治療方法はいまだ確立されていない。ウィルス性心筋炎の病態形成にはウィルスによる直接の心筋障害に加え、宿主自身の免疫学的機序による障害が関与していると考えられており、免疫抑制剤による治療効果が期待されてきた。しかしながら既存の免疫抑制剤、すなわち副腎皮質ステロイド、サイクロスポリン A (CsA)、FK506 (タクロリムス) はいずれも実験的ウィルス性心筋炎を悪化させ、前二者は臨床での心筋炎の長期予後改善効果はなかった。近年、新たに開発された免疫抑制剤である FTY720 は、リンパ球をリンパ組織へ隔離するという新しい作用機序により移植拒絶反応を抑制することで注目を集めている。今回、脳心筋炎ウィルス (encephalomyocarditis virus: EMCV) による急性ウィルス性心筋炎マウスモデルにおいて FTY720 の治療効果を検討した。

方法と結果

28日齢の雄 DBA/2 マウスに EMCV を腹腔内接種し、同日より FTY720 10mg/kg/d, CsA 40mg/kg/d, およびコントロールとして蒸留水を毎日強制投与した。投与量はマウス異所性心臓移植モデルでの投与量を参考にした。コントロール群で 10日目までに、CsA 投与群で 7日目までに全てのマウスが死亡したのに対し、FTY720 投与群では 27%が 14日目まで生存した。5日目における心臓の組織像ではコントロールに比べ FTY720 投与群では、細胞浸潤、心筋壊死とも有意に軽減した (細胞浸潤: 2.00 ± 0.19 vs 1.06 ± 0.19 , 心筋壊死: 1.89 ± 0.23 vs 1.00 ± 0.19)。CsA 投与群では有意な組織の改善効果は認められなかった。5日目における心臓内のウィルス量をブラックアッセイ法で検討したところ、コントロールに比べ CsA 投与群で約 20 倍に増加したが、FTY720 投与群では有意な増加は認めなかった。5日目における心臓内のサイトカイン発現を ELISA 法で測定したところ、IL-2, IL-12, IFN- γ はコントロールに比べ、CsA 投与群、FTY720 投与群ともに有意に低値であったが、FTY720 投与群での低下の程度は軽度であった。炎症性サイトカインである TNF- α はコントロールに比べ CsA 投与群で有意に増加したが、FTY720 投与群では差がなかった。Griess 法により測定した 5 日目の心臓内の一酸化窒素 (NO) 量も TNF- α と同様コントロール群に比べ CsA 投与群で有意に増加したが、FTY720 投与群では差がなかった。

考察

本研究により新しい免疫抑制剤である FTY720 は急性ウィルス性心筋炎マウスモデルにおいて治療効果があることが示された。これは CsA に代表される既存の免疫抑制剤がリンパ球の機能を抑制するためウィルスの増殖を引き起こすのに対し、FTY720 はリンパ球の機能を直接抑制するのではなくリンパ組織にリンパ球を隔離することによりウィルスの増殖を引き起こすことなく、心臓への細胞浸潤を減少させたためと考えられる。FTY720 による本効果は臓器移植における免疫抑制剤の使用による易感染性の問題に対しても有益であることが期待される。

論文審査の結果の要旨

ウイルス性心筋炎に対する特異的な治療方法は現在もいまだ確立されておらず、また既存の免疫抑制剤も、これまでいずれも治療効果を示し得ていない。本研究においても代表的な免疫抑制剤であるサイクロスポリンが急性ウイルス性心筋炎マウスモデルにおいて、リンパ球の機能を抑制し、IL-2, IL-12, IFN- γ などの産生を強く抑制したため過剰なウイルスの増殖を惹起し、生存率を悪化させることを確認している。一方、本研究は新しい免疫抑制剤であるFTY720が本モデルにおいて、心臓におけるウイルスの過剰な増殖を惹起することなく生存率、心臓組織所見を改善することを示した。これは、FTY720がリンパ球の機能を抑制するのではなく、リンパ節などへの隔離を促進するという、既存の免疫抑制剤とは異なる新しい作用機序により、ウイルスの過剰な増殖を抑制するとともに、心臓への細胞浸潤を減少させ、心臓組織障害を軽減したためと考えられる。

以上の研究はウイルス性心筋炎に対して治療効果を示した初めての免疫抑制剤に関する報告であり、今後、ウイルス性心筋炎に対する新しい治療法となる可能性を示唆するものであり、加えて、臓器移植における免疫抑制剤の使用の問題点である易感染性に対しても本薬剤が有益である可能性を示唆すると考えられる。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。尚、本学位授与申請者は、平成13年2月26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。