

氏 名	黄 明 宇
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2194 号
学位授与の日付	平 成 12 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	FTY 720, a New Immunosuppressant, Promotes Long-Term Graft Survival and Inhibits the Progression of Graft Coronary Artery Disease in a Murine Model of Cardiac Transplantation (新規免疫抑制剤 FTY 720 はマウス心移植モデルにおいて急性拒絶を抑制し、慢性期冠動脈病変の進行を抑制する)

論文調査委員 (主 査) 教 授 難波雄二郎 教 授 湊 長博 教 授 篠山重威

論 文 内 容 の 要 旨

免疫抑制剤 cyclosporin A (CsA) の導入以来、心臓移植の成功率は大きく改善したが、免疫抑制剤による副作用は依然として深刻な問題であり、更に、慢性期冠動脈疾患が慢性拒絶の重要な原因となっている。今回、新規免疫抑制剤である FTY 720 (FTY) をマウス異所性心移植モデルを用いて、その有効性を CsA と比較検討した。

心移植後 FTY を連日経口投与したところ、急性拒絶モデルを用いた場合、3 mg/kg/day 投与で有意に移植心の生着は延長し、CsA との併用で生着期間は更に延長した。CsA 単独では十分な有効性は得られなかった。混合リンパ球試験では IL-2, IFN- γ の産生抑制は軽度であったが、細胞障害性 T 細胞活性は強く抑制された。慢性拒絶モデルを用いた場合、冠動脈病変の進行は強く抑制され、同時に CsA との併用で効果は増強された。IL-2 刺激による T 細胞の増殖、IFN-g 刺激による MHC 抗原の発現は FTY により強く抑制された。FTY は安全性が高く、急性、慢性拒絶に有効であり、臨床応用が期待できる。

方法と結果：マウス異所性心移植はドナー心の上行大動脈、肺動脈をレシピエントの腹部大動脈、下大静脈にそれぞれ血管吻合して行った。まず DBA/2 $\rightarrow$ C57 BL/6 で移植し、control vehicle, FTY 0.3, 1, 3, 10 mg/kg/day, CsA 40, 120 mg/kg/day, 併用群として FTY 1, または 3 mg/kg/day, CsA 40 mg/kg/day 併用し移植心の生着期間を比較したところ、FTY 3 mg/kg/day 投与で有意に生着期間は延長した。CsA 40 mg/kg/day ではわずかな延長を確認したが、CsA 120 mg/kg/day では全例 12 日以内死亡した。5 日後の組織学的検討では FTY 10 mg/kg/day では急性拒絶を強く抑制し、IL2, IFN- γ の遺伝子発現も抑制されていたが、CsA 40 mg/kg/day では明らかな効果はなかった。DBA/2 と C57 BL/6 マウスの脾細胞を用いた混合リンパ球試験では FTY 100 nM で IL-2, IFN- γ の産生抑制は軽度であったが、51-Cr 放出法で計測した細胞障害性 T 細胞活性は FTY 1 nM で強く抑制されていた。

次に DBA/2 $\rightarrow$ B10.D2 で移植し慢性期の冠動脈病変を評価した。control では 7/19, CsA 40 mg/kg/day では 5/9, FTY 10 mg/kg/day では 5/7, FTY 3 mg/kg/day, CsA 40 mg/kg/day の併用では 5/6 が 60 日以上移植心の生着を見た。60 日後に移植片を回収し、冠動脈の血管内腔、新生内膜、中膜面積を計測したところ、可 Y 投与群、併用群で冠動脈病変の進行を強く抑制していた。CsA は明らかな効果を認めなかった。IL-2 刺激による T 細胞増殖を BrdU-ELISA 法で定量したが、FTY は 1 nM で T 細胞増殖を強く抑制していた。また IFN- γ 刺激による腹腔マクロファージの class I, II MHC 抗原の発現を cell ELISA で定量したが、これも強く抑制した。

考察：以上より、FTY は実験的心移植モデルにおいて急性拒絶、慢性拒絶双方に有効であり、CsA より強力に安全性の高い免疫抑制剤であることが証明された。CsA との併用により効果は増強され、臨床応用に大きな期待が持てると考えられ

る。作用機序については完全には明らかではないが、IL-2、IFN- γ に対する反応の抑制が一つの機序であることが確認された。

論文審査の結果の要旨

心移植後の免疫抑制剤による副作用は深刻な問題であり、更に、慢性期冠動脈疾患が慢性拒絶の重要な原因となっている。今回、新規免疫抑制剤である FTY 720 (FTY) をマウス心移植モデルを用いて、その有効性を CsA と比較検討した。

心移植後、急性拒絶モデルを用いて、対象群、FTY 単独、cyclosporinA (CsA) 単独、FTY, CsA 併用群に分け、移植心の生着期間を比較したところ、CsA 単独では十分な効果は得られなかったが、低容量の FTY で生着期間は有意に延長した。組織上 FTY は急性拒絶を抑制し、IL-2、IFN- γ の遺伝子発現も抑制したが、CsA では明らかな効果はなかった。混合リンパ球試験では IL-2、IFN- γ の産生細胞は軽度であったが、細胞障害性 T 細胞活性は強く抑制された。慢性拒絶モデルを用いた場合、FTY 単独群、CsA 併用群で冠動脈病変の進行を強く抑制した。FTY は IL-2 刺激による T 細胞増殖を強く抑制し、また IFN- γ 刺激によるマクロファージの MHC 抗原の発現も抑制した。以上より、FTY は急性拒絶、慢性拒絶双方に有効であり、CsA より強力で安全性の高い免疫抑制剤であることが証明された。作用機序については完全には明らかではないが、IL-2、IFN- γ に対する反応の抑制が一つの機序であることが確認された。

以上の研究は免疫抑制剤 FTY 720 の有効性を明らかにし、今後の心臓移植医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 12 年 1 月 24 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。