

氏名	片岡 裕敏
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4111号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	新規免疫調節薬FTY720の同種移植および実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する薬理作用に関する研究
論文審査委員	教授 合田 榮一 教授 亀井 千晃 教授 成松 鎮雄

#### 学位論文内容の要旨

臓器移植や自己免疫疾患において、免疫抑制はきわめて重要な治療手段である。2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol hydrochloride (FTY720)は、冬中夏草由来の天然物であるマイリオシンを構造変換することによって見出された新規免疫調節薬である。ラット同種皮膚移植に対してFTY720は、既存の免疫抑制薬であるcyclosporin A (CsA) またはtacrolimusより低用量で同等以上の急性拒絶反応抑制作用を示すことを確認した。イヌ同種腎移植に対して、CsAと相乗効果を示すことから、CsAの副作用を軽減するために有用であることが示唆された。FTY720の作用メカニズムを解明するために、生体内のリンパ球循環について解析した結果、FTY720は、リンパ節やパイエル板にリンパ球を蓄積させることによって、循環リンパ球を減少させて、移植片や炎症部位へのリンパ球の浸潤を抑制することで免疫抑制作用を発揮していることが示唆された。また、FTY720の生体内での活性体と考えられるFTY720リン酸の(S)-エナンチオマー [(S)-FTY720-P] は、移植片対宿主反応に対して、FTY720と同様に末梢血中のリンパ球数の減少作用および免疫抑制作用を示した。さらに、中枢神経系の代表的な自己免疫疾患である多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎に対して、FTY720は既存薬であるinterferon-βよりも強力な予防および治療効果を示し、prednisoloneと同等あるいはそれ以上の効果を示すことが明らかとなった。FTY720および (S)-FTY720-Pによる末梢血中のリンパ球数減少作用および炎症部位である脊髄中へのTh1細胞浸潤の抑制効果から、移植モデルと同様に、FTY720は生体内で(S)-FTY720-Pに変換され、リンパ球のリンパ節やパイエル板からの移出を阻害することによって循環リンパ球を減少させ、その結果、中枢神経組織への抗原特異的Th1細胞の浸潤量が減少することで治療効果を発揮していると示唆された。このようにFTY720は移植時の急性拒絶反応に対する免疫抑制薬としてばかりでなく、中枢神経系の代表的な自己免疫疾患であるMSに対しても既存薬より優れた新しい治療薬となりうるものと期待される。

## 論文審査結果の要旨

近年、シクロスポリンA (CsA) およびタクロリムス(FK506) の出現により臓器移植の成功率が飛躍的に向上したが、これらの薬剤は継続的に使用しなければならず、腎毒性や肝毒性をはじめとする副作用を示すことから、その軽減のために他の免疫抑制薬との併用が主流となっている。そこで、CsA あるいは FK506 とは異なる作用機序を有し、これらとの併用が可能な免疫抑制薬が求められている。

本論文は新規免疫調節薬 FTY720 の同種移植および実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する薬理作用並びにその機構を検討したものである。FTY720 は冬中夏草由来の天然物であるマイリオシンを構造変換することによって見出された新規の合成化合物であり、CsA および FK506 とは異なり、抗原で刺激された T 細胞の IL-2 の産生および増殖にはまったく影響しない免疫調節薬である。本研究では FTY720 がラット同種皮膚移植に対して、CsA または FK506 より低用量で同等以上の急性拒絶反応抑制作用を、ラット移植片対宿主反応 (HvGR) に対して CsA より低用量で強い抑制作用を、また、イヌ同種腎移植に対しては、CsA と併用効果を発揮することを示している。さらに、自己免疫疾患の 1 つである多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) に対して、FTY720 は既存薬であるインターフェロンβ (IFN-β) よりも強力な予防および治療効果を示し、プレドニゾロンと同等あるいはそれ以上の効果を示すことを明らかにしている。

続いて FTY720 の免疫抑制作用機序を解析し、FTY720 は投与後 FTY720 リン酸 (FTY720-P) に速やかに変換され、このものがリンパ節やパイエル板にリンパ球を蓄積させることによって循環リンパ球を減少させ、移植片や炎症部位へのリンパ球の浸潤を抑制することで免疫抑制作用を発揮していることを示唆している。最近、FTY720-P はスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体にアゴニストとして作用し、長時間に渡ってダウンレギュレーションを引き起こすこと、S1P 受容体は成熟 T 細胞が血液中に高濃度で存在する S1P に対して遊走する過程に関与することが明らかにされたが、これらの事実からも上記の作用機序は支持される。

以上のように、本論文は FTY720 が同種移植および実験的自己免疫性脳脊髄炎に対して強力な免疫抑制作用を発揮することを示すと共にその機構を解明し、新規な免疫抑制薬に対して実験的基盤を与えており、博士 (薬学) の論文に値するものと判定する。