

○河合 隆¹⁾、川上浩平¹⁾、工藤 拓¹⁾、森安史典¹⁾、林原絵美子²⁾、野口雅久²⁾、笹津備規²⁾

(¹⁾東京医大・内科学第4講座、²⁾東京薬大・病原微生物学)

17: 05

閉会の辞：水口純一郎 教授 (東京医科大学)

17: 30

懇親会 (カフェテリアにて)

司会：森安史典 教授 (東京医科大学)

挨拶・乾杯：森 陽 学長 (東京薬科大学)

(1) マウス NK 細胞に対するウベニメクスの作用

○武市美鈴¹⁾、代田常道¹⁾、林 徹¹⁾、本間真人²⁾、恩田健二²⁾、岡希太郎²⁾、小林 仁³⁾、細田順一³⁾

(¹⁾東京医大・内科学第3講座、²⁾東京薬大・臨床薬理学、³⁾東京医大・病院薬剤部)

ウベニメクスは、アミノペプチダーゼの阻害物質であり、ANLL 治療後の寛解持続期間を延長するといわれている。今回我々は、マウスにウベニメクスを投与し活性化 NK 細胞の指標として Fas-L の発現及びヘルパー T 細胞における Th1/Th2 比率の変動に関して検討を試みた。

(2) 水溶性フェノキサジンの抗腫瘍作用と免疫抑制作用

○阿部晃久、友田燁夫
(東京医大・生化学講座)

要旨

友田らにより、新規に合成された、水溶性フェノキサジン (Phx-1) は、多くの癌細胞に対して増殖抑制、およびアポトーシス誘導作用を示すことが判っているが、最近、さらに、Phx-1 に、血管拡張作用や免疫抑制作用があることが判ってきた。それらの作用の詳細を報告した。

質疑等

問) 細胞増殖抑制、およびアポトーシス誘導作用において、フェノキサジンの顕著な作用が見られるのが、濃度が 50 mM 以上であるが、もし、培養細胞でなく、人体で考えた場合、どの位の量が必要ということになるのか。

答) フェノキサジンが、体内においてどのような形で代謝されるのか、どのくらいの時間そのままの形でいられるのかなど、まだ、判っていないので、現状でははっきり判らない。

問) 発表の中で、毒性が低いといわれていたが、どのような意味での毒性の低さなのか。

答) IC50 的な意味であるが、フェノキサジンの毒性そのものを、きちんと調べたわけではない。ただ、ラット、あるいはマウスの実験から、かなりの量のフェノキサジンを投与しても、顕著な毒性はみとめられなかった。

(3) 患者末梢血リンパ球の免疫抑制薬感受性に基づくテーラーメイド薬物療法に関する研究

○平野俊彦¹⁾、恩田健二¹⁾、田中祥子¹⁾、岡希太郎¹⁾、竹内裕紀²⁾、明石貴雄²⁾、松野直徒³⁾、長尾 桓³⁾、吉川憲子⁴⁾、吉田雅治⁴⁾、市川眞喜子⁵⁾、大井綱郎⁵⁾、坪井良治⁵⁾、坪井紀興⁶⁾、新妻知行⁶⁾、林 徹⁶⁾、堀高史朗⁷⁾、宮岡正明⁷⁾、森安史典⁷⁾

(¹⁾東京薬大・臨床薬理学、²⁾東京医大・八王子医療センター薬剤部、³⁾外科学第五講座、⁴⁾八王子医療センター腎臓科、⁵⁾皮膚科学講座、⁶⁾内科学・第三講座、⁷⁾内科学・第四講座)

【目的】

免疫抑制薬の薬効には個人差があり、画一的な投与方法では治療効果が現れない症例が存在する。我々共同研究プロジェクトチームはこれまで、患者末梢血リンパ球の *in vitro* における免疫抑制薬応答性によって個別に薬物の治療効果を予測することにより、免疫抑制薬のテーラーメイド療法を実現するための研究を行ってきた¹⁻⁵⁾。本発表では、免疫抑制薬が適応となる6種の疾患におけるリンパ球の免疫抑制薬感受性と薬物の治療効果との関連性について述べ、さらに今後の臨床への応用について展望する。

【方法】

腎移植の対象となる慢性腎不全患者 190 例、ネフローゼ症候群患者 20 例、乾癬患者 33 例、気管支喘息患者 40 例、慢性関節リウマチ患者 (RA) 44 例、および潰瘍性大腸炎患者 (UC) 76 例を対象とした。被験者の末梢血リンパ球のコンカナバリン A 応答性増殖に対するプレドニゾロン (PSL)、メチルプレドニゾロン

(MPSL)、シクロスポリン (CyA)、およびタクロリムス (FK506) の IC_{50} (ng/ml) を求め、薬物感受性の指標とした^{6,7)}。なお対照として、健常者 140 例のデータを用いた。リンパ球の免疫抑制薬感受性と薬物の治療効果との関連を検討した。

【結果】

慢性腎不全：免疫抑制薬の IC_{50} は被験者間で大きなばらつきが認められ、健常者と比較すると、特に PSL の IC_{50} が極めて高い患者が多く存在した ($p < 0.001$)。このような PSL 感受性の低い患者が腎移植を受け PSL で治療した場合、感受性の良好な患者と比べ急性拒絶反応発症率が有意に高かった ($p < 0.01$)。同様に CyA 感受性の低い患者は、感受性の良好な患者に比べて、CyA 治療後の移植腎生着率が有意に低かった ($p < 0.05$)。ネフローゼ症候群：リンパ球の CyA 感受性は、CyA 療法後のタンパク尿減少率と有意に相関した ($p < 0.01$)。乾癬：リンパ球の CyA 感受性は、CyA 療法後の皮疹改善率と有意に相関した ($p < 0.001$)。気管支喘息：PSL や MPSL の他、コルチゾール、デキサメタゾン、およびベタメタゾンに対するリンパ球感受性もあわせて検討した。いずれの場合もリンパ球のステロイド感受性には大きな個人差が見られたが、この傾向は特に PSL で強かった。慢性関節リウマチ：PSL と MPSL に対するリンパ球の感受性の個人差は、他の疾患と同様に見られた。しかし慢性腎不全や喘息とは異なり、PSL の効果と MPSL の効果との間に際立った差は見られなかった。潰瘍性大腸炎：PSL、MPSL、CyA、および FK506 に対する感受性を調べた。他の疾患と同様感受性の個人差は大きかったが、このうち FK506 の効果の個人差は小さくまたリンパ球抑制作用は極めて強いことから、潰瘍性大腸炎における本薬物の有用性を指摘した。また PSL の IC_{50} と、治療に要した PSL の総投与量あるいは投与期間との間に有意な相関が見られた ($p < 0.05$)。

【考察・今後の展望】

以上のように、腎移植、ネフローゼ、乾癬、および

潰瘍性大腸炎において、患者リンパ球の免疫抑制薬感受性と薬物の治療効果との間に有意な関連があることを明らかとした。なお喘息や慢性関節リウマチでは、リンパ球のステロイド感受性が PSL の治療効果を反映することが、国外から幾つか報告されている。このような知見から、各種免疫関連疾患において、治療前の末梢血リンパ球の免疫抑制薬感受性を測定することにより、薬物の治療効果が予測できるものと考えられた。したがって今後は、リンパ球の感受性を基に、個々の患者に最適の薬物を選択したり、あるいは投与量、投与期間を設定したりする、いわゆるテーラーメイド薬物療法が可能と思われる。

なお、特定の免疫抑制薬に対して感受性の極めて低い患者は薬物療法に応答し難いことから、このような患者における免疫抑制薬耐性機序を明らかにすることが、治療に際して有益な情報を与えるものと考えられる。そこで免疫抑制薬耐性の分子機序を解明すること、およびその情報に基づく薬物耐性患者の新たな治療法を開発することが、本研究プロジェクトの今後の課題と思われる。

【文献】

- 1) Hirano T et al. *Transplantation* **57**: 1341-1348; 1994.
- 2) Hirano T et al. *Clin Pharmacol Ther* **62**: 652-664; 1997.
- 3) Hirano T et al. *Transplantation* **64**: 792-793; 1997.
- 4) Hirano T et al. *Clin Pharmacol Ther* **63**: 465-470; 1998.
- 5) Hirano T et al. *Clin Pharmacol Ther* **68**: 532-540; 2000.
- 6) Hirano T et al. *Br J Cancer* **72**: 1380-1388; 1995.
- 7) Hirano T et al. *J Pharmacol Exp Ther* **273**: 223-229; 1995.