

審査の結果の要旨

氏名： 藤代 準

本研究では新規スフィンゴシン 1 リン酸(S1P)受容体アゴニスト **KRP-203** が S1P 受容体サブタイプ 1 に対して高い活性化能を有しサブタイプ 3 は活性化しないという特性に着目し、本薬剤の移植医療における免疫抑制剤としての有効性を明らかにするため実際に移植医療の場で使用される可能性の高い 2 つの状況を念頭に置いた実験で検討がなされている。

実験 1 では低用量のシクロスポリン A と **KRP-203** の併用投与による免疫抑制効果・移植片保護効果が検討され、以下の結果が得られている。

- 1 ラット皮膚移植において、単剤では移植片の生着延長をもたらさない低用量の **KRP-203** とシクロスポリン A の併用投与は相乗的に著明に移植片の生着期間を延長し、その相乗効果は **KRP-203** の用量依存性を有し、更には代表的な S1P 受容体アゴニストである **FTY720** と比べ相乗効果が高いことが示された。
- 2 ラット腎移植モデルにおいて、シクロスポリン A と **KRP-203** の併用投与はレシピエント個体の生存期間を延長し、移植腎の腎機能を良好に維持し、レシピエント個体の全身状態を改善することが示された。また、この併用投与が移植腎組織における急性拒絶反応を有効に抑制し、その効果が長期間にわたり維持されることが示された。

これらの結果は、カルシニューリン阻害剤と新規 S1P 受容体アゴニスト **KRP-203** の併用療法の臓器移植時の免疫抑制療法としての有効性を示し、更には S1P 受容体アゴニストの使用により臓器移植後の免疫抑制療法においてカルシニューリン阻害剤を減量しうることを示唆する。

実験 2 ではカルシニューリン阻害剤がその腎毒性により中止・減量を余儀なくされた際の代替治療における S1P 受容体アゴニストと核酸合成阻害剤であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)の併用投与の有効性が検討され、下記の結果が得られている。

1 ラット大動脈移植モデルを用いて、2週間高用量のシクロスポリン A を投与し腎障害を誘発した後にシクロスポリン A からミコフェノール酸、KRP-203 及びその併用投与へ変更すると、腎機能が正常化し、シクロスポリン腎症の組織学的特徴である輸入細動脈の硝子化と腎組織での TGF- β 1 の発現増強が抑制され、この薬剤変更がシクロスポリン腎症からの回復に有効であることが示された。

2 ラット大動脈移植・シクロスポリン腎症モデルにおいて、シクロスポリン A からミコフェノール酸と KRP-203 の併用投与への薬剤変更は、相乗的に大動脈移植片の内膜肥厚と移植片への細胞浸潤を抑制することが示された。また、KRP-203 投与は移植片への T 細胞の組織浸潤を抑制することが示された。

これらの結果は移植症例におけるカルシニューリン阻害剤による腎障害の際に、MMF と KRP-203 の併用療法が腎障害の改善と移植片の急性・慢性拒絶反応の抑制・予防に有効である可能性を示すものである。

以上、本論文は新規 S1P 受容体アゴニスト KRP-203 の移植領域における有効性を *in vivo* のデータを中心にして示したものである。本研究は本薬剤の将来的な臨床応用につながるトランスレーショナルリサーチとして移植医療の発展に対する貢献は大きく、学位の授与に値すると考えられる。