

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 衣笠 文貴

カルシニューリン阻害剤 (CNI) の tacrolimus 等の登場以降、移植臓器への急性拒絶の抑制が可能となり、1年生着率は向上した。しかし、移植腎において間質の線維化等を伴う慢性拒絶が原因で、移植後 10 年以降の生着率は満足できていない。現在、慢性拒絶抑制剤はなく、CNI はその腎毒性のため慢性拒絶の原因の一つと考えられている。したがって、CNI と同等の強い免疫抑制効果を有しかつ副作用がなく、慢性拒絶をも抑制する基礎治療剤が望まれている。

本論文では、免疫抑制剤の標的として、histone deacetylase (HDAC) を選択し、強力な HDAC 阻害活性を有する FR276457 を見出し、その移植臓器拒絶抑制効果について明らかにしたものである。HDAC はヒストンあるいは転写因子のアセチル化レベルの調節により転写を制御し、細胞の増殖や分化に影響を与えることが報告されており、HDAC 阻害により拒絶反応に関与する細胞の活性化を抑制できると考えた。

研究の背景と意義について述べた緒言に続き、第 1 章では、HDAC 阻害剤 FR276457 の *in vitro* 活性を検討した結果が述べられている。HDAC アイソザイム 11 種のうち、HDAC1、2、3、8 (class I HDAC) 及び HDAC4、6 (class II HDAC) に対して FR276457 は同等の阻害活性を示し、pan-HDAC 阻害剤と考えられた。さらに、FR276457 が T 細胞増殖因子 IL-2 の転写因子 NF- κ B の活性化及びヒト T 細胞株 Jurkat 細胞の増殖を阻害することを示した。

第 2 章では、ラット異所性心移植モデルでの FR276457 の急性拒絶抑制効果について検討した。Vehicle 投与群では、移植心は 1 週間以内に拒絶されたが、FR276457 20 mg/kg あるいは 40 mg/kg 投与群では、移植心の生着日数中央値 (MST) は 17、23.5 日となり、生着日数を有意に延長した。さらに tacrolimus 0.032 mg/kg (MST = 16 日) との併用により、FR276457 単剤では無作用量の 10 mg/kg (MST = 6 日) から生着日数を有意に延長した (MST >28 日)。FR276457 が tacrolimus と併用効果を示したことから、本組合せにより臨床において tacrolimus を減量できる可能性が示唆された。移植 5 日後の vehicle 投与群及び FR276457 40 mg/kg 投与群の移植心の病理像を検討した結果、vehicle 投与群では心筋構造が破壊されていたが、FR276457 投与群では保持されていた。しかし、細胞浸潤は両群共に観察された。そこで、移植心浸潤 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を検討した結果、vehicle 投与群ではアロ抗原特異的な細胞傷害活性を示したが、FR276457 投与群では強く抑制されていた。以上の結果から、FR276457 の急性拒絶抑制メカニズムとして、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞への分化抑制が考えられた。

第 3 章では、臨床効果予測性が高いイヌ腎移植モデルでの FR276457 の急性拒絶抑

制効果について検討した。無処置群では移植腎は移植後 2 週間以内に拒絶されたが、FR276457 投与群では MST が 29 日と延長した。さらに、tacrolimus 0.04 mg/kg (MST = 15.5 日) と併用効果を示し、長期間移植腎が生着した (FR276457 5 mg/kg との併用群の MST >88 日)。HDAC 阻害剤の大動物移植モデルでの有効性を初めて示し、臨床で有効性を示す可能性が示唆された。

第 4 章では、ラット片側尿管結紮障害モデル (UUO モデル) での FR276457 の腎の線維化抑制効果について検討した。病理組織学的検討及び腎含有ヒドロキシプロリン量の測定結果から、FR276457 20 mg/kg あるいは 40 mg/kg は、vehicle 投与群と比較して、間質の線維化を抑制した。線維化抑制メカニズムとして、NF- κ B 活性化阻害に基づく MCP-1 産生抑制によるマクロファージの浸潤抑制が示唆された。

総合討論では本研究で得られた新知見の意義についてまとめられている。

本研究により、HDAC 阻害剤 FR276457 は急性拒絶だけでなく慢性拒絶をも抑制しうる新しい治療薬になる可能性が示唆された。また、その機構について新知見が得られ、学術上、応用上の意義は少なくない。よって審査委員一同は、博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認めた。