

氏名(生年月日)	新 村 浩 明
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第 392 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Analysis of the combination effect of mycophenolate mofetil with mizoribine on cell proliferation assays and in a mouse heart transplantation model (マウス心移植にモデルおよび細胞増殖アッセイにおけるミコフェノール酸モフェチルとミゾリビンの併用効果の研究)
主論文公表誌	American Journal of Transplantation
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 江崎 太一, 黒澤 博身

論文内容の要旨

ミコフェノレート酸モフェチル (MMF) は、ミコフェノレート酸 (MPA) をエステル化したプロドラッグであり、プリン合成における inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) を阻害することによって免疫抑制効果を発揮する。MMF の副作用として、下痢や嘔気等の消化器症状が高頻度に認められる。これに対しミゾリビン (MZ) は、MMF と同様に IMPDH 活性阻害薬であるが、MMF のような消化器症状を示さない。そこで今回 MMF の副作用の低減を目的に、MMF と MZ の併用効果を細胞増殖アッセイおよびマウス心移植モデルにおいて検討した。

〔対象および方法〕

細胞増殖アッセイとしてリンフォーマ細胞 (L5178Y-R) の培養および混合リンパ球反応試験 (MLR) を行い、それぞれに MPA と MZ を併用し培養を行った。マウス心移植モデルでは無治療群を対照に、MMF と MZ を併用投与し生着延長効果を評価した。相乗効果の判定に combination index (CI) を算出し、 $CI > 1$ 競合的作用、 $CI = 1$ 相加作用、 $CI < 1$ 相乗効果と判定した。

〔結果〕

リンフォーマ細胞培養では、用量依存的な増殖抑制効果を認めしたが、 $CI = 1.003 \sim 1.318$ とほぼ相加的併用効果しか認めなかった。一方、MLR では、用量依存的な増殖抑制効果を認め、かつ $CI < 1$ となり MPA と MZ の相乗的併用効果を認めた。心移植においては、無治療群では平均生着日数 7.9 日に対して、MMF 単剤 160mg/kg/day 投与群では 23.8 日、MZ 単剤 160mg/kg/day 投与群では 19.7 日と生着延長効果を認め、さらに MMF80 および MZ80mg/kg/day 併用投与群では、78.4 日と著しい生着延長効果を認め、 $CI = 0.317$ と強い相乗効果を認めた。

〔考察〕

今回リンフォーマ細胞の増殖においては相加的效果を示し、混合リンパ球反応試験では相乗的效果を示した。L5178Y-R 細胞は de novo 系に依存した自律的増殖を示すが、その場合相加的作用しか示さなかった。これに対し MLR では、抗原提示細胞のシグナルが T 細胞に伝達されて増殖反応が惹起され、その維持や収束には、各種サイトカインを始め様々な調節機構が関与している。MMF は抗原提示細胞の作用を減弱する効果があり、また MMF と MZ には IL-2 レセプターからのシグナル伝達を阻害する作用がある。これらの IMPDH 阻害作用以外のメカニズムが複雑に作用し、MLR では相乗効果を認めたと考えた。同様に様々な拒絶のメカニズムが作用する心移植では、さらに強力な相乗効果が誘導されたと考えた。

〔結語〕

MMF と MZ の併用において、相乗的抑制効果が MLR およびマウス心移植モデルにおいて認められた。この結果、臨床臓器移植において MMF と MZ の併用により、MMF による消化器症状を減弱し、かつ拒絶反応の頻度を低下させることができると期待された。

論文審査の要旨

腎移植の臨床成績は、新しい優れた免疫抑制薬の開発により著しい向上を認めているが、一方それらの免疫抑制薬の副作用などのため、必要な免疫抑制量が得られず問題となる場合もある。ミコフェノレート酸モフェチル (MMF) はプリン合成における IMPDH を阻害することにより強力な免疫抑制効果を発揮する優れた薬剤であるが、下痢や嘔気等の消化器系副作用により十分量の服用ができない症例が少なくない。そこで本研究は、MMF の副作用の低減を目的に、MMF と同じ IMPDH 阻害薬であるミゾリビン (MZ) の併用による免疫抑制効果を細胞増殖アッセイとマウス心移植モデルを用いて検討したものである。

リンフォーマ細胞培養を用いた細胞増殖アッセイでは、MMF と MZ の併用により用量依存的な増殖抑制効果を認め、その効果は相加的であるが、混合リンパ球培養 (MLR) においては MMF と MZ の併用効果は相乗的であった。一方、心移植においては、無治療の対照群 (平均生着日数 7.9 日)、MMF 単独 160mg/kg/day 投与群 (23.8 日)、MZ 単独 160mg/kg/day 投与群 (19.7 日) に比して、MMF 80 および MZ 80mg/kg/day 併用投与群では 78.4 日と著しい生着延長効果を認め、強い相乗効果を示した。

以上、MMF と MZ の併用は、MLR およびマウス心移植モデルにおいて相乗的免疫抑制効果を認めることから、臨床の臓器移植においても MMF と MZ を併用することにより、MMF の副作用を軽減するとともに、有効な免疫抑制効果が得ることができると期待される。

本研究は臨床現場における切実な課題を解決することを目的として計画された極めてトランスレーショナルな研究であり、消化器症状のため MMF を服用できない移植患者に対し、少量の MMF と MZ とを併用投与することにより十分な免疫抑制効果を得られる可能性を示す臨床的価値のきわめて高い研究である。