



| | |
|--------------|---|
| Title | Analysis of the mode of action of a novel immunosuppressant FTY720 in mice |
| Author(s) | 羅, 志娟 |
| Citation | 大阪大学, 1999, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/41692 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | | | |
|---------------|--|--------|---------|
| 氏 名 | ろ 羅 | ず 志 | じゅ 娟 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) | | |
| 学 位 記 番 号 | 第 1 4 4 7 9 号 | | |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成11年 3 月 25 日 | | |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病理系専攻 | | |
| 学 位 論 文 名 | Analysis of the mode of action of a novel immunosuppressant FTY720 in mice (マウスにおける新規免疫抑制剤 FTY720の作用機構の解析) | | |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 宮坂 昌之 (副査) 教 授 平野 俊夫 教 授 白倉 良太 | | |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

新しい免疫抑制剤 FTY720は、冬虫夏草菌体の培養液より単離精製された ISP-1 の一部を化学構造的に変化させた化合物であり、ラットの皮膚、心移植、イヌの腎、肝移植などで移植臓器の生着延長効果および移植片対宿主反応 (GVHR) に抑制効果を示すことが知られている。これまでの解析から FTY720の免疫抑制作用にはリンパ球ホーミング促進を介した末梢血中の成熟リンパ球の減少、あるいはリンパ球に対するアポトーシスの誘導が関与することが示唆されている。しかしながら、FTY720の免疫抑制活性発現に関する分子機序については依然として不明な点が多い。本研究は、FTY720の作用機序を明らかにすることを目的として、まずはじめに FTY720を経口単回あるいは長期投与したマウスにおける *in vivo* のリンパ球動態あるいはアロ抗原刺激に対するリンパ球の増殖反応を解析した。さらに、リンパ節およびパイエル板を先天性に欠損した *aly/aly* マウスにおける同種皮膚移植片の生着延長効果を解析し、FTY720の作用発現におけるリンパ球のリンパ節、パイエル板へのホーミングの意義を検討した。

【方法ならびに成績】

はじめに、FTY720 (1 mg/kg) を C57BL/6 マウスに経口単回投与した後、末梢血、腸間膜リンパ節、末梢リンパ節、およびパイエル板のリンパ球数を経時的に測定することにより、FTY720のリンパ球動態に及ぼす影響を解析した。また FTY720投与20時間後に ^{51}Cr ラベルしたリンパ球を静脈内投与し、4時間後種々の臓器の放射活性を測定した。その結果、FTY720投与3-6時間後に末梢血中のリンパ球数は対照群の約10%まで減少した。これに対して、腸間膜リンパ節、末梢リンパ節、パイエル板中のリンパ球数は約120-180%に増加した。また ^{51}Cr ラベルしたリンパ球の *in vivo* での分布は、肝臓や腎臓などの非リンパ臓器や腸間膜リンパ節、末梢リンパ節では有意な増加が見られなかったが、パイエル板中のリンパ球数は対照群の約160%に増加した。一方、末梢血中のリンパ球数の減少は、リンパ節およびパイエル板を先天性に欠損した *aly/aly* マウスでも認められた。これらの結果は、FTY720単回投与により誘導される著しい末梢血リンパ球数の減少には、リンパ球ホーミング促進以外の機構が関与することが示唆された。また、FTY720を単回投与したマウスの腸間膜リンパ節細胞を ConAあるいはアロ抗原で刺激しT細胞の増殖能を [^3H] チミジンの取り込みにて測定したが、対照群に比して有意な変化は認められなかった。次に、FTY720 (1mg/kg) を2週間連続投与した後、末梢血および種々のリンパ組織中のリンパ球数を測定した。その結果、FTY

720の単回投与と同様に、末梢血中のリンパ球数は約10%まで減少したが、FTY720を連続投与したマウスでは単回投与とは異なり、リンパ節、パイエル板および脾臓のリンパ球数も対照群の50%に減少した。また、アロ抗原に対するT細胞の増殖能あるいは抗原提示細胞の機能を解析したところ、FTY720を2週間連続投与したマウスのT細胞はアロ抗原に対する増殖能が著明に低下していることが示された。また、抗原提示細胞の機能も抑制される傾向が認められた。これらの結果から、FTY720の長期投与は単回投与と異なり、末梢血中のリンパ球のみならずリンパ組織中のリンパ球数を減少させ、さらにT細胞の応答性を低下させることが確認され、FTY720の免疫抑制作用との関連が示唆された。さらに、*aly/aly* マウスを用いた移植実験でも、FTY720の2週間投与により皮膚移植片の生着延長効果が認められた。この結果からFTY720の *in vivo* の免疫抑制作用にはリンパ節およびパイエル板が必要ではないことが示された。

【総括】

本研究から、治療用量のFTY720の長期投与により、全身のリンパ組織中のリンパ球の著しい減少とT細胞応答性の低下が認められ、FTY720の強い免疫抑制作用との関連が示唆された。また、*aly/aly* マウスを用いた実験結果などから、FTY720投与により誘導される末梢血リンパ球数の著しい減少には従来から指摘されているリンパ球ホーミングの促進以外の機構が関与すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

新しい免疫抑制剤FTY720は、ラットの皮膚、心移植、イヌの腎、肝移植などで移植臓器の生着延長効果および移植片対宿主反応に対して抑制効果を示すことが知られている。しかしながら、FTY720の免疫抑制活性発現に関する分子機序については依然として不明な点が多い。本研究は、FTY720の作用機序を明らかにすることを目的として、まずはじめにFTY720を経口単回あるいは長期投与したマウスにおける *in vivo* のリンパ球動態あるいはアロ抗原刺激に対するリンパ球の増殖反応を解析した。さらに、リンパ節およびパイエル板を先天的に欠損した *aly/aly* マウスにおける同種皮膚移植片の生着延長効果を解析し、FTY720の作用発現におけるリンパ節およびパイエル板へのリンパ球ホーミングの意義を検討した。その結果、治療用量のFTY720の長期投与により、全身のリンパ組織中のリンパ球の著しい減少とT細胞応答性の低下が認められ、FTY720の強い免疫抑制作用との関連が示唆された。また、*aly/aly* マウスを用いた実験結果などから、FTY720投与により誘導される末梢血リンパ球数の著しい減少には従来から指摘されているリンパ球ホーミングの促進以外の機構が関与すると考えられた。