

学位論文審査結果の要旨

申請者は、免疫調節薬フィンゴリモド塩酸塩 (FTY720) および病因抗原の併用療法が、自己免疫疾患である多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) および関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) のモデル動物に対して効果的に免疫寛容を導入できることを見出した。さらに、本併用療法の作用メカニズムの一端を免疫組織化学的手法、生化学的手法、フローサイトメトリー技術等を駆使して解明した。以下に、本学位論文の審査結果を示す。

多発性硬化症

MS は、ミエリン抗原に対する自己免疫反応を本態とする中枢神経系の脱髄疾患であり、空間的多発性および時間的多発性を特徴とし、寛解と再燃を繰り返すことから、効果的に完全寛解を導入できる新たな治療方法の開発が臨床現場から強く要請されてきた。申請者は、はじめに、MS のモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) マウスにおいて、FTY720 が単独で完全寛解を導入することができるか否か検討した。すなわち、ミエリンの構成部分ペプチドである myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)₃₅₋₅₅ で感作することによって C57BL/6J マウスに EAE を発症させ、FTY720 を投与後休薬し、治療予後について調べた。その結果、EAE の病勢は FTY720 によって改善したが、休薬後に重篤な再燃がみられた。この原因として、FTY720 の本来の薬理作用、すなわち病因リンパ球の二次リンパ組織内への隔離が、休薬により解放され、病因リンパ球が脊髄に移行し再燃したことが明らかとなった。そこで、FTY720 休薬後の再燃を病因抗原の併用投与によって抑制できるか否かを調べたところ、病因抗原を併用することにより、FTY720 休薬後の病因リンパ球の二次リンパ組織から脊髄への移行が抑制され、再燃が抑制されることが明らかとなった。これらのことから、本併用療法は、EAE の病勢を制御下に免疫寛容を効果的に導入できるものであると考察された。

関節リウマチ

RA は、自己免疫反応に基づく滑膜炎および骨破壊を主徴とする疾患である。生物学的製剤の目覚ましい進歩等により、RA の治療予後は格段に改善された。しかし、患者の生活の質を担保する身体機能の維持のためには、現状では長期間の薬物治療が必要であり、高額な医療費が必要となる。したがって、完全寛

解を導入できる RA の治療方法の開発の必要性が臨床現場から強く要請されてきた。申請者は、上記 EAE の研究で見出した FTY720 と病因抗原の併用療法が、RA のモデル動物である glucose-6-phosphate isomerase (GPI) ペプチド誘導性関節炎を抑制できるか否かを調べた。すなわち、GPI の構成部分ペプチドである GPI₃₂₅₋₃₃₉ で感作することにより、DBA/1J マウスに関節炎を発症させ、FTY720 と病因抗原の併用療法を施行したところ、FTY720 あるいは病因抗原の単独処置では病勢は部分的に抑制されるに過ぎなかったが、それらの併用投与では明らかに病勢の進行を制御した。また、申請者は、この抑制作用が、効果的な病因 T 細胞の細胞死（クローン消去）および免疫不応答（アナジー）、ならびに制御性 T 細胞の増殖に基づくことを明らかにした。次に、本併用療法で誘導された病勢の寛解が長期間維持できるか否かを検討した。すなわち、GPI₃₂₅₋₃₃₉ 誘導性関節炎マウスを本併用療法で治療し、寛解導入後、同抗原で追加免疫したところ、本併用療法によって処置されたマウスにおいては、追加免疫後の再燃が抑制された。申請者は、この再燃抑制の機序について解析し、併用療法で治療した個体においてのみ、治療完了時の鼠径リンパ節内に glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-family-related gene/protein (GITR) を発現した非制御性 T 細胞が増加していることを明らかにした。さらに、この GITR⁺非制御性 T 細胞は、T 細胞増殖抑制効果を有し、抑制性サイトカイン IL-10 を高産生する特徴を有することを明らかにした。これらのことから、本 GITR⁺非制御性 T 細胞が免疫寛容の誘導を介した完全寛解の導入およびその維持に重要な役割を演じると考察された。

以上のように、申請者は、EAE および関節炎マウスを用いた研究から、FTY720 と病因抗原の併用療法が効率よく免疫寛容を誘導し、完全寛解を導入できることを証明した。FTY720 は、感染免疫において重要な役割を担うエフェクターメモリー T 細胞にほとんど影響しないことが報告されている。また、病因抗原を用いることから、抑制する免疫応答の特異性が担保されると考えられる。したがって、本併用療法は、免疫抑制剤を用いた治療で問題となる日和見感染等の有害事象発生リスクの軽減の観点からも優れていると考えられる。この研究成果は、自己免疫疾患全般に適応できる可能性も秘めており、自己免疫疾患治療に新たな展開をもたらすことが期待される。以上のことから、本論文は博士（薬学）の学位論文として相応しいと認定した。