



Title	臓器移植における抗ドナー特異的抗体産生に対するPI3K 選択的阻害剤の抑制効果 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	丸井, 崇則
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 乙第7107号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/79709
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takanori_Marui_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：丸井 崇則

審査委員	主査	教授	乙黒	兼一
	副査	教授	大橋	和彦
	副査	准教授	高田	健介
	副査	准教授	市居	修

学位論文題名

臓器移植における抗ドナー特異的抗体産生に対する
PI3K δ 選択的阻害剤の抑制効果

臓器移植後に起こる拒絶反応のうち、慢性拒絶は現在の免疫抑制剤では十分に制御できず、長期の移植臓器生着を困難にしている。獣医療でも、ネコの慢性腎臓病において腎臓移植を実施したレシピエントネコの生存率が低く、移植臓器の生着率を上げることが課題となっている。臓器移植時の慢性拒絶反応の原因の1つは、B細胞から過剰に産生されるドナー特異的抗体による抗体媒介拒絶反応である。

脂質キナーゼファミリーのホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ p110 デルタ (PI3K δ) は、B細胞の活性化と増殖の重要なメディエーターであり、PI3K δ 阻害剤はB細胞リンパ腫の治療薬として使用されている。一方、ドナー特異的抗体の産生におけるPI3K δ の役割や、その阻害剤の臓器移植時の慢性拒絶反応に対する効果は明らかにされていない。

本研究は、PI3K δ 活性を阻害する新規化合物 AS2541019 を用い、B細胞免疫と抗体産生におけるPI3K δ の役割と、臓器移植における慢性拒絶にPI3K δ 活性阻害が与える影響を明らかにすることを目的とした。まず、PI3K 各サブタイプに対する阻害作用を検討し、AS2541019 が選択的にPI3K δ 酵素活性を阻害することを示した。次いで、ラット、カニクイザルおよびヒトのリンパ球を単離し、PI3K δ 阻害剤のB細胞活性化に対する作用を *in vitro* で検討した。AS2541019 は抗IgM刺激によるB細胞の増殖およびMHCクラスIIの発現上昇を抑制し、その効果に大きな種差は認められなかった。

次に *in vivo* でのPI3K δ 阻害の効果を明らかにするため、PI3K δ 阻害剤の経口投与の効果を検討した。AS2541019 はラットB細胞のMHCクラスII発現を抑制した。また、ラット抗体産生モデルにおいて、AS2541019 がT細胞依存的/非依存的抗体産生およびリコール応答による抗体産生を顕著に抑制した。さらにこの抗体産生抑制作用のメカニズムを解析し、AS2541019 はB細胞数を減少させずにIgGへのクラス

スイッチを抑制することを示した。これらの結果より、B細胞の抗体産生にPI3K δ の活性化が重要であること、またPI3K δ 阻害剤は従来の免疫抑制薬とは異なるメカニズムで抗体産生を抑制することが明らかとなった。

次いで臓器移植におけるPI3K δ の阻害効果を検討するため、臓器移植モデルに従来の標準的な免疫療法であるタクロリムス/ミコフェノール酸モフェチル投与とPI3K δ 阻害剤の併用投与を行った。この処置によって、ラット同種間心臓移植モデルやハムスターからラットへの異種間心臓移植モデルのドナー特異的抗体産生が抑制され、移植心臓生着期間が延長した。さらにPI3K δ 活性阻害のヒトでの効果を予測するため、カニクイザルを用いて検討を行い、標準的免疫療法とPI3K δ 阻害剤の併用が、サル抗破傷風トキソイド抗体産生モデルの抗体産生およびカニクイザルの同種間腎臓移植モデルのドナー特異的抗体産生をそれぞれAS2541019の濃度依存性に抑制することを示した。これらの結果から、PI3K δ 活性の阻害が、標準的免疫療法後でも残存するドナー特異的抗体の産生を抑制することで、移植臓器生着期間を延長することが示唆された。

本研究の結果から、PI3K δ がB細胞免疫と抗体産生において重要な細胞内シグナル分子であることが明らかとなった。PI3K δ 活性の阻害が、臓器移植時にドナー特異的抗体産生を抑制し、抗体媒介拒絶反応の発症を防ぐことが示された。本研究成果は、PI3K δ 阻害剤が医療・獣医療分野において有用である可能性を示しており、PI3K δ 活性を選択的に阻害することによって現在の移植医療の重要課題である抗体媒介拒絶反応およびそれに付随する慢性拒絶の発症を抑制できる可能性を強く示唆するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者丸井崇則氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。