HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	臓器移植における抗ドナー特異的抗体産生に対するPI3Kδ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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7107号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79709
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takanori_Marui_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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
PI3Kδ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（PI3Kδ）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、PI3Kδ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 PI3Kδ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、PI3Kδ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 PI3Kδの役割と、臓器移植における慢性拒絶に PI3Kδ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 PI3Kδ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、PI3Kδ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 PI3Kδ阻害の効果を明らかにするため、PI3Kδ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 PI3Kδの活性化が重要であること、また PI3Kδ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 PI3Kδ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 PI3Kδ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 PI3Kδ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 PI3Kδ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、PI3Kδ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、PI3Kδ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。PI3Kδ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、PI3Kδ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、PI3Kδ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。