

氏 名(本 籍)	余 以 彬 (中 国)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 1141 号
学位授与年月日	平 成 5 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	免疫抑制剤の変異原性に関する研究
主 査	筑波大学教授 医学博士 濱 口 秀 夫
副 査	理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター 副主任研究員 (筑波大学客員教授) 理学博士 相 沢 慎 一
副 査	筑波大学教授 医学博士 稲 田 哲 雄
副 査	筑波大学教授 医学博士 辻 井 博 彦
副 査	筑波大学助教授 医学博士 大 原 潔

論 文 の 要 旨

〈目的〉

臓器移植患者は、移植臓器が存在する限り免疫抑制剤の投与を受ける。最近、免疫抑制力が強く副作用が弱い免疫抑制剤として、FK-506と15-deoxyspergualin (DSG) が開発され、現在臨床試験中である。また、副作用を減らすために、2剤併用療法として、Cyclosporin(CYA)とAzathioprine (AZP) またはMizoribine (MZR) の併用療法がよく用いられている。本研究は、FK-506とDSGの変異原性の有無や程度を明らかにすることを目的として、姉妹染色分体交換 (SCE) 誘発試験による分析を行った。さらにCYAとAZPおよびCYAとMZRの2剤併用療法における異変原性の増強作用の有無を明らかにする目的で、SCE誘発試験による分析を行った。

〈対象と方法〉

健康人3人より得たヘパリン加末梢血リンパ球のそれぞれを、種々の濃度に調整した免疫抑制剤を添加した培養液中で処理して分析した。リンパ球は5-bromodeoxyuridine (BrdU) とPHA-Pを添加した培養液を用いて暗黒の条件下で96時間培養した。染色体標本を作成後SCE染色を行い、それぞれについて50個の細胞の染色体のSCEを分析した。DSGは不安定なため、DSGの代わりにDeoxymethylspergualin (MeDSG) を、また、AZPは体内で活性のある6-mercaptopurine (6-MP) に代謝されるので、AZPの代わりに6-MPを用いた。陽性対照薬剤としてMitomycin C (MMC) を

用いた。有意差検定は、Studentの*t*検定法を用いて行った。

〈結果と考察〉

FK-506の場合は、3人の被験者由来のリンパ球のいずれにおいても、625ng/mlの濃度でSCE頻度が有意 ($p < 0.01$) に増加した。この濃度は臨床で使用する濃度をはるかに超えた濃度である。臨床で使用する濃度ではSCE頻度の増加は観察されなかった。

MeDSGの場合は、3人のうち2人の被験者由来のリンパ球において、625ng/mlの濃度でSCE頻度が有意（一人で $p < 0.01$ ，もう一人で $p < 0.05$ ）に増加した。この濃度も臨床で使用する濃度をはるかに超えた濃度である。残りひとり由来のリンパ球では、この濃度でもSCEの増加は有意でなかった。いずれの被験者由来のリンパ球でも、臨床で使用する濃度ではSCE頻度の増加は観察されなかった。

2剤の組合わせの場合は、CYA0.8 μ g/mlとMZR0.4 μ g/ml、およびCYA0.8 μ g/mlと6-MP0.4 μ g/mlでSCE頻度が有意に増加した。しかし、この場合のSCE数には単剤での同濃度のSCE数と比較して有意差はなかった。

以上の実験結果から、FK-506もDSGもヒト細胞にSCEを誘発し、変異原性をもつが、臨床で使用する濃度では変異原性は極めて低いことが示唆された。また、CYAとMZR、およびCYAと6-MPの2剤併用では、SCE誘発に相乗効果が観察されず、変異原性が増強されることはないことが示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究では、今後、臓器移植の分野で広く使用される可能性のある新しい免疫抑制剤FK-506とDSGについて、鋭敏な変異原性テストであるSCE誘発試験を用いてヒト細胞に対する変異原性を調べ、両薬剤とも変異原性を有するが、臨床で使用する濃度では変異原性が極めて低いことを示唆する結果を得ている。この研究結果は、学術的に評価できるのみならず、両薬剤の臨床応用にとっても重要である。同様に、CYAとMZRなどの2剤併用で変異原性が増強されることはないことを示唆する研究結果を示したことも評価できる。この論文の内容の前半部分は、英文誌Transplantation Proceedingsに印刷中である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。