

氏 名 久保香織
学位の種類 博士（病態機構学）
学位記番号 博 甲第 9307 号
学位授与年月 令和元年9月25日
学位授与の要件 学位規則 第4条第1項該当（昭和28年4月1日文部省令第9号）
審査組織 グローバル教育院
学位論文題目 The Potential Benefit of Cathepsin S Inhibitors as Drugs for
Antibody-Mediated Rejection in Solid Organ Transplantation
（臓器移植における抗体関連型拒絶反応抑制薬としてのカテプシン S
阻害剤の有用性）

| | （職名） | （学位） | （氏名） |
|----|---------------|--------|-------|
| 主査 | 筑波大学教授（協働大学院） | 博士（薬学） | 伊東 洋行 |
| 副査 | 筑波大学教授（協働大学院） | 博士（医学） | 中村 幸夫 |
| 副査 | 筑波大学准教授 | 博士（農学） | 宮前 友策 |
| 副査 | 筑波大学准教授 | 博士（医学） | 許 東洙 |

論文の要旨

臓器移植医療は慢性臓器不全を患う患者を救う希望の医療である。近年の免疫抑制剤の改善により、T細胞関連型拒絶を主とした急性拒絶が効果的に制御され、移植後急性期の成績は押し上げられたが、抗体関連型拒絶（ABMR）を主とした長期予後に関しては依然として課題が残されており、移植医療全体の成績の改善および患者の生活の質の改善のためには、効果的な抗 ABMR 療法が強く求められている。

カテプシン S（Cat S）は抗原提示細胞に発現するシステインプロテアーゼであり、抗原ペプチドの主要組織適合抗原クラス II（MHC class II）分子への結合を、蓋となっているインバリアント鎖を分解することで促進し、CD4 陽性 T 細胞への抗原提示を促す。Cat S の機能阻害による液性免疫の抑制および多くの自己免疫疾患様動物モデルでの有効性が報告されており、実際に自己免疫疾患患者での Cat S 阻害剤の臨床試験が進行中であるが、移植における Cat S の作用は十分に解明されていない。本論文で著者は新規に見出された Cat S 阻害剤 AS2761325 および AS2861995 の 2 剤の薬理学的プロファイリング及びマウス異所性心移植試験での作用検討を通じて、Cat S のアロ抗原認識における役割及び Cat S 阻害剤の ABMR 抑制薬としての可能性を明らかにすることを目的とした。

第 1 章では Cat S 阻害剤 2 剤の薬理学的プロファイル及び *in vitro* 抗原提示・*in vivo* 抗体産生機能に対する作用が検討された。Cat S およびその周辺プロテアーゼを用いた選択性評価において、AS2761325

は Cat S に対し選択的に阻害作用を示した。また構造の異なる AS2861995 は AS2761325 よりも 15 倍強力な Cat S 阻害作用を有することを確認した。さらに特異的なアロ抗原を結合する MHC class II 分子を認識する YAe 抗体を用い、Cat S 阻害剤 2 剤がマウス B 細胞における YAe 認識抗原の提示を濃度依存的に完全に抑制することを確認した。加えてマウス OVA 誘発抗体産生モデルにおいて、Cat S 阻害剤 2 剤が用量依存的に T 細胞依存性抗体産生を抑制することを確認した。移植におけるアロ抗原認識には 2 つの経路が存在する。1 つはレシピエントの T 細胞がドナーの細胞の表面に発現した完全な状態の MHC 分子を認識する直接的アロ抗原認識であり、急性期における細胞性免疫応答に重要とされる。もう 1 つはドナーの MHC 分子がレシピエントの抗原提示細胞に取り込まれ、自身の MHC class II 分子を通じてレシピエントの CD4 陽性 T 細胞に提示される間接的アロ抗原認識であり、アロ抗体産生応答および慢性期に重要とされる。第 1 章で得られた結果からは、Cat S 阻害剤がこの間接的アロ抗原認識経路に作用し、アロ抗体産生を抑制する可能性が示唆された。

第 2 章では実際にマウス異所性心移植モデルを用いて、ABMR を誘引するドナー特異的抗体 (DSA) 産生に対する作用、および T 細胞関連型拒絶が主に関与する移植後初期の生着に対する作用を評価した。単剤評価においては臨床で用いられる免疫抑制剤、タクロリムスおよび MMF が本モデルで生着延長作用を示した用量で DSA 産生を抑制したのに対し、AS2761325 は生着延長作用を示さずに DSA 抑制作用を示し、Cat S 阻害剤が既存療法とは異なるプロファイルを持つことが示された。またタクロリムスとの併用試験においては、AS2761325 は有意な生着延長作用および DSA 産生抑制作用を示し、タクロリムスと併用することで T 細胞関連型拒絶への作用も示された。Cat S 阻害作用のより強力な AS2861995 を用いたタクロリムスとの併用試験においても同様の結果が確認された。また同時に、MMF は単剤評価時に貧血の副作用によりマウスにおける忍容量は 25 - 50 mg/kg と考察されたが、タクロリムス併用試験下で AS2861995 と MMF の忍容量を比較したところ、AS2861995 は MMF と同等の生着延長作用および MMF よりも強力な DSA 抑制作用を有することが示された。

以上の結果から、本論文において Cat S 阻害剤は間接的アロ抗原認識に特異的に作用することで、既存薬より効果的に DSA 産生を抑制することが示された。すべての免疫抑制剤は易感染リスクなどの副作用のために投与量は制限されており、現状 ABMR 抑制が不十分となっている。Cat S 阻害剤のこの特異的な作用は、易感染リスクを抑えながら ABMR 予防を可能とする。また、Cat S 阻害剤とカルシニューリン阻害剤のプロファイルの違いから、両剤の併用は細胞性及び液性免疫応答の両方を制御して既存薬のアンメットニーズを解決することができる、新規機序による優れた免疫抑制維持療法になりうることを示唆された。

審査の要旨

【批評】

本論文では新規 Cat S 阻害剤 AS2761325 および AS2861995 の薬理学的評価を通じて、Cat S の移植免疫応答における役割が検討された。Cat S 阻害剤 2 剤を用いた *in vitro*, *in vivo* 解析を通じて、Cat S が抗原提示細胞におけるアロ抗原の提示および T 細胞依存性抗体産生応答において主要な役割を果たすこと、また、Cat S 阻害剤が既存薬と比べて移植における DSA 産生をより効果的に抑制し、ABMR 予防を可能とすることが示された。本論文の知見は、Cat S の移植免疫応答における新たな役割と共に、Cat S 阻害剤の新規 ABMR 抑制薬としての可能性を示すものである。

【最終試験の結果】

令和元年6月18日、専門委員会において、専門委員会委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、専門委員会委員全員によって、合格と判定された。

【結論】

上記の学位論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（病態機構学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。