

論 文 要 旨

抗悪性腫瘍剤 PSK および慢性腎不全用剤 AST-120 の作用機序に関する研究

青木 梨江子

生活習慣病とは、食習慣、運動習慣、喫煙等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患の総称をいう。これには日本人の三大死因であるがん、脳血管疾患、心疾患だけでなく、それらの発症の危険因子となる動脈硬化症、糖尿病、高血圧症、腎疾患なども含まれる。近年、食生活の欧米化などに伴い、生活習慣病の患者数は増加し、死亡者数の約 6 割を占めており、予防や治療方法が求められている。

本論文では、生活習慣病の中でもがんおよび糖尿病性腎症に着目し、既存の治療薬である抗悪性腫瘍剤 PSK および慢性腎不全用剤 AST-120 の新しい効果およびその作用機序について報告する。

1. PSK の制御性 T 細胞 (regulatory T cell ; Treg) に対する効果

体内に生じた異常な細胞は免疫系の働きにより排除されるが、がんは免疫の監視を逃れ、増殖することが知られている。がんは様々な方法で免疫系からの攻撃を回避しているが、その回避方法の一つとして、Treg の誘導が挙げられる。Treg は細胞障害性 T 細胞などの他の免疫細胞の機能を抑制することが知られており、がんが Treg を誘導することで免疫系からの攻撃を回避すると考えられている。実際に、がん患者の腫瘍組織や末梢血中における Treg の増加や Treg の割合と予後悪化との相関が報告されており、がん制御における Treg への注目が高まっている。

PSK は、蛋白多糖体からなる医薬品で、その効能効果は胃癌および結腸・直腸癌（治癒切除例）における化学療法との併用による生存期間の延長、ならびに小細胞肺癌に対する化学療法等との併用による生存期間の延長である。PSK の作用機序として、NK 細胞活性の増強やサイトカイン産生の誘導を介して免疫系を活性化し抗腫瘍効果を示すことが報告されている。また免疫系を抑制する物質として知られる TGF β と結合し、その作用を抑制することにより免疫賦活作用を示すことも明らかにされている。Treg は TGF β の存在下で誘導されることが知られており、TGF β を抑制する PSK が Treg の誘導を抑制する可能性が考えられる。

そこで本論文では、PSK が Treg の誘導を抑制し、抗腫瘍効果を示すかどうかについて *in vitro* および *in vivo* において検討した。

in vitro においてマウス脾臓細胞より Treg の前駆細胞として CD4+CD25⁻細胞を分離し、TGF β 存在下で培養することで Treg の誘導を行った。その培養系に PSK を添加し Treg の誘導に対する抑制効果について検討した。その結果、PSK 添加培養により Treg の誘導が抑制された。

in vivo において、腫瘍細胞 MethA 移植マウスモデルにおいて PSK 投与による Treg への影響を検討した。まず、MethA の増殖が Treg に関与しているか検討するために、生体内より Treg を除

去する抗体、抗 CD25 抗体を投与し MethA の腫瘍増殖を検討した。その結果、Treg を除去すると MethA の増殖は抑制された。これにより MethA は Treg の存在下で増殖し、他の免疫細胞からの排除を逃れている可能性が示唆された。この MethA 皮下移植モデルを用い、PSK 投与による抗腫瘍効果および Treg への影響を検討した。その結果、PSK を投与することで、腫瘍増殖および脾臓中の Treg の割合は抑制され、CD8+細胞/Treg の比は改善された。以上のことより PSK は TGF β を介し Treg の誘導を抑制し Treg に対する CD8+細胞の比を高めることにより、腫瘍の増殖を抑制している可能性が示唆され、新しい作用機序の可能性が明らかとなった。

2. 糖尿病性腎症モデルラットにおける AST-120 の効果

近年、慢性腎不全患者数は増加の一途をたどり、毎年 3 万人以上が新たに透析導入されている。生活習慣の欧米化に伴い 2 型糖尿病が増加していることもあり、1998 年より糖尿病性腎症が透析導入の原疾患の第 1 位となり、現在その割合は約 40%を占める。よって医療経済的にも大きな問題であり、新たな治療法の開発が求められている。

AST-120 は慢性腎不全用剤で、高純度の多孔質炭素からなる球形微粒状の経口吸着薬である。その作用機序は、主に腸内細菌により産生される尿毒症毒素、またはその前駆体を消化管内で吸着し便とともに排泄することで、尿毒症毒素の血中濃度を低下させ、腎不全の進行を遅らせ透析導入遅延効果を発揮すると考えられている。しかし、早期の糖尿病性腎症に対する AST-120 の効果についてあまり知見がない。そこで本研究では、糖尿病性腎症モデル動物を用いて AST-120 の効果およびその作用機序について検討した。

本検討では、早期糖尿病性腎症モデル動物として SHR/NDmcr-cp ラットを用いた。AST-120 を 8% (w/w) で粉餌と混合し 7 週齢時より 12 週間投与した。その結果、AST-120 投与により尿中タンパクおよびアルブミン排泄量が有意に抑制された。次に尿中タンパクおよびアルブミン排泄量の増加の原因の一つとして糸球体の構成細胞の一つであるポドサイトの障害について検討した。ポドサイトが障害を受けると、構成タンパクの一つであるポドカリキシンが尿中へ排出され、またポドサイトの足突起の融合や脱落が生じると報告されている。よって、ポドサイトの障害を評価するために、尿中ポドカリキシン排泄量および解剖時の腎臓を用いて電子顕微鏡観察下で足突起幅の測定を行った。その結果、尿中ポドカリキシン排泄量および足突起幅は、AST-120 投与により有意に抑制され、ポドサイト障害の軽減が確認された。この足突起幅と尿中タンパク排泄量および尿中アルブミン排泄量の相関を検討したところ、相関係数 r はそれぞれ 0.950、0.953 であり有意な相関が見られた。以上のことより、AST-120 はポドサイトの障害を軽減し、尿中タンパクおよびアルブミン排泄を抑制する可能性が考えられた。

以上の結果より、新たな治療法が求められている、がんや糖尿病性腎症において動物モデルを用い、現在臨床的に使用されている医薬品の新たな作用機序について明らかにした。