



夢はバラ色

免疫抑制剤 F K 506

向 阪 正 信*

臓器移植における免疫抑制剤の使用は1960年代のアザチオプリンに始まる。その後ステロイド剤やサイクロホスファミドが加わり、副作用の軽減、免疫抑制効果の増強を期待して併用療法が工夫されてきた。しかし1970年代に入って臓器移植における革命的新薬といわれるサイクロスポリンが登場した。サイクロスポリンは真菌によって産生される抗カビ物質として発見され、その後ケンブリッジ大学のCalne教授により、臓器移植の臨床に使用され、腎臓のみならず、心臓、肝臓などの移植成績を著しく向上させ、医療における臓器移植の位置を確固たるものにした。そして最近になって、我が国でサイクロスポリンよりも、より強力な免疫抑制剤FK506が発見され臨床実験が行われている。

1. FK506の発見

藤沢薬品の探索研究所（茨城県つくば市）において、1982年より、選択性の優れた特異性の高い免疫抑制剤の開発を目指して、微生物産物を用いたスクリーニングが開始された。

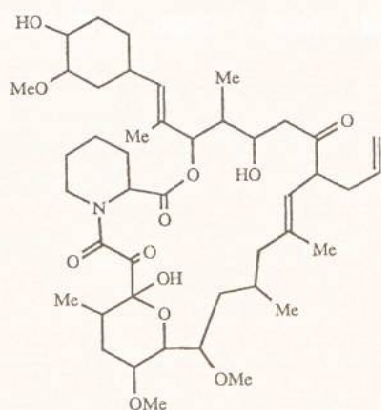
一般に、微生物の種類は採集される土壤に依存し、産生される二次代謝産物の多様性は微生物の種類に依存する。通常、微生物を液体培養すると培養液中に1～10 µg/ml程度の種々の二次代謝産物が生産される。その量は微量であるゆえ、目的とする薬理活性物質を検出する手段は十分に感度の良いものでなければならない。

一方、免疫学における最近の進歩は目覚ましく、T細胞、B細胞をはじめとする免疫担当細胞の果たす役割、相互作用や調節機構などが解

明されつつある。そして組織培養をはじめとして免疫反応をin vitroで取り扱う技術の進歩も目覚ましい。これらの最新の知識、技術に基づいて免疫現象を修飾する薬剤を開発することが可能となっている。臓器移植時の拒絶反応にはT細胞の活性化が主役を果たしている。即ち、抗原刺激を受けたヘルパーT細胞からInterleukin-2 (IL-2) が産生され、このIL-2がヘルパーT細胞やキラーT細胞上のIL-2レセプター (IL-2 R) の発現を誘導し、移植臓器の拒絶につながる一連の移植免疫反応が進行する。この一連の免疫反応をin vitroで見る方法として混合リンパ球反応 (MLR) と云う免疫反応がある。MLRはT細胞の活性化、分裂、増殖する過程をin vitroで観察出来る系である。サイクロスポリンはこのMLRを強く抑制し、その主たる作用機序として感作T細胞からのIL-2の産生及びIL-2 Rの発現を抑制する。MLRは実際にはヒト末梢血より得たリンパ球を反応細胞、他のヒト末梢血リンパ球をマイトマイシン処理して殺した細胞を刺激細胞とし、両者を等量混合して4日間培養する。培養終了の4時間前に³H-チミジンを添加し、反応細胞に取り込まれた放射能を測定し、IL-2に依存して増殖するT細胞の増殖を定量するわけである。

我々は微生物の培養液をこの系に加え、MLRを阻害する物質のスクリーニングを行った。その結果つくば市の土壤から分離した放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* No. 9993 株の培養液中に混合リンパ球反応を抑制する物質の存在を認めた。この菌株を2トントークを用いて30℃で4日間培養し、その培養液から種々の精製手段を用いて目的物質を単離し、FK506と命名した無色プリズム状結晶13.6 gを得た。その化学構造は図に示す通りであり、アミノ酸を

*向阪正信 (Masanobu KOHSAKA), 藤沢薬品工業(株), 開発研究所, 所長, 農学博士, 農芸化学 (微生物)



FK-506

含む新規な23員環マクロライドラクトンである。それは11ヶのアミノ酸からなるサイクリックペプチドであるサイクロスポリンとは全く異なるものであった。尚、最近米国メルク社の研究者らによってFK506の全合成がなされた。

2. FK506の免疫抑制作用

FK506が我々の目指した、選択性の優れた特異性の高い免疫抑制剤であるか否かを、FK506の*in vitro*, *in vivo*での免疫抑制作用を種々の系を用いて検討した。まず、FK506の*in vitro*での免疫系に対する作用をヒトの細胞を用いて解析した。FK506はMLR, IL-2の産生, IL-2Rの発現を強く抑制し、サイクロスポリンの有効量のおおよそ1/100の量で作用を発揮した。FACSを用いてMLRの解析を行うと、FK506はTリンパ球活性化の引金を選択的にブロックすることも明らかになった。これらの結果はFK506の主たる作用機序がサイクロスポリンと同じく感作T細胞からのIL-2産生抑制及び感作T細胞上のIL-2R発現抑制によってT細胞の活性化を抑制することを示唆している。このことは既に臨床に広く使用されているサイクロスポリンと同様に、骨髓抑制の少ない、切れ味の鋭い免疫抑制物質であることも示唆するものである。そこで我々はいくつかの動物移植モデルでの本物質の効果を検討した。その一つとして、F344ラットの皮膚を組織適合抗原の異なるWKAラットに移植した際の、拒絶反応に対するFK506の効果を調べた。平均6.4日で拒絶される皮膚移植片はFK506を移植直後から14日間筋肉内に投与することにより、3.2

mg/kgの投与量で42.9日間生着を続けた。この投与スケジュールで、サイクロスポリンで40日間の生着延長を得るには、100mg/kgの大量投与が必要であり、*in vivo*実験においてもFK506の活性の強さが証明された。千葉大(医)落合らにより、ラット心移植とイヌの腎移植が行われ、皮膚移植同様、著効が得られ、臨床での応用に期待をいだかせた。すでに臓器移植のメッカであるピッツバーグ大学のStarzl教授らにより主として肝移植患者を対象に臨床試験が実施され、良好な成績を得ていることが報告されている。また我が国においても近く腎移植患者に対して臨床実験が実施される予定である。作用機序から当然考えられるように、このような免疫抑制剤は、生体の免疫反応の行き過ぎを是正し、生体にとって不利に働く反応を抑制することによってアレルギー、リウマチなどの自己免疫疾患の治療にも期待されている。最近、サイクロスポリンが結合する細胞質成分—シクロフィリナーがペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ(PPIase)という酵素と同一であること、サイクロスポリンがこの酵素を強く阻害することが報告された。FK506にも同様な結合蛋白質が見出されているが、シクロフィリンとは異なる構造を有することが確認されている。PPIaseがT細胞の活性化にどのような役割を演じているのかはいまだ不明である。

サイクロスポリンは抗真菌物質として発見され、その後免疫抑制作用を持つことが発見された。我々は選択性の優れた特異性の高い免疫抑制剤を求めてスクリーニングを行い、目指す物質を発見することが出来た。醗酵スクリーニングは単なるserendipityを期待して行うものではない。MLRと云う非常に理にかなったアッセイ方法を用いたことが成功につながっている。

学問の進歩とともに新しいクスリに対する概念が生まれ、新しいスクリーニング方法が開発される。その方法を微生物スクリーニングに応用することにより、プロトタイプのないクスリの領域にユニークな化合物をもたらすことが我々の願いである。

万葉集にも詠まれた筑波山の麓に、古来より

眠り続けてきた一放線菌がその眠りより目覚め、臓器移植と云う最も現代的な医療の場に優れたクスリを提供したわけである。そこに

は科学者と自然との強い連繋があるのである。

