

新しい免疫抑制薬

—mTOR 阻害薬とサイモグロブリン®—

The new immunosuppressive drugs for renal transplantation : inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) and anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin®)

中川由紀 池田正博 田崎正行 齋藤和英
高橋公太

Yuki NAKAGAWA, Masahiro IKEDA, Masayuki TASAKI, Kazuhide SAITO, and Kota TAKAHASHI

はじめに

免疫抑制薬の開発，医学の進歩とともに腎移植の成績は飛躍的に向上している。さらに拒絶反応の発症機序の解明に伴い，血液型不適合腎移植の成績も血液型適合腎移植と遜色ない成績となってきた。腎移植における導入期の多剤併用による免疫抑制療法が確立されたことにより，急性期の拒絶反応はコントロールできるようになってきたが，一方で，慢性期の拒絶反応や抗 HLA 抗体をはじめとする抗ドナー抗体による抗体関連型拒絶反応，さらには免疫抑制薬による腎毒性や BKV (human polyoma BK virus) 腎症をはじめとするウイルス性腎障害が長期の予後に大きく影響している。また，移植腎機能だけではなく，患者生命予後に影響を及ぼす悪性腫瘍の発症が大きな課題となっている。このような課題を解決すべく新たな免疫抑制薬の開発が進んでいる。その一つに，抗悪性腫瘍効果を持ち，カルシニューリン阻害薬 (CNI) とは異なる作用機序で免疫抑制効果の高い mTOR 阻害薬 (エベロリムス，シロリムス) と，強い免疫抑制効果を持つ抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンであるサイモグロブリン®がある。図 1 に主な T 細胞における免疫抑制薬の作用機序を示す^{1~7)}。既存の免疫抑制薬 (CNI, 抗 CD25 抗体, 代謝拮抗薬, ステロイド) とは異なった作用から，この 2 つの免疫抑制薬についてはさまざまな期待が生まれている。本稿ではこの 2 つの免疫抑制薬について紹介するとともに，これらの薬剤を取り入れた腎移植における免疫抑制療法の試みを紹介する。

mTOR 阻害薬

シロリムス (SRL) は，1975 年にイースター島のラパマイで採取された放線菌が産生するマクロライド系抗生物質で，ラパマイシンと命名された。はじめは抗真菌薬として研究されたが，タクロリムス (FK506) と構造が似ていることから免疫抑制薬として研究がなされた。その作用機序は，FKBP-12 と複合体を形成し，細胞の成長・増殖，生存および血管新生などにかかわる細胞内情報伝達分子である哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin : mTOR) に結合し，細胞増殖シグナルを阻害する^{7~9)}。主に G1 期から S 期の間で細胞周期を停止させることで，免疫抑制作用や腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。さらに，血管新生を阻害することによっても腫瘍の増殖を抑制する (図 1, 2)。わが国では，SRL の 40 位が 2-hydroxyethyl 基に置き換えられたエベロリムス (RAD) (商品名サーティカン®) が合成され，2007 年 1 月 26 日に「心移植における拒絶反応の抑制」の適応症が承認され，同年 3 月 16 日に発売された。2011 年 12 月 22 日に腎移植に対しても適応拡大され承認された。また，RAD は，抗悪性腫瘍薬として，2010 年 1 月に「アフィニトール®錠」の販売名で，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」および「隣神経内分泌腫瘍」(2011 年 12 月 22 日承認) を適応症として国内で承認されている^{7~9)}。

図 3 に SRL と RAD の構造式を示す。表 1 に示すように，RAD と SRL は半減期や loading dose が異なるため，投与インターバルも異なってくる。in vitro では，SRL のほうが RAD より FKBP-12 結合率，細胞増殖抑制効果，MLR

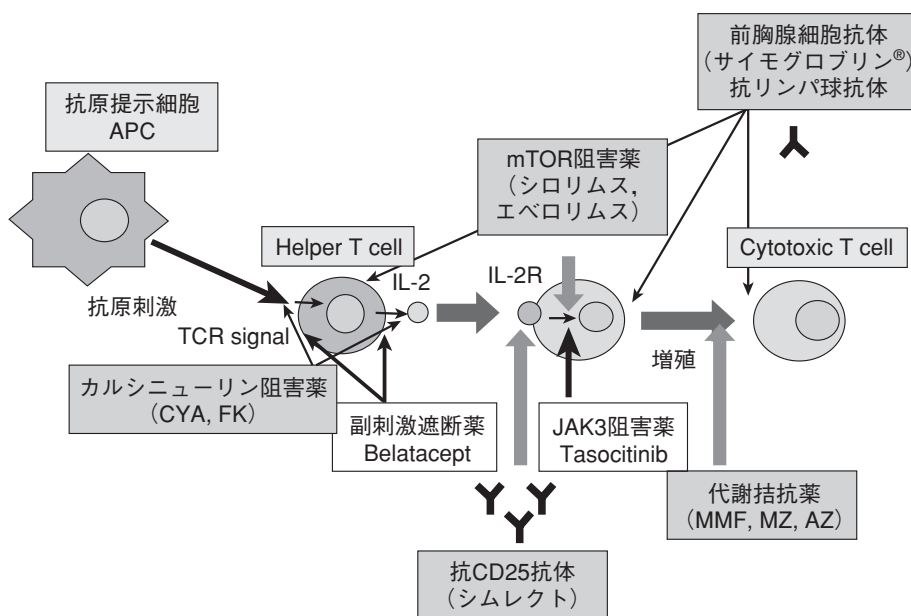


図 1 免疫抑制薬の作用機序

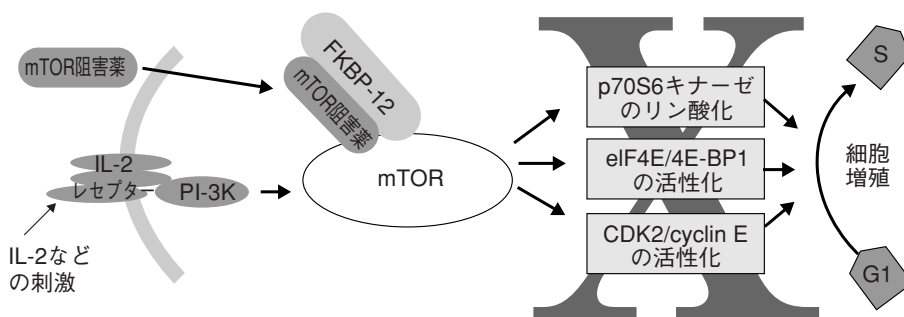


図 2 mTOR 阻害薬の作用機序(サーティカン製品情報概要より引用, 改変)

抑制効果, T 細胞活性抑制効果が高いが, 代謝・吸収が異なるため, 拒絶反応抑制効果は差がないと報告されている。さらに RAD は SRL と異なり, シクロスポリンと併用することにより Cmax, AUC が 5 倍となるという報告もある^{7,8)}。そのため臨床で投与する際は, 血中濃度をモニタリングしながら投与量を決める必要がある。

RAD は, 新規腎移植症例を対象とした国内の第Ⅲ相臨床試験(A1202)において, 減量したシクロスポリン(CYA トラフ 100~200 ng/mL)と RAD を併用した群と, 標準量のシクロスポリン(CYA トラフ 200~300 ng/mL)と核酸代謝拮抗薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)を使用した群との比較で, 同等の拒絶反応の抑制効果を示し, 腎機能値も良好に維持することができた。さらに, サイトメガロウイルス(CMV)感染症をはじめとしたウイルス感染

に関しては, MMF 群に比べ有意に抑制効果があることが確認された¹⁰⁾。

そのほか国内外でさまざまな免疫抑制療法の試みがなされている。導入期での免疫抑制療法では, RAD を併用することでステロイドを早期に離脱し, CNI の減量を可能とするプロトコルや, 維持期では RAD を併用することにより CNI を離脱するプロトコルなど, 免疫抑制薬の副作用の軽減, 長期での移植腎機能の予後改善の試みがなされている^{7~9,11)}。

Dantal によると, 新規腎移植症例では早期から RAD を併用し, CNI を 60%減量することにより同等の免疫抑制効果が得られ, さらに CNI 腎毒性を軽減できる。ただし CNI をプログラフにする際は, 同等のトラフを得るには, 前述したようにシクロスポリンに比べ高用量の RAD が必要と

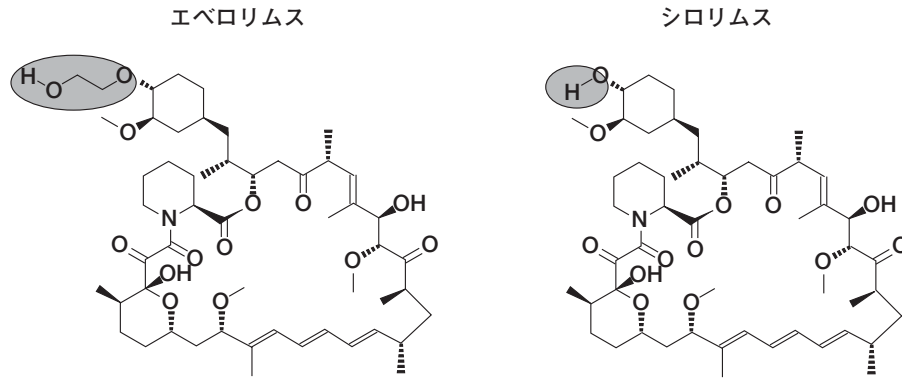


図 3 エベロリムスとシロリムスの分子構造

表 1 薬理学的特徴

	エベロリムス	シロリムス
Half-life (hours)	28	62
Loading dose (mg)	1.5~3.0	6.0
Time to steady-state (days)	4	5~7
Plasma protein binding (%)	74	92
Dosing interval	Twice daily	Once daily
Target trough levels (ng/mL)	3~8	4~12
Concomitant dosing with CsA	Yes	4 hours post-CsA dose
Tablet options (mg)	0.25, 0.5, 0.75, 1	1, 2

CsA : cyclosporin

(サーティカン製品情報概要より引用, 改変)

なる¹¹⁾。また、創傷治癒遅延の問題から、施設によっては移植直後に RAD を導入せず、創傷治癒してから導入しているところもある。しかし、腎移植における創傷治癒遅延に関しては、RAD を直後から開始しても 1 カ月後から開始しても創傷治癒に差はないことがわかっている⁹⁾。リンパ嚢胞の合併については、合併の要因となるという説と関係ないという説などさまざまな結果が出ている。また、維持期での CNI を RAD に変更するプロトコールにおいて、蛋白尿が 550 mg/日以上では有意に悪化し、生着率も低下するという報告がなされている^{7~11,13)}。われわれの施設でも、IgA 腎症再発症例に対して RAD を投与したところ、蛋白尿を 600 mg/日以上認めている症例では、蛋白尿が増悪し腎機能が低下した症例を経験している²⁾。維持期での RAD を投与する場合、十分な検討が必要である^{7,10,14)}。

その他、BKV に対する効果や多発性嚢胞腎における嚢胞増殖阻害、抗悪性腫瘍効果などさまざまな作用が報告され、長期予後への効果が期待される¹⁴⁾。

mTOR 阻害薬は、前述したように T 細胞増殖に作用することで免疫抑制作用を促すが、最近の研究では、*in vitro* モデルで B 細胞増殖に対しても抑制効果がある可能性が提

示されている^{10,11~13)}。mTOR の B 細胞における作用についてはまだまだ不明なことが多く、今後、更なる研究がなされその効果が期待される。

サイモグロブリン®

近年、免疫抑制薬の開発に伴い、腎移植後の急性拒絶反応は 10~15% まで減少しており、そのうちステロイド治療抵抗性の急性拒絶反応は 4% 認める。muromonab-CD3 (OKT-3) は、CD3 に対するモノクローナル抗体で、ステロイド治療抵抗性急性拒絶反応の治療薬の一つであったが、2011 年に販売中止となり、わが国ではこのようなステロイド治療抵抗性急性拒絶反応の治療薬は限られていることから、新たな治療薬が望まれていた。海外においては、腎移植後の急性拒絶反応の治療薬として、すでにサイモグロブリン® (rabbit anti-thymocyte globulin : rATG) が承認され、治療の有効性は、OKT-3 と同等であり、さらに安全性が高いという結果が出ている^{15~17)}、rATG は、ヒト胸腺細胞を抗原とし、ウサギに免疫して得られたポリクローナル免疫グロブリンで、わが国では 2008 年 9 月 12 日薬価収載され、

表 2 ATG 製剤の細胞表面抗原に対する親和性

	T 細胞									NK 細胞	白血球	造血 幹細胞	B 細胞		単球・ B 細胞
	CD2	CD3	TCR $\alpha\beta$	CD5	CD7	CD28	CD4	CD8	CD25	CD56	CD11	CD34	CD20	CD19	HLADR
リンフォグロブリン®	++	++	+	++	++	+	++	++	±	-	+	-	±	±	±
サイモグロブリン®	+	+	+	++	++	-	+	++	+	-	+	-	+	±	±
ATG-Fresenius	++	+	-	++	++	+	-	+	±	-	+	-	±	-	±

- : 0~25 %阻害, ± : 26~40 %阻害, + : 41~70 %阻害, ++ : 71~100 %阻害

(文献 24 から引用)

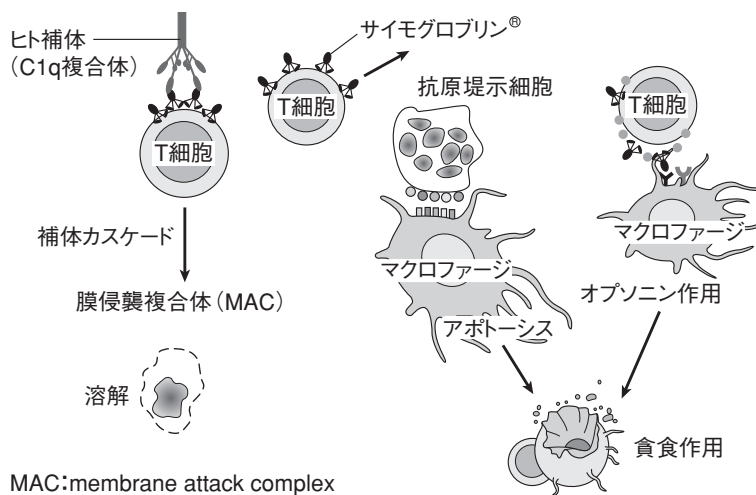


図 4 サイモグロブリン®による T 細胞傷害の作用

(文献 25 より引用)

「(1)中等症以上の再生不良性貧血, (2)造血幹細胞移植の前治療, (3)造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(急性 GVHD)」を適応とし発売された。さらにステロイド治療抵抗性急性拒絶反応に対する治療薬として、「腎移植後の急性拒絶反応の治療」が 2011 年 4 月 22 日付で新たに承認された。このほか、免疫グロブリンとしては、抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン(商品名ゼットブリン®), 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(商品名リンフォグロブリン®)があるが、わが国では腎移植後の急性拒絶反応に対する治療での適応は通っていない。わが国では腎移植後の急性拒絶反応に対して承認されているのは rATG のみであり、さらに従来の免疫グロブリン製剤と異なり、「造血幹細胞移植の前治療」および「急性 GVHD」に適応を有している。

rATG は、T 細胞表面抗原(CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, TCR $\alpha\beta$), 白血球表面抗原(CD11a)に高い親和性を示すポリクローナル抗体で、これらの抗原に結合し、主に T 細胞の傷害作用を引き起こす。NK 細胞(CD56)には親和性は弱いが、B 細胞(CD20)に対しては、他の ATG 製

剤と比べ親和性を認める(表 2)。rATG による T 細胞除去については、*in vitro* では複数の作用機序が考えられ、図 4 に末梢 T 細胞傷害の作用機序を示す。*in vivo* における T 細胞除去の機序は明確ではないが、どの作用機序が優勢に働くかは、投与後の経過時間、血中濃度、T 細胞の分化や活性化の状態などにかかわってくる。rATG の 7%がヒト T 細胞に特異的に結合する活性 rATG であり、93%はヒト T 細胞にエピトープ結合しない非特異的免疫グロブリンである。そのため薬物動態測定では、1.5 mg/kg/日を 7~14 日間投与した場合、総 rATG の血中濃度は、投与開始時 10~14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与終了時には 60~170 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるが、活性 rATG の血中濃度は、用量反応性を認めずピーク濃度は 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。さらに、活性 rATG はリンパ球と結合することにより早く消失するため、時間をかけて(6~12 時間)投与することがより効果的である^{15,18~26}。

わが国では、腎移植後 3 カ月以内のステロイド治療抵抗性急性拒絶反応(Banff I-II b)に対して、rATG 投与後 2~5 日目にクレアチニンが低下し始め、10 日目に拒絶反応前の値まで低下した報告がある。海外においても、OKT-3 と

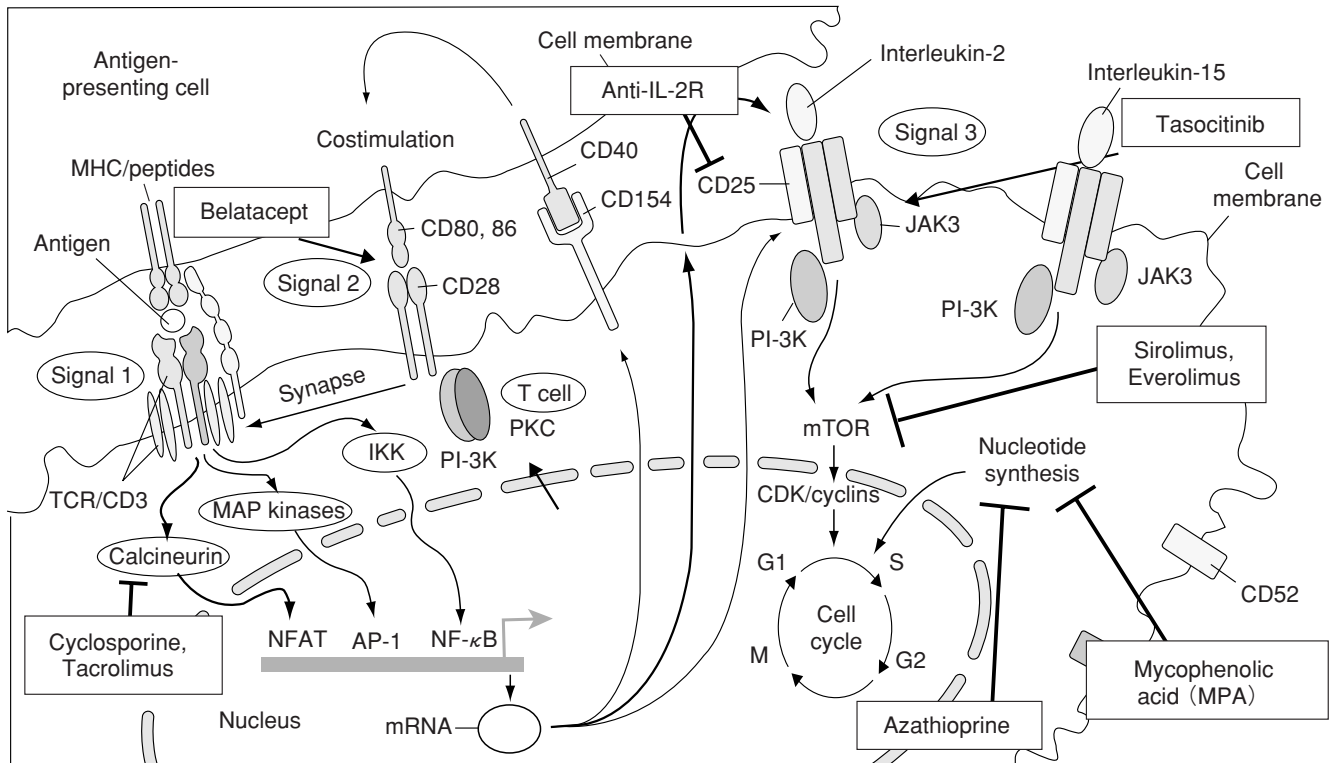


図5 T細胞活性化の3-signal modelの模式図と免疫抑制作用 (文献26から引用, 改変)

rATGを比較検討したさまざまな報告がなされている。Kainzらは、腎移植後の急性拒絶反応が確認された症例に対して、OKT-3またはrATGで治療した場合の移植腎の予後について検討した。OKT-3群では50%の症例で6.3年移植腎の機能が保たれ、rATG群では同時点で74%の症例で移植腎が生着していた($p=0.06$)。また、生着期間の中央値はOKT-3群では4.6年、rATG群では9.5年($p=0.04$)であった。rATGはOKT-3に比べより移植腎の長期生着を示すと述べている^{21,22,24}。

また、rATGを腎移植の導入期の免疫抑制療法として投与することにより、CNIを減量する試みが海外ではなされている。Matthiasらによると、rATGを併用することによりCNI腎障害の減少が可能となり、移植腎の生着率に変わりはなく、rATGによる有害事象も自然寛解できる程度であったとの報告がある。ステロイド治療抵抗性の拒絶反応に対する治療薬としてだけでなく、CNI腎障害の予防にもrATGの適応は今後広がる可能性がある^{15,27}。

腎移植における新たな免疫抑制薬の動向

腎移植は、末期腎不全の生存率や全般的なQOLを改善する有効で望ましい治療の選択肢として位置づけられてい

る。その実施例数は毎年増加し、2012年には1,500例を超える腎移植が実施された。さらに透析導入年齢の高齢化、長期透析患者の増加などから、腎移植の適応もさまざまな問題を抱えた症例が増加している。腎移植の治療成績(移植腎の生着率)は、移植時に発現する拒絶反応の抑制が最も重要とされ、強力な免疫抑制薬の開発とともに向上してきた。一方で、免疫抑制療法に伴う副作用は依然として課題であり、副作用により免疫抑制薬を減量または休薬するケースもあることから、新たな免疫抑制薬の開発が切望されていた。近年、分子生物学の発展に伴い、免疫担当細胞のシグナルの伝達機構が解明されてきている。図5に解明された抗原提示細胞(antigen-presenting cell: APC)からT細胞への情報伝達経路、活性化経路としての3-signal modelを示す。同種移植における拒絶反応は、いくつかの経路が複雑に絡み合って起こっており、それらの経路が明確にされてきたことにより、より選択的に抑制する免疫抑制薬が開発されてきている。さらにその作用を周知することで、より効果的に組み合わせる免疫抑制療法がさまざまな検討されつつある。わが国では前述したmTOR阻害薬やrATGが承認・販売され、それらを併用することで、CNI腎障害の軽減やウイルス性腎症の減少につながってきている^{2~7,27,28}。その他、腎移植には承認されていないが、最近報告された新規

免疫抑制薬がいくつかある。特に注目されているのが、APC 上の CD80/86 と T 細胞側の CD28 とのシグナルである signal-2 を阻害することで T 細胞の活性化を阻害するベラタセプトである。海外ではベラタセプト併用により CNI を中止し良好な成績を得ている報告がある。また、プロテオソーム阻害薬であるボルテゾミブは、抗体産生細胞である形質細胞をターゲットとし抗体産生能を抑制するため、抗体関連型拒絶反応における治療薬として注目されている。本邦でも、抗体関連型拒絶反応に対して治療効果のあった症例が報告されている。タゾシチニブは、signal-3 の伝達を担う分子の一つである JAK3 を阻害し、T 細胞の活性化を阻害する。海外では、CNI 減量・中止するプロトコルの報告がなされている。エクリズマブは、補体阻害薬であり、終末補体蛋白 C5 に対するヒト化モノクローナル抗体である。発作性夜間へモグロビン尿症の治療薬として開発されたが、抗体関連型拒絶反応に対して効果があるとの報告がある。以上のようにさまざまな経路から新たな免疫抑制薬として期待されている薬剤があり、今後も更なる試みがなされていく可能性がある^{28~30)}。

おわりに

腎移植における長期予後の更なる改善の鍵となる mTOR 阻害薬(エベロリムス, ラパマイシン)とサイモグロブリン®について概説した。拒絶反応のエフェクターである T 細胞の活性化について、そのシグナル伝達にかかわる細胞表面抗原の蛋白, 細胞内での分子レベルでの解析が進み、それぞれをターゲットとしたさまざまな免疫抑制薬の開発が進んでいる。そして、これらの新規免疫抑制薬を組み合わせることで、CNI の減量・中止、さらには抗ウイルス作用, 抗腫瘍作用が期待できる。今後、副作用に注意をし、長期的な成績を検討することで適正な免疫抑制療法を確立していくことが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Gurkan S, Luan Y, Dhillon N, et al. Murphy immune reconstitution following rabbit antithymocyte globulin. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 1600-6143.
- Page EK, Dar WA, Knechtle SJ. Biologics in organ transplantation. *Transplant Int* : 2012 ; 25 : 707-719.
- Pearl JP, Parris J, Hale DA, et al. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 465-474.
- Valujskikh A. Memory T cells in allograft rejection. *Adv Exp Med Biol* 2007 ; 601 : 247-256.
- Al-Lamki RS, Bradley JR, Pober JS. Endothelial cells in allograft rejection. *Transplantation* 2008 ; 86 : 1340-1348.
- Bestard O, Cruzado JM, Rama I, et al. Presence of FoxP3+ regulatory T Cells predicts outcome of subclinical rejection of renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2020-2026.
- Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1384-1392.
- Pengel LH, Liu LQ, Morris PJ. Do wound complications or lymphoceles occur more often in solid organ transplant recipients on mTOR inhibitors? A systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int* 2011 ; 24 : 1216-1230.
- Cortazar F, Molnar MZ, Isakova T, Czira ME, Kovcsdy CP, Roth D, Mucsi I, Wolf M. Clinical outcomes in kidney transplant recipients receiving long-term therapy with inhibitors of the mammalian target of rapamycin. *Am J Transplant* 2011 ; 12 : 379-387.
- 内田和治. 免疫抑制療法における TDM の実際. 今日の移植 2012 ; 25 : 526-530.
- Dantal J. Everolimus : preventing organ rejection in adult kidney transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2012 ; 13 (5) : 767-778.
- 田中友加, 横断秀樹. m-TOR 阻害薬の T 細胞・B 細胞サブクラス別感受性解析. 今日の移植 2012 ; 25 : 504-509.
- 岩崎研太. シグナル伝達から示唆される m-TOR 阻害薬の可能性. 今日の移植 2012 ; 25 : 510-515.
- Laplant M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012 ; 149(2) : 274-293.
- Büchler M, de Ligny BH, Madec C, Lebranchu Y, The French Thymoglobuline Pharmacovigilance Study Group. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation : a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clin Transplant* 2003 ; 17 : 539-545.
- Winstead CJ, Fraser JM, Khoruts A. Regulatory CD4+ CD25+Foxp3+ T cells selectively inhibit the spontaneous form of lymphopenia-induced proliferation of naive T cells. *J Immunol* 2008 ; 180 : 7305-7317.
- Hale DA. Biological effects of induction immunosuppression. *Curr Opin Immunol* 2004 ; 16 : 565-570.
- Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009 ; 30 : 899-911.
- Lopez M, Clarkson MR, Albin M, et al. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin : Induction of CD4+ CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2844-2853.

20. Sewgobind VD, Kho MM, Van Der Laan LJ, et al. The effect of rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy on regulatory T cells in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1635-1644.
21. Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy : 10-year results. *Transplantation* 2008 ; 86 : 947-952.
22. Gaber AO, Monaco AP, Russell JA, Lebranchu Y, Mohty M. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin) : 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology. *Drugs* 2010 ; 70 : 691.
23. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin : T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 2007 ; 21 : 1387.
24. Kainz A, Korbély R, Soleiman A, et al. Antithymocyte globulin use for treatment of biopsy confirmed acute rejection is associated with prolonged renal allograft survival. *Transpl Int* 2010 ; 23(1) : 64-70.
25. Beiras-Fernandez A, Thein E, Hammer C. Induction of immunosuppression with polyclonal antithymocyte globulins : an overview. *Exp Clin Transplant* 2003 ; 1 : 79.
26. Baan CC, Gaston RS. Report of a Joint ESOT and AST meeting : highlights in biologic agents and transplantation. *Am J Transplant* 2011 ; 11 ; 1600-6143.
27. Preville X, Flacher M, LeMauff B, et al. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a non-human primate model. *Transplant* 2001 ; 71(3) : 460-468.
28. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2715-2729.
29. Busque S, Leventhal J, Brennan DC, et al. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550 : A pilot study in *de novo* kidney allograft recipients. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 1936-1945.
30. Sewgobind VD, Quaedackers ME, van der Laan LJ, et al. The Jak inhibitor CP-690,550 preserves the function of CD4CD25FoxP3 regulatory T cells and inhibits effector T cells. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 1785-1795.