

# 异种胰岛移植的化学免疫抑制治疗

张建国, 沈滨, 刘晓君

张建国, 沈滨, 刘晓君, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科  
黑龙江省哈尔滨市 150086  
通讯作者: 张建国, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二  
医院普外二科, zhang jiang43@hotmail.com  
收稿日期: 2005-05-13 接受日期: 2005-06-08

## 摘要

移植分泌胰岛素的细胞、组织或器官为 I 型糖尿病(IDDM)患者提供了可靠的治疗手段. 相对于胰腺移植来说, 胰岛移植方法简单、安全、并发症少以及死亡率低, 易于为患者所接受. 但供体短缺及排斥反应目前仍然是制约胰岛移植被广泛应用于临床的主要障碍. 在预防及控制排斥反应中, 免疫抑制药物发挥了巨大的作用. 然而目前的抗排斥反应药物如 CsA、FK506 等在同种胰岛移植中作用显著, 在异种胰岛移植中却作用甚微. 探索新的免疫抑制药物及药物组合将对解决供体短缺以及排斥反应问题产生深远影响.

张建国, 沈滨, 刘晓君. 异种胰岛移植的化学免疫抑制治疗. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1885-1888  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1885.asp>

## 0 引言

目前胰岛移植面临的一个严峻问题是同种胰岛供体短缺, 而异种移植的开展为解决这一难题带来了希望. 提高异种胰岛存活的关键是预防和控制排斥反应, 而化学免疫抑制剂对于控制异种胰岛移植排斥反应起十分重要的作用. 用于异种胰岛移植的化学免疫抑制剂主要有早期的环孢霉素 A(CsA) 和他克罗姆(FK506), 以及近年来出现的 15-脱氧精脒素(15-DSG)、雷帕霉素(RPM)、霉酚酯酸(MMF) 和新型免疫抑制剂 LEF、FTY720 等.

## 1 传统化学免疫抑制剂

1.1 CsA CsA 作为目前临床应用最广泛的免疫抑制剂已有 20 多年的历史. 通过阻断编码细胞因子白介素(IL)-2 的基因转录, CsA 可选择性抑制 T 细胞活化. CsA 是一种钙神经毒碱, 可阻断胞质内 IL-2 转录因子的磷酸化, 从而阻止 T 细胞内的细胞因子基因的活化. CsA 的主要副作用为肾毒性. 有报道<sup>[1]</sup>对胰岛素释放有不同程度的抑制作用.

在大-小鼠异种胰岛移植中, 移植前若将胰岛进行低温培养, 则可使植入肾被膜下的移植物存活时间明显延长, 同时应用 CsA 并不能明显延长移植物的生存时间. 另有报道<sup>[2]</sup>将仓鼠胰岛植入大鼠睾丸组织内, 在应用 CsA 的情况下使受体血糖正常达 230 d 以上, 当然这种情况不能排除睾丸作为免疫特惠区对排斥反应的良性影响. 以

上结果提示单独应用 CsA 时为大-小鼠异种胰岛移植排斥反应的影响不大, 其中移植物生存时间延长的表现很可能是与移植前的预处理和移植部位有关.

1991 年 Morel *et al*<sup>[3]</sup> 行狗-猪异种胰岛移植, 使用 CsA、硫唑嘌呤(AZA) 和强的松(PRED) 使胰岛移植物有功能存活达数天, 之后移植物很快失去了功能, 可以看出在异种胰岛移植中, 即使应用了 CsA, 早期排斥反应仍然可以发生. 为了减少 CsA 的毒性作用, 增加其在异种胰岛移植中的抗排斥反应作用, Wennberg *et al*<sup>[4]</sup> 应用 CsA 联合单克隆抗 CD40 配基抗体(aCD40L), 使猪-大鼠异种胰岛移植物存活超过 12 d, 未见排斥反应, 但远期效果尚不明确.

1.2 FK506 80 年代晚期, FK506 开始被应用于临床肝移植的研究中, 发现其有比 CsA 更强的免疫抑制作用, 更能控制排斥反应发生, 延长移植物存活时间. FK506 的作用机制与 CsA 相似, 其与所谓的 FK506 结合蛋白(FKBP-12) 结合, 通过阻断 IL-2 转录因子的磷酸化过程阻止 T 细胞内细胞因子的活化. 与此同时其他 T 细胞活化基因, 如 C-MYC、IL-3、GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$  等重要淋巴因子的基因编码同时受到影响<sup>[5]</sup>, 并抑制混合淋巴细胞反应、细胞毒性 T 细胞活性以及 IL-2R 的表达.

临床上应用 FK506 可发生急性和慢性肾毒性. 静脉注射 FK506 还可出现一定程度的神经症状, 大多在减量或停用后消失. FK506 对胰岛细胞具有毒性作用, 可导致高血糖, 在术后 3、6 mo 内胰岛素依赖性高血糖发生率分别是 15% 和 20%, 但术后 1 a 则减少至 5.5%<sup>[6]</sup>. 与 CsA 相比, FK506 对肾脏、胰岛毒性较低.

FK506 在大鼠、小鼠和猪的同种胰岛移植中对移植物的生存和排斥反应的控制均有改善<sup>[7]</sup>. FK506 单独用于异种胰岛移植的报道相对较少, 一例报道<sup>[8]</sup>将仓鼠胰岛植入大鼠肝内, 联合应用小剂量 FK506 与 15-DSG, 使移植物存活时间明显延长(达 30.7 d). Song *et al*<sup>[9]</sup> 联合应用 FK506 和 CsA 于猪-大鼠异种胰岛移植中, 显著延长了移植物的存活时间, 但在第 24 d 时有些观察组出现了排斥反应的迹象.

1.3 CsA 与 FK506 对胰岛素分泌的影响 研究表明<sup>[3]</sup> CsA 与 FK506 在胰腺的聚积浓度要远远大于其他器官, 因而直至这一浓度降低之前, CsA 与 FK506 可能对胰岛功能有长期影响. 有研究显示短期应用 CsA 可见到鼠类 B 细胞超微结构的改变, 而停止给药后, CsA 对胰岛的抑制作用仍可持续达 2-3 wk.

不同剂量的CsA和FK506对正常狗静脉注射葡萄糖和给予胰高血糖素引起的胰岛素分泌也会产生明显的抑制作用.这种对分泌的影响一直持续到停药后至少1 mo;而对于CsA甚至会持续到停药后4 mo.另外,CsA还明显抑制狗的自体胰岛移植和同种胰岛移植的胰岛素分泌,并可能造成B细胞功能的不可逆损害.研究<sup>[10]</sup>还显示,口服FK506可引起了狗葡萄糖-胰岛素的代谢紊乱,停药后恢复正常,但应用FK506 4 wk停药,正常的胰岛素分泌则无法重建.

需要指出的是,在犬类CsA与FK506的有效使用剂量要比人类高得多.Ricordi *et al*<sup>[11]</sup>将10倍于人体治疗剂量的FK506用于裸小鼠肾被膜下人类胰岛移植,发现对人胰岛有毒性,而小剂量时则未表现出毒性.另有实验表明CsA对仓鼠B细胞系和人胰岛的抑制作用分别持续到停药后16 h和48 h.Kaufman *et al*<sup>[12]</sup>发现用于人类胰岛移植时,治疗范围的CsA对胰岛自体移植无毒性作用.尽管这些结果可能提示正常起免疫抑制作用的剂量在人类可能对胰岛功能无影响,但仍需要谨慎的引用这些数据.因为毕竟不少报道<sup>[13]</sup>发现,胰肾联合移植后用CsA治疗的患者出现了B细胞功能缺失.

总之,CsA和FK506对胰岛的长期抑制作用,可能仅仅反映了大剂量用药时对胰岛B细胞直接的细胞毒性作用,B细胞功能发生了不可逆的丧失.这提示我们在控制异种胰岛移植排斥时,应尽量减少这两种药物的剂量.

## 2 新型免疫抑制剂

**2.1 15-脱氧精脒素** 15-脱氧精脒素(15-deoxyspergulin, 15-DSG)是一种抗肿瘤抗生素,能够抑制巨噬细胞功能,减低原发及继发抗体反应,并可能对控制体液免疫反应特别有效.与FK506和CsA不同,15-DSG被证实对培养胰岛的胰岛素分泌无抑制作用.

研究<sup>[8]</sup>表明15-DSG在仓鼠对大鼠肝内胰岛移植时可明显延长移植物的生存(18.7 d vs 2.9 d);DSG联合抗胸腺细胞球蛋白(ATG)可有效减低胰岛移植原发性无功能的发生.而另有研究<sup>[14]</sup>显示,RATG(抗兔胸腺细胞球蛋白)结合全淋巴照射,对NOD小鼠异种胰岛移植物的长期生存并无明显作用,但是与15-DSG合用则表现出协同作用.在猪对大鼠胰岛移植,Krook *et al*<sup>[15]</sup>联合应用一定剂量的CsA与15-DSG(10 mg/kg),与移植后12 d观察排斥反应发现,浸润细胞明显减少(偶见),可见到充足的内分泌细胞,移植物生存获得显著改善.可见,对于大动物,单独应用15-DSG控制异种胰岛排斥反应很难达到理想效果,但与其他药物联合使用往往容易获得良好效果.

**2.2 LEF** LEF,化学名为*N*-(三氟甲基苯)-5-甲基恶唑-4-羧酰胺(C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>),在体内被转化为活性代谢产物A77 1726.有证据表明后者干预嘧啶代谢,抑制T细胞和B细胞增殖和抗体产生<sup>[16-17]</sup>.值得一提的是目前尚未发现LEF的任何副作用.

LEF可以延长同种和协同性异种移植物的生存,逆转正在进行的急性排斥反应,减少同种特异性抗体的生成.LEF对心肾、小肠、角膜及皮肤等器官移植具有良好的免疫抑制作用,同时对同种、异种、急性和慢性排斥反应等均有不同程度的改善<sup>[18-20]</sup>,在这些研究中均发现LEF与CsA有协同作用.

在链脲霉素(STZ)诱发的糖尿病模型鼠类异种胰岛移植中,LEF可预防急性排斥反应的发生,并可平均存活时间(MST)由7 ± 2.6 d延长至55.7 ± 12.3 d;但对自发性糖尿病(NOD)小鼠却无此作用<sup>[21]</sup>.

1995年,Wennberg *et al*<sup>[22]</sup>将LEF与其他免疫抑制药物联合应用于胎猪胰岛样细胞团(ICC)大鼠肾被膜下移植,发现单独应用LEF对排斥反应无明显抑制作用;而与CsA合用时,移植后12 d几乎完全控制了异种排斥反应的发生,仅见少量细胞浸润于ICC周围,移植物中见到足量(定义为与植入裸鼠体内的情况相同)的内分泌细胞;LEF与FK506或RPM联用对异种胰岛也有保护,但作用相对较弱.

Wennberg *et al*<sup>[23]</sup>又在先前的基础之上进行了包括LEF、CsA、FK506、15-DSG、MMF以及RPM在内的三种以上的免疫抑制药物联合应用的实验.在植入12 d,除了LEF与MMF或15-DSG三联组合时可见到大量的胰岛细胞外,其他的三联组合方案以及各种药物单用时均未见完整的内分泌细胞.较理想的结果是,在LEF与CsA和MMF三联应用时病理上可见到足量的内分泌细胞,仅偶尔可见浸润细胞,同时浸润细胞的种类也最少,异种移植物保持良好的功能达100 d以上.

1998年,Mital *et al*<sup>[24]</sup>将LEF与CsA及抗淋巴细胞血清组合使用,应用于猪胰岛小鼠肾被膜下移植,单用LEF、CsA及抗淋巴细胞血清均较对照组生存时间延长;使用LEF与CsA时,生存期延长一倍以上(MST>19 d).在另一例胎猪ICC对大鼠的异种胰岛移植中,单用LEF对异种胰岛生存无影响;与CsA合用12 d则几乎完全预防了排斥反应的发生,仅偶尔见到浸润细胞,同时亦可见到足量的胰岛.与FK506或RPM联用也可以保护移植物,但不如与CsA联用效果好.

LEF目前还未用于人类胰岛移植,但其应用于鼠类和猪的良好效果,尤其是在异种移植方面,可能预示着在大动物和人异种胰岛移植应用的广阔前景.

**2.3 FTY720** FTY720最初发现于一种名为Isaria Sinclairii的子囊菌的培养滤过液中.化学名为2-氨基-2-[2-(4-辛基)乙基]丙烷-1,3-碘盐酸盐.在主要组织相容性复合物(MHC)不相容的大鼠种系中表现出比CsA和FK506都要强的免疫抑制作用<sup>[24]</sup>.

FTY720的作用机制与FK506和CsA不同,FTY720不会影响到IL-2的表达.FTY720的主要特点是引起外周循环淋巴细胞数量明显下降.以0.1 mg/kg的剂量给大鼠口服,可见外周血、胸导管淋巴、淋巴结细胞数量明显

减少, 脾中的淋巴细胞也部分减少. 而同时, 外周淋巴结(PLN)、肠系膜淋巴结(MLN)以及Peyer' Patches(集合淋巴结, PP)的淋巴细胞数量明显增加<sup>[24-26]</sup>.

FTY720的免疫抑制作用与减少循环中的淋巴细胞有关. 在正常大鼠活体应用FTY720 3 d可使外周血淋巴细胞数量迅速下降至对照组的3%以下, 而同时不改变胸腺、脾或淋巴结的多个淋巴细胞亚群的总数量或百分比, 口服FTY720 3-6 mo后外周血淋巴细胞数量明显下降, 多形核白细胞数量增加, 中性粒细胞和单核细胞数量不变<sup>[27-28]</sup>.

FTY720口服吸收好, 在血细胞中分布浓度比血浆中好. FTY720的副作用较轻微, 主要有呕吐、腹泻和厌食. 无肾、肝、胰腺及骨髓毒性. 总的来看, FTY720是人工合成的一种真菌代谢产物. 该药毒性小, 免疫抑制作用强, 与CsA、FK506和RPM等均有协同作用, 因而可以用于提高针对细胞因子合成及信号传导过程的药物疗效<sup>[29]</sup>.

单独应用FTY720能阻断同种移植排斥反应, 可延长移植器官存活时间, 可明显延长MHC相容或不相容的大鼠同种心、肝、肾、皮肤移植物和狗、猴肾移植的存活时间<sup>[27, 29-31]</sup>. 另外, 还有研究<sup>[28]</sup>显示一定剂量的FTY720于大鼠同种移植后3-4 d应用, 仍可延长移植物的存活时间, 提示此药尚可逆转正在发生的排斥反应.

对于异种移植, Miyata *et al*<sup>[32]</sup>将FTY720与FK506应用于仓鼠对大鼠的心、肝和皮肤移植中, 发现单独应用FTY720不会延长移植物的生存时间, 但与FK506联合应用则可使后者的免疫抑制作用显著增强.

在同种胰岛移植, FTY720以5 mg/kg口服可使大鼠肝内移植生存时间较对照组显著延长(12.2±5.6 d vs 2.8±2.6 d)<sup>[29]</sup>. 目前FTY720用于异种胰岛移植的研究不多. 研究<sup>[33]</sup>发现, FTY720单用时对成猪胰岛(adult porcine islets, API)大鼠肾被膜下移植物的生存无明显影响;但FTY720与CsA联合使用时, 不仅浸润细胞数量和种类都明显减少, 而且补体和抗体在移植物的沉积也减少, 移植12 d后于移植中仍可见到大量的API. Maeda *et al*<sup>[34]</sup>观察到, 联合应用FTY720和CsA使接受API的糖尿病大鼠保持血糖正常达53.0±15.8 d.

FTY720能加强亚治疗剂量的CsA等药物的免疫抑制作用, 减少其用量, 减轻其毒性. 例如, FTY720与亚治疗剂量的CsA对大鼠心脏同种移植物和犬肾脏同种移植以及大鼠皮肤同种移植均产生协同作用<sup>[26]</sup>. 另有报道FTY720与FK506在大鼠的同种移植模型中有协同作用<sup>[29]</sup>.

此外, FTY720能够有效缓解T细胞介导的某些自身免疫反应<sup>[35]</sup>;在FK506无明显作用的情况下, FTY720还可使大鼠同种胰腺移植生存时间明显延长, 且呈剂量依赖性<sup>[36]</sup>. Suzuki *et al*<sup>[37]</sup>研究FTY720与诱发实验性糖尿病模型的关系, 发现尽管FTY720不能减少放射引起的糖尿病发生率, 尽管FTY720本身也可以诱导淋巴细胞特异性凋亡, 但在切除胸腺的大鼠其并不诱发自身免疫性糖尿病.

由于FTY720独特的免疫抑制机制, 对胰岛素分泌的

毒副作用小, 加上其对于自身免疫性疾病控制能力以及对其他免疫抑制药物的协同作用, 提示在未来的异种胰岛移植中, FTY720可能将越来越显示出巨大的应用价值.

### 3 参考文献

- 1 Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F, Fiorina P, Nano R, Gregori S, Aldrighetti L, Pozza G, Secchi A, Adorini L, Davalli AM. Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic beta-cells. *Acta Diabetol* 2002;39:229-233
- 2 Bellgrau D, Selawry H. Cyclosporine-induced tolerance to intratesticular islet xenografts. *Transplantation* 1990;50:654-657
- 3 Morel P, Kaufman DB, Platt J, Braymann K, Field MJ, Lloveras JK, Almond PS, Fasola C, Kyriakides P, Tzardis P, Schlumpf R, Matas AJ, Sutherland DER. Islet xenotransplantation in a pre-clinical large animal model. *Transplant Proc* 1991;23:875-876
- 4 Wennberg L, Goto M, Maeda A, Song Z, Benjamin C, Groth CG, Korsgren O. The efficacy of CD40 ligand blockade in discordant pig-to-rat islet xenotransplantation is correlated with an immunosuppressive effect of immunoglobulin. *Transplantation* 2005;79:157-164
- 5 Thomson AW. The immunosuppressive macrolides FK506 and rapamycin. *Immunol Lett* 1991;29:105-111
- 6 毛海萍, 余学清. 新型免疫抑制剂与器官移植. 国外医学内科学分册 1999;26:68-70
- 7 Molano RD, Pileggi A, Berney T, Poggioli R, Zahr E, Oliver R, Malek TR, Ricordi C, Inverardi L. Long-term islet allograft survival in nonobese diabetic mice treated with tacrolimus, rapamycin, and anti-interleukin-2 antibody. *Transplantation* 2003;75:1812-1819
- 8 Ueno M, Nakajima Y, Kanehiro H, Yoshimura A, Nakano H. Immunosuppressive effect in combination therapy of cyclosporine A, FK506 and 15-deoxyspergualin on a pancreatic islet xenotransplantation. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1993;94:376-382
- 9 Song Z, Zhang J, Bennet W, Wennberg L. Tacrolimus inhibits discordant islet xenograft rejection: a study in the pig-to-rat model. *Xenotransplantation* 2003;10:628-634
- 10 Shapiro AM, Geng Hao E, Lakey JR, Finegood DT, Rajotte RV, Kneteman NM. Defining optimal immunosuppression for islet transplantation based on reduced diabetogenicity in canine islet autografts. *Transplantation* 2002;74:1522-1528
- 11 Ricordi C, Zeng YJ, Alejandro R, Tzakis A, Venkataramanan R, Fung J, Bereiter D, Mintz DH, Starzl TE. In vivo effect of FK506 on human pancreatic islets. *Transplantation* 1991;52:519-522
- 12 Kaufman DB, Morel P, Condie R, Field MJ, Rooney M, Tzardis P, Stock P, Sutherland DE. Beneficial and detrimental effects of RBC-adsorbed antilymphocyte globulin and prednisone on purified canine islet autograft and allograft function. *Transplantation* 1991;51:37-42
- 13 Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68:396-402
- 14 Thomas F, Pittman K, Ljung T, Cekada E. Deoxyspergualin is a unique immunosuppressive agent with selective utility in inducing tolerance to pancreatic islet xenografts. *Transplant Proc* 1995;27:417-419
- 15 Krook H, Wennberg L, Hagberg A, Song Z, Groth CG, Korsgren O. Immunosuppressive drugs in islet xenotransplantation: a tool for gaining further insights in the mechanisms of the rejection process. *Transplantation* 2002;74:1084-1089
- 16 Xu X, Williams JW, Gong H, Finnegan A, Chong AS. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. *Biochem Pharmacol* 1996;52:527-534

- 17 Chong AS, Rezai K, Gebel HM, Finnegan A, Foster P, Xu X, Williams JW. Effects of leflunomide and other immunosuppressive agents on T cell proliferation in vitro. *Transplantation* 1996;61:140-145
- 18 D'Silva M, Candinas D, Achilleos O, Lee S, Antoniou E, DeRoover A, Germentis A, Stavropoulos C, Buckels J, Mayer D. The immunomodulatory effect of leflunomide in rat cardiac allotransplantation. *Transplantation* 1995;60:430-437
- 19 Shen J, Chong AS, Xiao F, Liu W, Huang W, Blinder L, Foster P, Sankary H, Jensik S, McChesney L, Mital D, Williams JW. Histological characterization and pharmacological control of chronic rejection in xenogeneic and allogeneic heart transplantation. *Transplantation* 1998;66:692-698
- 20 Yeh LS, Gregory CR, Griffey SM, Lecouteur RA, Morris RE. Effects of leflunomide and cyclosporine on myocutaneous allograft survival in the rat. *Transplantation* 1996;62:861-863
- 21 Guo Z, Mital D, Shen J, Chong ASF, Tian Y, Foster P, Sankary H, McChesney L, Jensik SC, Williams JW. Differential effect of leflunomide on concordant xenogeneic islet graft rejection and recurrence of autoimmune diabetes. *Transplant Proc* 1998;30:463-464
- 22 Wennberg L, Wallgren AC, Sundberg B, Rafael E, Zhu S, Liu J, Tibell A, Karlsson-Parra A, Groth CG, Korsgren O. Immunosuppression with leflunomide and cyclosporine prevents pig-to-rat islet xenograft rejection. *Transplant Proc* 1995;27:3314-3315
- 23 Wennberg L, Song Z, Bennet W, Zhang J, Nava S, Sundberg B, Bari S, Groth CG, Korsgren O. Diabetic rats transplanted with adult porcine islets and immunosuppressed with cyclosporine A, mycophenolate mofetil, and leflunomide remain normoglycemic for up to 100 days. *Transplantation* 2001;71:1024-1033
- 24 Mital D, Guo Z, Tian Y, Shen J, Podlasek W, Foster P, Sankary H, Jensik S, McChesney L, Chong A, Olack B, Williams J. Leflunomide-based immunosuppression for porcine islet xenotransplantation. *Transplant Proc* 1998;30:515
- 25 Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y, Kataoka H, Kawaguchi T, Ohtsuki M, Hoshino Y. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol* 1998;160:5037-5044
- 26 Yanagawa Y, Masubuchi Y, Chiba K. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats, III. Increase in frequency of CD62L-positive T cells in Peyer's patches by FTY720-induced lymphocyte homing. *Immunology* 1998;95:591-594
- 27 Suzuki S, Enosawa S, Kakefuda T, Shinomiya T, Amari M, Naoe S, Hoshino Y, Chiba K. A novel immunosuppressant, FTY720, with a unique mechanism of action, induces long-term graft acceptance in rat and dog allotransplantation. *Transplantation* 1996;61:200-205
- 28 Yamasaki T, Inoue K, Hayashi H, Gu Y, Setoyama H, Ida J, Cui W, Kawakami Y, Kogire M, Imamura M. Effect of a new immunosuppressive agent, FTY720, on survival of islet allografts. *Cell Transplantation* 1998;7:403-406
- 29 Nikolova Z, Hof A, Baumlin Y, Hof RP. Combined FTY720/cyclosporine A treatment promotes graft survival and lowers the peripheral lymphocyte count in DA to lewis heart and skin transplantation models. *Transpl Immunol* 2001;8:267-277
- 30 Yanagawa Y, Hoshino Y, Chiba K. The significance of timing of FTY720 administration on the immunosuppressive effect to prolong rat skin allograft survival. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:597-602
- 31 Nakajima H, Sun E, Mizuta N, Fujiwara I, Oka T. FTY720 inhibits the mRNA expression of intragraft cytotoxic molecules, leading to cardiac allograft survival. *Transplant Proc* 1998;30:2217-2220
- 32 Miyata Y, Ohdan H, Noriyuki T, Shintaku S, Shibata S, Yamamoto H, Fan XH, Fudaba Y, Yoshioka S, Asahara T, Fukuda Y, Dohi K. Prolongation of concordant xenograft survival by treatment with FTY720. *Transplant Proc* 1998;30:4163-4165
- 33 Zhang J, Song Z, Wijkstrom M, Bari S, Sundberg B, Nava S, Groth CG, Korsgren O, Wennberg L. FTY720 in combination with CsA inhibits islet xenograft rejection: a study in the pig-to-rat model. *Transplant Proc* 2000;32:1017
- 34 Maeda A, Goto M, Zhang J, Bennet W, Groth CG, Korsgren O, Wennberg L. Immunosuppression with FTY720 and cyclosporine A inhibits rejection of adult porcine islet xenografts in rats. *Transplantation* 2003;75:1409-1414
- 35 Yanagawa Y, Sugahara K, Kataoka H, Kawaguchi T, Masubuchi Y, Chiba K. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T cell infiltration into grafts but not cytokine production in vivo. *J Immunol* 1998;160:5493-5499
- 36 Suzuki K, Kazui T, Kawabe A, Li XK, Funeshima N, Amemiya H, Suzuki S. Immunosuppressive effect of FTY720 on rat pancreas allograft. *Transplant Proc* 1998;30:3417-3418
- 37 Suzuki K, Yan H, Li XK, Amemiya H, Suzuki S, Hiromitsu K. Prevention of experimentally induced autoimmune type I diabetes in rats by the new immunosuppressive reagent FTY720. *Transplant Proc* 1998;30:1044-1045