

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	マウスおよびヒト末梢血を用いたホスホジエステラーゼ4B阻害剤の抗炎症作用および消化器系副作用評価
Title(English)	
著者(和文)	鈴木 督
Author(English)	Osamu Suzuki
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9808号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 聡,三原 久和,和地 正明,福居 俊昭,蒲池 利章
Citation(English)	Degree; Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9808号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： 生物プロセス 専攻
Department of
学生氏名： 鈴木 督
Student's Name

申請学位(専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員(主)： 中村 聡
Academic Advisor(main)
指導教員(副)：
Academic Advisor(sub)

要旨(和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

ホスホジエステラーゼ 4 (phosphodiesterase 4: PDE4) 阻害剤は、喘息や慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)に対する抗炎症薬として開発が進められてきた。しかしながら、既存の PDE4 阻害剤は下痢、悪心、嘔吐等の主に消化器系副作用を発現するため、十分な薬効用量を投与することができない。近年、PDE4B および PDE4D ノックアウトマウスを用いた解析から、PDE4 阻害剤の抗炎症作用は PDE4B 阻害に起因し、悪心等の副作用は PDE4D 阻害に起因することが示唆された。PDE4B 特異的阻害剤が薬効副作用マージンの改善された次世代 PDE4 阻害剤となり得るか化合物を取得し検証を行った。

既報の特許化合物をリード化合物として探索的合成誘導展開を行った結果、PDE4D に対してヒトで 80 倍、マウスで 29 倍の選択性を持つ PDE4B 阻害剤 (compound A) を取得した。一方、roflumilast (サブタイプ非選択的 PDE4 阻害剤) のヒトおよびマウスにおける選択性はそれぞれ 1.0 倍および 0.61 倍であった。

Compound A のマウスにおける薬効副作用マージンを調べるために、LPS 静注誘発血中 TNF- α 産生、もしくは LPS 吸入誘発肺好中球集積を指標とした薬効評価、および胃排出に対する抑制作用を指標とした副作用評価を行った。LPS 静注誘発マウス血中 TNF- α 産生評価における compound A および roflumilast の 50% 阻害用量 ($TNFID_{50}$) はそれぞれ 29 および 23 mg/kg (p.o.) であり、ほぼ同等であった。また、マウス胃排出作用に対する $GastID_{50}$ はそれぞれ 260 および 3.9 mg/kg (p.o.) であり、compound A は roflumilast よりも副作用が低減された。しかしながら、LPS 吸入誘発肺好中球炎症評価における $PMNID_{50}$ はそれぞれ 253 および 7.2 mg/kg (p.o.) であり、compound A の阻害活性は roflumilast より減弱した。以上より、TNF- α 産生を薬効指標とした場合 compound A の薬効副作用マージン ($GastID_{50}/TNFID_{50}$) は roflumilast と比較して改善されたが (compound A=9.0 倍、roflumilast=0.2 倍)、肺への好中球浸潤を薬効指標とした薬効副作用マージン ($GastID_{50}/PMNID_{50}$) は roflumilast と同等であった (compound A=1.0 倍、roflumilast=0.5 倍)。

Compound A のヒトにおける抗炎症効果を予測するために、ヒト末梢血白血球細胞を用いて compound A の抗炎症作用を評価した。LPS 誘発ヒト末梢血単核球 TNF- α 産生評価系における compound A、roflumilast および cilomilast の IC_{50} はそれぞれ、34 nM、0.66 nM および 54 nM であり、compound A は cilomilast と同等の阻害活性を示した。一方、IL-8 誘発ヒト好中球遊走評価系においては、roflumilast および cilomilast が濃度依存的に阻害活性を示したのに対し (IC_{50} = 32 nM (roflumilast)、110 nM (cilomilast))、compound A の阻害活性は非常に弱く最高濃度の 10 μ M でも阻害効果は部分的であった。以上より、compound A のヒト好中球遊走に対する阻害活性はサブタイプ非選択的 PDE4 阻害剤と比較して弱いことが示された。

嘔吐する小動物であるunksがPDE4阻害剤の薬効副作用評価系として有用であるかを調べるために、roflumilast の LPS 吸入肺炎症評価系に対する阻害効果と嘔吐誘発作用を検討した。その結果、LPS 吸入肺炎症に対する最大薬効を示す用量では嘔吐が誘導され、ヒト臨床試験における結果との類似が見られたことから、unksは PDE4 阻害剤の薬効副作用評価系として有用である可能性が示された。

PDE4D に選択性を持つ PDE4B 阻害剤は消化器系副作用の低減された薬剤になり得るが、好中球性炎症に対する薬効はサブタイプ非選択的 PDE4 阻害剤よりも減弱することが示唆された。またunksは PDE4 阻害剤の薬効副作用評価系として有用である可能性が考えられた。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： 生物プロセス 専攻
Department of
学生氏名： 鈴木 督
Student's Name

申請学位(専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員(主)： 中村 聡
Academic Advisor(main)
指導教員(副)：
Academic Advisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors have been developed for the treatment of pulmonary inflammatory diseases, however their clinical use was dose-limited by mainly gastric adverse effects. Recent studies suggested PDE4B-selective inhibitors over PDE4D are supposed to display a wider therapeutic index than subtype non-selective PDE4 inhibitors such as roflumilast and cilomilast.

Compound A was identified as an orally active PDE4B-selective inhibitor over PDE4D both in human (80-fold) and mouse (29-fold).

Therapeutic effects and gastric side effect of compound A were evaluated and compared with those of roflumilast in mice. The therapeutic effect of compound A in lipopolysaccharide (LPS) injection-induced plasma TNF- α elevation ($^{TNF}ID_{50}$) and in LPS inhalation-induced pulmonary neutrophilia ($^{Neu}ID_{50}$) were evaluated. The ID_{50} of compound A ($^{Gast}ID_{50}$) in gastric emptying was evaluated as a gastric side effect. Calculated therapeutic index for TNF- α production ($TI^{TNF} = \frac{^{Gast}ID_{50}}{^{TNF}ID_{50}}$) of compound A was larger than that of roflumilast (9.0 and 0.2, respectively), whereas the therapeutic index of compound A for pulmonary neutrophilia ($TI^{Neu} = \frac{^{Gast}ID_{50}}{^{Neu}ID_{50}}$) was comparable to roflumilast (1.0 and 0.5, respectively).

Anti-inflammatory effects of compound A in human PBMC (peripheral blood mononuclear cells) and neutrophil were evaluated. The inhibitory effect of compound A on IL-8-induced neutrophil chemotaxis was much weaker than that on LPS-induced TNF- α production from PBMC while roflumilast or cilomilast showed almost the inhibitory effects on both assays. These results indicated that inhibitory effects of compound A on neutrophil chemotaxis were weaker than those of subtype non-selective PDE4 inhibitors.

The inhibitory effect of roflumilast on LPS inhalation-induced pulmonary neutrophilia and emesis-inducing dose of roflumilast in suncus were evaluated. It was shown that the inhibitory dose and emesis-inducing dose of roflumilast overlapped. Since human clinical study of roflumilast was also shown to induce nausea below maximum efficacy dose, it was suggested that suncus could be useful animal to evaluate efficacy and adverse effect of PDE4 inhibitors.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).