

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		鈴木 督	
論文審査 審査員		氏 名		職 名			
	主査	中村 聡		教 授		蒲池 利章	准教授
	審査員	三原 久和		教 授			
		和地 正明		教 授			
		福居 俊昭		教 授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「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」と題し、6 章よりなっている。

第一章「序論」では、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) と炎症、さらには PDE4 阻害剤の抗炎症作用と副作用について概説し、本研究の目的と意義について述べている。

第二章「PDE4 阻害剤のスクリーニング」では、探索的誘導体展開で得られた compound A の基本的性質について述べている。compound A は、ヒトおよびマウスの PDE4 サブタイプ D (PDE4D) に対する阻害活性が弱く PDE4B 阻害活性の強い、PDE4B 選択的阻害剤であることを示している。一方で、PDE4 サブタイプ非選択的阻害剤 roflumilast の PDE4B、PDE4D に対する阻害活性は同等であると述べている。

第三章「マウスを用いた compound A の薬効副作用評価」では、マウスを用いて compound A の抗炎症効果と消化管副作用の評価を行っている。LPS 静注血漿 TNF- α 産生評価系に対する compound A および roflumilast の阻害活性はほぼ同等であったが、compound A の胃排出抑制作用は roflumilast よりも低減されていることを明らかにしている。これより、LPS 静注誘発血中 TNF- α 産生評価系における阻害効果を薬効指標とした場合に計算される compound A および roflumilast の薬効副作用マージンは、roflumilast と比較して compound A で 9 倍以上改善したと論じている。一方、LPS 吸入誘発肺炎症評価系に対する阻害活性は roflumilast と比較して compound A が弱く、LPS 吸入誘発肺炎症評価系に対する阻害効果を薬効指標とした場合、compound A および roflumilast の薬効副作用マージンは同等であったと述べている。以上より、compound A は副作用の低減された PDE4 阻害剤であるが、その抗炎症作用は roflumilast に比べて部分的であり、好中球遊走阻害活性は弱いと結論している。

第四章「ヒト末梢血細胞を利用した compound A の薬効評価」では、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ている。compound A、roflumilast および cilomilast (PDE4 サブタイプ非選択的阻害剤) は、濃度依存的に LPS 誘発ヒト末梢血単核球からの TNF- α 産生を抑制したと述べている。また、roflumilast および cilomilast は IL-8 誘発ヒト末梢血好中球遊走に対して濃度依存的に阻害活性を示したが、compound A の阻害活性は非常に弱かったと述べている。さらに、compound A は末梢血単核球において細胞内 cAMP を濃度依存的に増加させたが、末梢血好中球においてはほとんど細胞内 cAMP を増加させなかったと述べている。以上より、compound A のヒトにおける好中球遊走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を指摘している。また、LPS 誘発ヒト末梢血単核球 TNF- α 産生に対しては PDE4B が重要な役割を果たしており、IL-8/LTB4 誘発末梢血好中球遊走においては PDE4B の役割は部分的である可能性を示唆している。

第五章「スunksを用いた PDE4 阻害剤薬効副作用評価系の作製」では、PDE4 阻害剤の薬効副作用評価系としてのスunksの有有用性について検証を行っている。スunksには TNF- α 等のバイオアッセイを行うツールが存在しないが、種間で構造が保存されている脂質メディエーター (LTB4) を指標に用いることで、LPS 誘発スunks全血メディエーター産生に対する阻害効果を測定する in vitro アッセイが可能であることを示している。また、スunks LPS 吸入肺炎症における roflumilast の薬効用量と嘔吐誘導用量を比較した結果、最大薬効用量よりも低い用量で嘔吐反応が誘導されることが判明し、ヒト臨床結果との類似性が確認されたと述べている。以上より、PDE4 阻害剤の薬効副作用評価系としてのスunksの有有用性を示唆している。

第六章「総括」では、本論文を総括し、今後の展望について述べている。

これを要するに、本論文では独自に獲得した PDE4B 選択的阻害剤である compound A の薬効および副作用についてマウスやヒト末梢血細胞を用いた評価を行うことで臨床応用への可能性を検証し、PDE4 阻害剤の基礎研究および PDE4 サブタイプの生理的役割の解明に重要な知見を与えており、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士 (工学) の学位論文として十分に価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(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。