

氏名	井 上 知 之
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3647号
学位授与の日付	平成13年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	新規抗リウマチ剤KE-298の作用機序の解析に関する研究
論文審査委員	教授 山本 格 教授 龜井千晃 教授 山本重雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

KE-298は大正製薬(株)で開発中の新規抗リウマチ (RA) 剤である。我々はKE-298の作用メカニズムを明らかにするためRA滑膜細胞、活性化マクロファージ及びリンパ球に対する作用を解析した。第1章ではRA患者滑膜細胞を用いケモカイン及びマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs)産生に対する作用を検討した。KE-298はIL-1 β 刺激 MCP-1, RANTES, IL-8産生、及びTNF α 刺激MMPs産生を抑制し、更に共通の制御因子であるAP-1及びNF- κ Bの活性化を阻害する事が示された。またKE-298はRAの疾患モデル (アジュバント関節炎ラット) における関節病変組織への炎症細胞の浸潤を抑制するとともに、血漿中のケモカイン産生を有意に低下させた。第2章ではKE-758 (KE-298の活性代謝物)による活性化マクロファージからのNO産生抑制作用メカニズムの解析を行った。KE-758はNO合成酵素 (iNOS)の酵素活性や、転写因子NF- κ Bの活性化、あるいはiNOS mRNAの分解には影響することなく、内因性IFN- β の誘導と引き続き転写因子IRF-1の活性化を阻害する事でNO産生を阻害することが示された。更にKE-758はアジュバント関節炎ラット由来腹腔内細胞におけるNO及びiNOS産生を抑制する事が確認された。第3章ではラットアジュバント関節炎モデルを用い、その免疫異常に対するKE-298の是正作用を検討した。KE-298は病態ラットにおいて低下したリンパ球応答性 (マイトジェン増殖応答、IL-2R発現及び細胞内GSH濃度の低下とIL-2インヒビターの上昇) を回復させることが示された。本研究によりKE-298は慢性炎症の増悪及び遷延化に関与する滑膜細胞からのケモカイン及びMMPs産生、マクロファージからのNO産生を抑制する一方、低下したリンパ球機能を是正する等の免疫調節作用を有することが示唆され、またその細胞内メカニズムの一部が明らかとなった。

論文審査結果の要旨

井上氏は大正製薬(株)が開発中の抗リウマチ (RA) 剤KE-298の作用メカニズムについて、特に、RA滑膜細胞、活性化マクロファージ及びリンパ球に対する作用を解析した。まず、RA患者滑膜細胞を用いケモカイン及びマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs)産生に対する作用を検討し、KE-298がIL-1 β 刺激 MCP-1、RANTES, IL-8産生, 及びTNF α 刺激MMPs産生を抑制すること、更に共通の制御因子であるAP-1及びNF- κ Bの活性化を阻害する事を示した。また、KE-298はRAの疾患モデル (アジュバント関節炎ラット) における関節病変組織への炎症細胞の浸潤を抑制するとともに、血漿中のケモカイン産生を有意に低下させることを明らかにした。次に、KE-758 (KE-298の活性代謝物)による活性化マクロファージからのNO産生抑制作用メカニズムの解析を行い、KE-758はNO合成酵素 (iNOS)の酵素活性や、転写因子NF- κ Bの活性化, あるいはiNOS mRNAの分解には影響しないが、内因性IFN- β の誘導と引き続く転写因子IRF-1の活性化を阻害する事を介しNO産生を阻害することを示した。更にKE-758はアジュバント関節炎ラット由来腹腔内細胞におけるNO及びiNOS産生を抑制する事も確認した。最後に、ラットアジュバント関節炎モデルを用い、その免疫異常に対するKE-298の是正作用を検討した。その結果、KE-298は病態ラットにおいて低下したリンパ球応答性 (マイトジェン増殖応答, IL-2R発現及び細胞内GSH濃度の低下とIL-2インヒビターの上昇) を回復させることを示した。

これらの結果は、KE-298は慢性炎症の増悪及び遷延化に関与する滑膜細胞からのケモカイン及びMMPs産生、マクロファージからのNO産生を抑制する一方、低下したリンパ球機能を是正する等の免疫調節作用を有することを示唆するものであり、本抗リウマチ剤がこれまでにない新しいメカニズムを有することを明らかにした功績は大きい。よって、本論文は博士号に値するものと認めた。