

【学位論文審査の要旨】

1 研究の目的

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、アレルギー性又は非アレルギー性の炎症性肺疾患である。これらは、ダニ由来抗原やタバコ煙中の有害物質が肺の気道上皮細胞を刺激することで発症する。気道上皮への刺激が炎症性サイトカイン・ケモカインの産生を誘導することで、肺への免疫細胞の浸潤、気道平滑筋の収縮、気道粘液の過剰産生といった病態が引き起こされ、反復性の咳や呼吸障害が生じる。喘息や COPD に対する治療薬として、吸入ステロイドやアドレナリン β_2 受容体作動薬等が一般的に使用されている。しかしながら、気道粘液の過剰産生を防ぐ有効なアプローチは存在せず、その治療法の開発は喘息/COPD 治療に残された大きな生物学的課題となっている。

気道粘液の過剰産生を含む各病態に作用する薬剤として、Phosphodiesterase (PDE)4 阻害剤が期待されている。cAMP は活性化することで、免疫細胞の活性化を抑制し、気道平滑筋を弛緩させ、気道上皮細胞からの粘液産生を抑制することが知られている。また、PDE4 の活性を薬剤で阻害することにより、cAMP が安定化し、免疫細胞からの炎症性サイトカインの産生が抑制され、気道平滑筋の弛緩が促進され、気道粘液の産生も阻害されることも証明された。以上の背景より、PDE4 が喘息/COPD の治療薬として有望な創薬標的分子であることが示されつつある。一方、既存の PDE 阻害剤は中枢の PDE4 阻害に起因して、嘔吐等の副作用を引き起こすことが大きな問題となっている。そこで、大鵬薬品工業(株)により開発された新規 PDE4 阻害剤 TAS-203 に注目した。中枢移行性の低い TAS-203 は嘔吐促進作用リスクが低いことは先行研究にて確認されているが、喘息/COPD の各病態に対する薬理的な作用については充分には検討されていなかった。そこで本研究では、喘息/COPD の細胞及び動物モデルを用いて、TAS-203 の薬理的な作用を評価することを目的とした。

2 研究の方法と結果

細胞を用いた評価系では、TAS-203 はリポ多糖により誘導される炎症性サイトカイン・ケモカイン(TNF- α や MCP-1 等)の産生を阻害した。一方で、抗炎症性サイトカイン IL-10 は TAS-203 処置により産生が亢進した。次に、モデル動物由来の気道平滑筋を用いて、ヒスタミンにより収縮した平滑筋に対する TAS-203 の弛緩作用を明らかにした。さらに、上皮成長因子(EGF)による MUC5AC(気道粘液の主成分タンパク質)発現も TAS-203 処置により抑制された。以上の細胞評価系の結果より、TAS-203 は喘息/COPD の各病態に対して、直接的な改善作用を有する可能性が示唆されたため、喘息及び COPD の動物モデルを用いた検討を実施した。

喘息モデルに関して、セファデックスビーズ誘発性のラット喘息モデルを作製して、TAS-203 の作用を確認した。肺中の炎症性サイトカイン・ケモカイン(MCP-1, IL-5 及び IL-13)の産生や免疫細胞(単核球, 好酸球等)の浸潤、気道収縮は TAS-203 投与により抑制さ

れた。また、極めて重要なことに、TAS-203 は杯細胞の過形成も阻害し、喘息治療薬として有用であることが提示された。

さらに、COPD 病態に対する TAS-203 の薬理学的作用を評価するために、タバコ煙誘発性のモルモット COPD モデルを作製した。モルモットにタバコ煙を持続的に暴露することで肺障害が生じ、ヒトと類似した COPD 様病態を呈することが知られている。本モデルを用いて TAS-203 の作用を評価した結果、気道収縮の経時的な亢進が TAS-203 によって抑制された。また、COPD 治療に残された大きな課題となっている気道粘液の過剰産生に対しても、TAS-203 は顕著な阻害作用を示した。本試験結果より、TAS-203 は COPD 病態にも改善作用を示し、COPD 治療薬としての可能性も有することを明らかにした。

本研究より、TAS-203 が喘息/COPD の各病態に対して改善作用を示し、喘息/COPD 治療薬として有用であることを提示できた。特に、気道粘液の過剰産生に対する有効性は、喘息/COPD 治療の課題解決に向けた重要な知見であると考えている。

3. 論文としての完成度

本論文の研究成果は、それぞれの項目にて適切に説明されている。論文の結果は、(1) 培養細胞系を用いた TAS-203 の薬理学的作用の解析 (第一章)、(2) 気道炎症系動物モデルを用いた TAS-203 の薬理学的作用の解析 (第二章)、の 2 つの章に分けて、多方面の実験結果からまとめられている。関連の深い先行研究を網羅して引用し、それらとの関係で、本論文の新規性や意義を明確に論じている。今後の研究への展望も、適切に述べられている。英文も明解であり、博士学位論文としての完成度は高い。

3 審査の結果

本論文は、新規 PDE4 阻害剤 TAS-203 が炎症性サイトカインの産生を阻害するとともに、平滑筋に対する弛緩作用を有することを、初めて実験的に検証した。また、このシステムが喘息/COPD の各病態に対して改善作用を示すことを実験的に示した。これらの発見は、新しい喘息治療法を提案する上において大きな意味を持つ。本論文の内容は、すでに英文学術雑誌 (Eur. J. Pharmacol. 誌) に審査のうえ筆頭著者として受理されており、残りの部分も、今後公表されるに十分値する内容を含んでいる。よって、本論文は博士 (理学) の学位に十分値すると判定した。

4 最終試験の結果

本学の学位規則および生命科学専攻内の申し合わせに従って最終試験を行った。公開の席上で論文内容を発表し、生命科学専攻教員による質疑応答をもって論文内容および関連分野についての最終試験とし、合格と判定した。