

氏名（本籍）	平野 洋介（兵庫県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第351号
学位授与年月日	平成25年7月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	プロスタノイド DP 受容体拮抗薬に関する免疫薬理学的研究
論文審査委員	主査 原 英彰 副査 古川 昭栄 副査 保住 功

論文内容の要旨

本研究では、モルモット鼻閉モデル、ヒツジおよびラットの実験的喘息モデルおよびヒト単球系細胞株を用い、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬である S-5751 および pinagladin の影響を免疫薬理学的に検討し、以下の知見を得た。

1. S-5751 および pinagladin の種々のプロスタノイド受容体に対する選択性について検討し、両化合物がヒトプロスタノイド DP 受容体に対して選択的で高い親和性を有することを明らかにした。

2. モルモットのケミカルメディエーター誘発鼻閉モデルを用いて検討し、抗原の反復暴露によって過敏となったアレルギー性鼻炎の鼻閉症状には histamine や TXA₂ などのメディエーターと共に、PGD₂ のプロスタノイド DP 受容体を介した刺激が増強因子として関与し、その抑制にはプロスタノイド DP 受容体拮抗薬が有用である可能性を示唆した。

3. ヒツジ実験的喘息モデルを用いて検討し、S-5751 が CysLT 受容体拮抗薬 montelukast と同程度に、即時相反応を部分的に、遅発相反応および気道過敏性を強く抑制すること、しかし、S-5751 は LTD₄ によって誘発される気道反応を抑制しないことから、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬が CysLT 受容体拮抗薬とは異なる喘息治療薬として有用である可能性を示唆した。

4. ラット実験的喘息モデルを用いて検討し、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬は prednisolone と同程度に気道過敏性および気道への好酸球浸潤を抑制するが、prednisolone とは異なり、好中球浸潤および粘液分泌も特徴的に抑制すること、また、prednisolone は Th2 サイトカインおよび CCL11 mRNA 発現を抑制するが、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬は炎症性サイトカインおよび CXCL1 mRNA 発現を有意に抑制することを示した。したがって、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬は経口ステロイドとは異なった作用メカニズ

ムでラットの抗原誘発気道過敏性、炎症性細胞浸潤および気道の粘液分泌を抑制することが示唆された。さらに、実験的喘息モデルラットおよび喘息患者肺のプロスタノイド DP 受容体を発現する主な細胞は浸潤マクロファージあるいは単球であることを明らかにした。

5. ヒト単球系細胞株 THP-1 細胞を用いて検討し、TNF- α 単独刺激で産生される 24 種のサイトカインおよびケモカインのうち、MCP-1 および IL-8 の産生は PGD₂ によって強く増強されること、この産生増強が pinagladin で濃度依存的かつ有意に抑制されることから、プロスタノイド DP 受容体を介する反応であることを明らかにした。

以上本研究では、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬がアレルギー性鼻炎の鼻閉症状を抑制すること、特に鼻過敏症形成に関与する可能性を明らかにした。また、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬は montelukast やステロイドとは異なった作用メカニズムによって実験的喘息モデルの気道狭窄、気道過敏性および気道炎症を抑制することから、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬が、CysLT 拮抗薬およびステロイドと異なる喘息治療薬として有効性を発揮する可能性を示した。さらに、本研究において、PGD₂ はプロスタノイド DP 受容体を介して、その直接作用によってアレルギー疾患の病態形成に関わるばかりでなく、他のメディエーターの作用の増強因子としても病態形成に関与する可能性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文はモルモット鼻閉モデル、ヒツジおよびラットの実験的喘息モデル、およびヒト単球系細胞を用い、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬である S-5751 および pinagladin の影響を検討した成績をまとめたものである。

モルモットのケミカルメディエーター誘発鼻閉モデルに対するプロスタノイド DP 受容体拮抗薬の効果から、アレルギー性鼻炎の鼻閉症状の発現、特に鼻過敏の形成に、DP 受容体を介して PGD₂ が重要な役割を演じること、PGD₂ は直接症状発現に関わるのみならず、他のメディエーターの作用を増幅することによって症状を増強することを明らかにした。また、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬が実験的喘息モデルの気道狭窄、気道過敏性および気道炎症を抑制するが、有効性発現の機序はロイコトリエン受容体拮抗薬およびステロイドとは異なることを明らかにした。さらに、単球には DP 受容体が分布しており、PGD₂ が単球の MCP-1 および IL-8 産生を増強すること、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬がこれを抑制することを示した。

以上の成績は、プロスタノイド DP 受容体拮抗薬が鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎および気管支喘息のユニークな治療薬となる可能性を示唆するものであり、博士 (薬学) 論文として価値あるものと認める。