

博士論文要旨

Spleen tyrosine kinase (Syk) 阻害薬に関する免疫薬理学的研究

加藤 俊伸

アレルギー疾患の病態形成には、immunoglobulin (Ig) E架橋刺激マスト細胞から分泌される3群のメディエーター（顆粒内容物，アラキドン酸代謝産物およびサイトカイン）が重要な役割を果たす。自己免疫疾患においては，自己組織の障害および破壊がその病態形成の最終過程であるが，この段階において主要な役割を担うのがIgG関与の細胞反応である。

Sykは，マスト細胞等の免疫細胞に発現するチロシンキナーゼで，IgEやIgG架橋刺激によって誘導される細胞反応において中心的役割を担う。したがって，Sykを阻害する薬物は，これら細胞反応を抑制し，ひいてはアレルギー疾患ならびに自己免疫疾患の病態に有効性を示す可能性が考えられる。本研究では，JTE-852の薬理学的な基本特性を把握するとともに，アレルギー疾患治療薬ならびに自己免疫疾患治療薬としての有用性を検討した。

第1章では，JTE-852の基本特性を把握するための検討を行った。JTE-852は，adenosine 5'-triphosphate (ATP) 拮抗型の様式により，リコンビナントSykのキナーゼ活性を強力に阻害した。また，JTE-852は，細胞内の環境においてもSykのキナーゼ活性（基質のリン酸化）を阻害した。一方，Syk以外の各種キナーゼに対するJTE-852の阻害作用は，Syk阻害作用に比して弱いものであった。以上より，JTE-852は，強力かつ選択的なSyk阻害薬であることが示唆された。

第2章では，JTE-852のアレルギー疾患治療薬としての有用性を検討した。JTE-852は，マスト細胞からのIgE架橋刺激による3群のメディエーター（顆粒内容物，アラキドン酸代謝産物およびサイトカイン）分泌をいずれも強力に抑制し，これらメディエーターが関与する *in vivo* アレルギー反応に対しても有意な抑制作用を示した。4種の

アレルギー疾患動物モデル（くしゃみ，鼻漏，気道収縮，気道炎症）において，JTE-852は，アレルギー症状をいずれも有意に抑制した。また，JTE-852は，既存のアレルギー疾患治療薬であるketotifen，pranlukastおよびprednisoloneよりも幅広いアレルギー症状に有効性を示す可能性が示唆された。以上より，JTE-852は，アレルギー疾患の有望な新規治療薬となる可能性が期待される。

第3章では，JTE-852の自己免疫疾患治療薬としての有用性を検討した。JTE-852は，IgG関与の細胞反応（単球からのメディエーター分泌）を抑制し，また，IgGが寄与する*in vivo*のII型過敏反応およびIII型過敏反応も抑制することが示された。自己免疫疾患の動物モデルであるコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて，JTE-852は，発症前投与，発症後投与いずれにおいても関節炎症状を有意に抑制した。一方，methotrexate（MTX）は，発症前投与で抑制を示したものの，発症後投与では抑制を示さなかった。これらの結果より，JTE-852は自己免疫疾患の病態に有効性を示し，MTX不応答な病態に対しても薬効を示す可能性が示唆された。以上より，JTE-852は，自己免疫疾患の有望な新規治療薬となる可能性が期待される。

本研究では，JTE-852の特性を明らかにするとともに，そのアレルギー疾患治療薬ならびに自己免疫疾患治療薬としての有用性を示した。JTE-852は，既存治療では不十分なアレルギー疾患患者ならびに自己免疫疾患患者に対して新たな治療の選択肢を提供し，両疾患患者のquality of life（QOL）向上に貢献できる可能性が期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	加藤 俊伸 (愛知県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 8 0 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 9 月 2 5 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	Spleen tyrosine kinase(Syk)阻害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) 井上 直樹
	(副査) 五十里 彰

Syk はマスト細胞などの免疫細胞に発現するチロシンキナーゼで、IgE や IgG 架橋刺激によって誘導される細胞反応において重要な役割を担う。本論文は、Syk 阻害薬である JTE-852 の基本的性質を明らかにし、アレルギー疾患治療薬ならびに自己免疫疾患治療薬としての可能性を検討した成績をまとめたものである。はじめに、JTE-852 の Syk 阻害活性について検討し、JTE-852 が強力かつ選択的な Syk 阻害活性を有することを確認した。ついで、JTE-852 がマスト細胞からの IgE 架橋刺激による顆粒内容物、アラキドン酸代謝産物およびサイトカインの分泌を強力に抑制し、これらのメディエーターが関与する疾患動物モデルのアレルギー症状であるくしゃみ、鼻漏、気道収縮および気道炎症を抑制することを明らかにした。さらに、IgG が関与するマスト細胞および単球の活性化、II 型過敏反応および III 型過敏反応を抑制すること、自己免疫疾患動物モデルであるコラーゲン誘発関節炎の症状を抑制することを明らかにした。以上のように、本論文は JTE-852 がアレルギー疾患治療薬ならびに自己免疫疾患治療薬としての有用性を発揮しうることを示し、既存薬では十分な治療効果が得られない患者に新たな治療の選択肢を提供す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。