

論文内容要旨

報告番号	乙 先 第	号	氏 名	米富 康雄
学位論文題目	Drug Discovery Research of Novel CysLT ₁ /LT ₂ Receptor Antagonist for the New Treatment of Asthma (喘息治療における新規CysLT ₁ /LT ₂ 受容体拮抗剤の創薬研究)			
<p>【内容要旨】</p> <p>喘息は可逆性の気道閉塞，気道炎症，気道過敏性を特徴とする疾患である．システイニルロイコトリエン（CysLTs）は気道収縮，気道血管透過性亢進，粘液分泌，好酸球浸潤，気道過敏性亢進などの作用を有することから，喘息の病態発症において重要な役割を果たしている．実際に，CysLT 受容体拮抗剤は喘息の治療薬として上市されており，多くの喘息患者に使用されている．CysLTs の受容体は CysLT₁ と CysLT₂ 受容体が報告されているが，既存の CysLT 受容体拮抗剤はいずれも CysLT₁ 受容体を選択的に拮抗すること，更に CysLT₂ 受容体も CysLT₁ 受容体と同様に気道平滑筋細胞や好酸球を初めとする炎症細胞に発現することが報告されている．そこで，我々は CysLT₁ と CysLT₂ の両受容体を拮抗する薬剤は CysLT₁ 受容体のみを拮抗する既存 CysLT 受容体拮抗剤よりも有効性が高い喘息治療薬となると考え CysLT₁/LT₂ 受容体拮抗薬の創薬研究に取り組んだ．</p> <p>モルモットは喘息のモデル動物として汎用されているものの，CysLT₁ と CysLT₂ 受容体に対するリガンド（LTC₄， LTD₄， LTE₄）の親和性はヒトとモルモットで異なっており，ヒトでは LTC₄ 及び LTD₄ いずれも両受容体に作用するのに対して，モルモットでは LTC₄ が CysLT₂ 受容体に，LTD₄ が CysLT₁ 受容体を選択的に作用する．しかしながら，生体内において LTC₄ は速やかに LTD₄ に代謝されるため，モルモットにおいて CysLT₂ 受容体を介した作用を見出すことは困難であった．我々は LTC₄ 代謝阻害剤である S-ヘキシル GSH を処置することで，CysLT₂ 受容体が関与する新規なモルモット喘息モデルを構築し，CysLT₂ 受容体が CysLT₁ 受容体と同様に喘息症状に関与することを明らかにした．更に，我々は強力で選択的な新規 CysLT₁/LT₂ 受容体拮抗薬である ONO-6950 を創製し，種々のモルモット喘息モデルにおいてその効果が CysLT₁ 受容体拮抗薬であるモンテルカストよりも強力であることを明らかにした．</p> <p>これらの結果から，CysLT₁/LT₂ 受容体拮抗薬は，既存の CysLT₁ 受容体拮抗薬よりも優れた喘息治療薬になりうる可能性が期待される．</p>				