

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 先 第 30 号	氏 名	米 富 康 雄
審査委員	主査 長宗秀明 副査 松木 均 副査 辻 明彦		
学位論文題目 <p style="text-align: center;">Drug Discovery Research of Novel CysLT₁/LT₂ Receptor Antagonist for the New Treatment of Asthma (喘息治療における新規CysLT₁/LT₂受容体拮抗剤の創薬研究)</p>			
審査結果の要旨 <p>喘息は、世界的に3億人以上という多数の罹患者が存在する慢性アレルギー呼吸器疾患であり、その有効な治療法や制御法の開発は現代医療の大きな課題である。その病態において、システインルイコトリエン (CysLTs) は疾患誘因物質として重要な役割を果たしている。このCysLTsに対する受容体としてGタンパク質共役受容体のCysLT₁とCysLT₂が知られているが、既存のCysLTs拮抗薬はCysLT₁にのみ作用するものである。また一方で、CysLT₂もCysLT₁と同じく気道の平滑筋細胞や好酸球などの喘息の病態に関わる炎症細胞に発現する事も知られており、この受容体も喘息病態に関与していることが示唆されていた。このような背景から学位申請者らは、CysLT₁だけでなく2種類のCysLTs受容体双方に作用する薬剤が喘息治療に高い有効性を示す新薬となる可能性を想定し、その開発を試みた。</p> <p>喘息の研究においては、モデル動物としてモルモットが多用されている。しかしモルモットではCysLT₁やCysLT₂に対するCysLTs (LTC₄, LTD₄, LTE₄) の親和性がヒトと異なっており、ヒトでは両受容体に作用するLTC₄とLTD₄が、モルモットではLTC₄はCysLT₂に作用し、LTD₄はCysLT₁にのみ作用することが知られていた。さらに、モルモット体内ではLTC₄は迅速にLTD₄に代謝変換されることから、学位申請者らの研究以前では、モルモットを用いた場合にはCysLT₂と喘息病態の関連性に関する研究が実際上困難であった。しかし学位申請者らは、LTC₄からLTD₄への代謝変換を阻害するS-ヘキシルグルタチオンでモルモットを処理することで、モルモットにおいてもCysLT₂の喘息病態への寄与を検討できる実験モデルを構築することに成功した。実際にこのモデル動物を用いて、CysLT₂もCysLT₁と同様に即時型及び遅延型の喘息病態の発現に寄与しており、CysLT₁のみ作用する既存の薬剤では喘息病態の抑制は不十分であることを証明した。またこの動物モデルを用いて、新規に開発した薬剤ONO-6950 [4,4'-[4-Fluoro-7-(2-{4-[4-(3-fluoro-2-methylphenyl)butoxy]phenyl}ethynyl)-2-methyl-1H-indole-1,3-diyl]dibutanoic acid] がCysLT₁及びCysLT₂の拮抗薬として機能し、既存薬剤より優れた喘息病態の改善性を示すことも示した。</p> <p>以上本研究において、学位申請者はCysLT₁/CysLT₂拮抗薬が優れた喘息治療薬として有望であることを示す事に成功しており、本論文は博士(工学)の学位授与に値するものと判定する。</p>			