

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	尾 池 崇 嗣
論文審査担当者	主 査	整形外科	中 村 雅 也	
	先端医科学	河 上 裕	臨床薬剤学	谷川原 祐 介
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦		
学力確認担当者：			審査委員長：河上 裕	
			試問日：平成30年 1月24日	

(論文審査の要旨)

論文題名：Stat3 as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis
(Stat3は関節リウマチの治療標的候補の1つである)

本論文は、Signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) がマウス関節炎モデル (collagen induced arthritis ; CIA)の病態形成に必須の役割を果たすことを造血系細胞特異的なStat3 conditional knockout (Stat3 cKO) マウスを用いて示した。更に、既存薬ライブラリーからStat3阻害剤をスクリーニングし、メロキシカムをはじめとするシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; COX) 阻害剤に、有意なCIA関節炎の抑制効果があることを明らかにし、関節リウマチの治療薬として有用である可能性を示した。

審査では、まず選択された阻害剤が、Stat3を抑制する機序について質問された。4個のStat3 結合部位の下流にリポーター遺伝子を有するHela細胞を利用し、オンコスタチンM刺激で上昇したリポーター活性を阻害する効果で選択された薬剤であることやウエスタンブロット法によるリン酸化Stat3の抑制効果が根拠となっていると回答された。更に、メロキシカムがStat3を抑制する分子機構を問われた。メロキシカムはPDGFbbで誘導されるp38, ERK, JNKおよびAktのリン酸化を阻害しなかったため、Stat3抑制機構としてStat3リン酸化直接抑制・JAKリン酸化抑制等の可能性が考えうるが特定可能な根拠は本研究では示せなかったと回答された。一方でPGE2によるStat3活性化の報告は多数あり、スクリーニングにより選択されたStat3阻害剤がCOXを抑制しPGE2産生抑制を介してStat3を抑制している可能性については否定できず、更なる検証が必要と回答された。本研究のCIAマウス実験における投与量が実際の臨床用量に比較して多いことが問われた。既に抗リウマチ効果が実証されているトファシチニブにおいても臨床用量ではCIAモデルでは治療効果は示さず、臨床用量の約60倍の投与量で効果を示すとの報告もあり、本研究の結果もCIAと関節リウマチの病態の違いを反映している可能性もあると回答された。又、CIAモデルの投与実験で免疫細胞の解析をすればメロキシカムの作用点が明確になると指摘された。関節リウマチとCIAの違いについての質問に対しては、CIAに抵抗性を示す抗IL-1抗体や抗IL-17抗体が関節リウマチでは治療効果が乏しかったことが挙げられた。更に、プロドラッグであるロキソプロフェンとプロドラッグではないその他薬剤の試験管内の薬効評価は再度検討が必要と指摘された。又、Stat3抑制に関する抗がん作用についての知見について問われ、本研究ではStat3抑制と抗がん作用については検証されていないが、COX2阻害剤の腫瘍予防効果などの抗がん作用の報告もあり、Stat3阻害剤スクリーニングによりCOX2選択性の高いメロキシカムが抽出された事実は、Stat3阻害にも慢性炎症抑制効果による抗がん作用がある可能性が示唆されると回答された。

以上、本研究には検討すべき課題を残すが、Stat3単独欠損でのCIA抵抗性を示し、既存薬ドラッグリポジショニング法を用いてStat3阻害剤の探索を行い、Stat3阻害も関与すると考えられるCIA抑制効果を有する薬剤、関節リウマチの治療薬として有用となる薬剤を同定した点で有意義な研究であると評価された。