

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	市川 仁志
論文審査担当者	主査	内科学	金井 隆典	
	皮膚科学	天谷 雅行	先端医科学	河上 裕
	微生物学・免疫学	本田 賢也		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	天谷 雅行
			試問日	平成28年 1月26日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Tetomilast Suppressed Production of Proinflammatory Cytokines from Human Monocytes and Ameliorated Chronic Colitis in IL-10-Deficient Mice (テトミラストはヒト単球からの炎症性サイトカインの産生を抑制し、インターロイキン-10欠損マウスにおける慢性腸炎を改善させた)				
<p>本研究では、ホスホジエステラーゼ (Phosphodiesterase; PDE) 4阻害剤であるテトミラストの単球などの免疫担当細胞におけるサイトカイン産生に対する影響と自然発症腸炎モデルであるIL-10ノックアウトマウスでの腸炎発症抑制効果について検討し、その結果、テトミラストは炎症性腸疾患における新たな治療薬となりうる可能性が示唆された。</p> <p>審査では、まず、テトミラストの抗炎症作用機序について問われた。ヒト単球ではLipopolysacchride (LPS) 刺激でProstaglandin E2 (PGE2) を産生し、Cyclic adenosine mono-phosphate (cAMP) 濃度を上昇させる。テトミラストはPDE4 を阻害することでPGE2からcAMPへの変換を亢進させ、cAMP上昇を介して抗炎症作用を発揮するのではないかと回答された。さらに、単球でのcAMP上昇作用は確認していないが、T細胞など他の免疫担当細胞では確認している。cAMP下流のメカニズムは十分には解明されていないが、Protein Kinase A (PKA) 経路やExchange Proteins Activated by cAMP (EPAC) 経路が知られている。本研究ではPKA阻害剤でテトミラストの抗炎症効果が減弱させなかったことから、テトミラストはEPAC経路を介して働いている可能性があるかと回答された。</p> <p>次に、本論文発表後のテトミラストの臨床試験と現状について問われた。2007年に海外で行われたテトミラストの潰瘍性大腸炎に対する第2相試験や第3相試験の結果が報告されたが、テトミラスト群は主要評価項目である有効率においてプラセボ群との間に有意差がみられない結果であったが、本研究の結果よりテトミラストはTh1を誘導するIL-12、あるいはTh1サイトカインであるIFN-γの産生を減少させたことから、Th1型疾患であるクローン病には良好な結果が期待できるのではないかと回答された。</p> <p>最後に炎症性腸疾患におけるPDE4阻害剤の臨床応用の可能性について質問された。PDE4阻害剤の比較的頻度の高い有害事象には嘔気・嘔吐、全身倦怠感、めまい、ならびに頭痛があるが、PDE4阻害剤のプロトタイプであるRolipramは嘔気で頓挫した臨床試験が複数ある。PDE4にはAからDの4つのアイソザイムがあり、PDE4Bは抗炎症に、また、PDE4Dは嘔気・嘔吐に関与する。その後、PDE4Dの活性阻害をおさえ、PDE4Bの活性阻害を強化した次世代のPDE4阻害剤が次々と開発されている。また、生物学的製剤はInfliximabでの治療成功から新規炎症性腸疾患治療薬としてその開発が急速に進んだが、生物学的製剤はコストや、抗体出現による副作用や効果減弱などの問題から、今後、PDE阻害剤を含めた低分子化合物の開発が増加するのではないかと回答された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、テトミラストは単球やマクロファージにおける抗炎症作用に加え、T細胞などの活性化抑制にも寄与していることと炎症性腸疾患モデルマウスの腸炎抑制効果を示した点で、有意義な研究であると評価された。なお、論文発表後5年を超えた博士論文審査であり、最新の関連知見を考察したレポートの提出を課され、総合的に評価された。</p>				