

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	市 川 仁 志
主 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)				
(内容の要旨) Tetomilastは好中球のスーパーオキシド産生を抑制する薬剤としてスクリーニングされた新規チアゾール誘導体である。その作用機序は完全には解明されていないが、その一部はホスホジエステラーゼ4 (phosphodiesterase4 : PDE4) 阻害効果であることが判明している。PDE4は好中球以外に単球、T細胞等の免疫担当細胞に存在する。PDE4阻害剤はcAMPの分解を阻害することで細胞内cAMP濃度を上昇させ、cAMPシグナルの下流に存在するプロテインキナーゼA (protein kinase A : PKA) の活性化を促進させる。 まず、Tetomilastの好中球以外の免疫担当細胞に対するサイトカイン産生への影響を検討した。次に、自然腸炎発症モデルであるIL-10ノックアウトマウスを用いてTetomilastの腸炎抑制効果を検討した。 Tetomilastはヒト単球におけるLPS刺激した際のTNF- α 、IL-12p40といった炎症性サイトカインの産生を抑制したが、抗炎症性サイトカインであるIL-10への影響は認められなかった。Th1誘導に重要であるIL-12p70の産生についても検討したが、Tetomilastはその産生を抑制した。TetomilastはヒトCD4陽性T細胞をCD3/CD28抗体で共刺激した際のTNF- α 、IFN- γ の産生を抑制した。Tetomilastは単球におけるLPS刺激した際のTNF- α 、IL-12p40の産生の抑制効果はタンパク質レベルのみならずmRNAレベルにおいても認められたが、LPS刺激にて活性化されるp65、ERK、p38ならびにSTAT3といった転写因子のリン酸化には影響を及ぼさなかった。Tetomilastによる炎症性サイトカイン産生の抑制機序について検討した。TetomilastはPKA阻害剤であるH-89を用いても炎症性サイトカイン産生の抑制効果を認め、Tetomilastの抗炎症効果はcAMP/PKA経路に依存しないことが示唆された。また、TNF- α やIL-12の産生の抑制にはIL-10を介さない機序も知られているため、IL-10ノックアウトマウスを用いた検討を行い、Tetomilastは大腸菌の死菌で刺激した際のM型マクロファージからのTNF- α 、IL-12の産生を抑制し、Tetomilastの抗炎症効果はIL-10にも依存しないことが示唆された。8週齢のIL-10ノックアウトマウスに対し、3ヶ月、連日、TetomilastないしPlaceboを経管投与し、Tetomilastの腸炎抑制効果を検討した。Tetomilast群ではPlacebo群と比較し、血清アミロイドA値や組織学的スコアにおいて有意に低下した。 以上より、Tetomilastは免疫細胞に抗炎症効果をもたらし、新規IBD治療薬になりうる可能性が示唆された。				