



Title	げっ歯類炎症モデルにおける選択的プロスタグランジンE2 産生阻害剤の薬理作用に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	杉田, 竜介
Citation	北海道大学. 博士(生命科学) 乙第7053号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70007">http://hdl.handle.net/2115/70007</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Ryusuke_Sugita_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(生命科学) 氏名 杉田 竜介

審査担当者	主査	准教授	園山 慶
	副査	教授	内藤 哲
	副査	教授	有賀 早苗
	副査	教授	綾部 時芳
	副査	講師	加藤 英介 (農学院)

### 学位論文題名

げっ歯類炎症モデルにおける選択的プロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生阻害剤の  
薬理作用に関する研究

### 博士學位論文審査等の結果について (報告)

生体内でアラキドン酸カスケードにより合成されるエイコサノイドは、炎症反応に関与する化合物群である。その中で、プロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub> が中心的な役割を担うと考えられているが、全体像は明らかではない。本論文は、炎症反応における PGE<sub>2</sub> の寄与を精査することを目的として、選択的 PGE<sub>2</sub> 産生阻害剤を合成し、その薬理作用を動物実験により解析したものである。

まず、一連の合成化合物から、モルモットの腹腔滲出マクロファージを用いた *in vitro* の PGs 産生評価系を用いてベンゾチアゾール化合物 A を取得し、さらにラットの腹腔滲出マクロファージを用いた同様の評価系によりキノリン化合物 B および C を取得した。化合物 A は、モルモットの *in vivo* における各種炎症モデルにおいて PGE<sub>2</sub> 産生を選択的に抑制し、既存の非ステロイド性抗炎症薬と同等の解熱・抗炎症作用を示したものの、鎮痛作用を示さなかった。化合物 B および C は、ラットのモデルにおいてやはり PGE<sub>2</sub> 産生を選択的に抑制し、解熱・抗炎症作用を示したにもかかわらず、鎮痛作用を示さなかった。そこで、炎症に関与する別の PG である PGI<sub>2</sub> が炎症性疼痛に関与する可能性について、PGI<sub>2</sub> 受容体アンタゴニスト R03244019 を用いて検証を行った。その結果、ラットのモデルにおける鎮痛作用は R03244019 単剤ではみられなかったが、化合物 C と併用した場合に認められた。これらの結果より、炎症性疼痛には PGE<sub>2</sub> および PGI<sub>2</sub> の両方のシグナルが関与しており、それらを同時に抑制することが鎮痛作用発現に必要であると結論づけた。また、PGE<sub>2</sub> 受容体サブタイプの一つである EP4 のアンタゴニスト CJ-023423 を R03244019 と併用した場合にも鎮痛作用を認めたため、疼痛発現における PGE<sub>2</sub> のシグナルは主に EP4 を介していると推察した。

これを要するに、著者は、炎症性疼痛発現におけるプロスタノイドの役割に関して、全てのプロスタノイド産生を抑制する既存の非ステロイド性抗炎症薬を用いた過去の研究では得ることのできなかった新知見を得たものであり、炎症性疼痛発現機序の解明に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(生命科学)の学位を授与される資格あるものと認める。