HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	乙第7053号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70007
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryusuke_Sugita_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 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

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_2 産生阻害剤の
薬理作用に関する研究

生体内でアラキドン酸カスケードにより合成される一群の化合物であるエイコサノイドは、多彩な生理作用を有しており、炎症反応の調節もそのひとつである。その中で、発熱や疼痛などの炎症症状の発現に寄与する主要なエイコサノイドはプロスタグランジン（PG）E_2 であると考えられているが、全体像は明らかではない。本論文では、炎症反応における PGE_2 の寄与を精査することを目的として、選択的 PGE_2 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。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てキノリン化合物 B および C を取得した。モルモットの *in vivo* における発熱モデル、関節炎モデル、および炎症性痛覚過敏モデルにおいて、化合物 A は PGE_2 産生を選択的に抑制し、既存の非ステロイド性抗炎症薬であるインドメタシンと同等の解熱・抗炎症作用を示した。しかしながらインドメタシンとは異なり、鎮痛作用を示さなかった。また、ラットの発熱モデル、関節炎モデル、および炎症性痛覚過敏モデルにおいて、化合物 B および C は PGE_2 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、やはり鎮痛作用を示さなかった。そこで、炎症症状の発現に寄与することが報告されている別の PG である PGI_2 が炎症性疼痛に関与する可能性について、PGI_2 受容体アンタゴニスト RO3244019 を用いて検証を行った。その結果、ラットのモデルにおいて、RO3244019 単剤では鎮痛作用を示さなかったが、化合物 C と RO3244019 を併用した場合に鎮痛作用が認められた。また、PGE_2 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 と RO3244019 を併用した場合でも鎮痛作用が認められた。これらの結果から、炎症性疼痛には PGE_2 に加えて PGI_2 も寄与しており、その両方を同時に抑制することが鎮痛作用発現には必要であること、また疼痛発現における PGE_2 のシグナルは主に EP4 を介していることが示唆された。本研究は、炎症性痛覚過敏に対して、選択的 PGE_2 産生阻害剤および PGI_2 受容体アンタゴニストそれぞれの単剤では無効であるものの、それらの併用により相乗的に抑制することを初めて示したものであり、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知見である。