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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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_2 産生阻害剤の
薬理作用に関する研究

博士学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_2 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_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_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_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、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_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ける鎮痛作用は RO3244019 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_2 および PGI_2 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_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 を RO3244019 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_2 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。