

論文審査の要旨

報告番号	総研第 403号	学位申請者	久保田 真吾
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	武田 泰生	副査 原 博満
	副査	久保田 龍二	副査 畑中 一仁

An inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor E6005 suppresses pulmonary inflammation in mice
(Phosphodiesterase 4 吸入阻害薬 E6005 はマウス肺の炎症を抑制する)

難治性呼吸器疾患である慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の病態形成には、好中球が中心的な役割を果たすと考えられている。現時点では有効な治療に乏しく死亡率も高い。

Phosphodiesterase 4 (PDE4) は好中球を始めとしたヒトの免疫炎症性細胞に豊富に発現しており、COPD の病態でも重要な役割を担っている。これまで PDE4 阻害薬としては経口薬の開発が進められてきたが、悪心、嘔吐、下痢、体重減少などの有害事象が多かった。

学位申請者らは、経口薬に代わり吸入薬であれば、全身的な曝露が少なくかつ効果的に肺の炎症を抑制できるとの仮説を立てて、新たな PDE4 阻害薬 E6005 をドライパウダーとしてマウスに気管内投与し、その効果をマウスモデルで検証した。

まず、E6005 を C57BL/6 マウスに気管内投与し、皮下投与と比較することにより肺局所への導入効率を検討した。次に、LPS の気管内投与により作製したマウス好中球性気道炎症モデルに、E6005 を気管内投与することにより炎症抑制効果を検証した。最後に、マウス好中球性気道炎症モデルの肺胞洗浄液中のサイトカイン、ケモカイン、脂質メディエーターに対する E6005 の気管内投与の影響を検討した。

本研究で以下の知見が明らかになった。

- 1) E6005 の気管内投与は皮下投与と比べて、気管支洗浄液中の薬物濃度が高く、血清中の濃度は低値であった。また、E6005 の気管内投与は肺に炎症を惹起しなかった。
- 2) E6005 の気管内投与は用量依存的に好中球性気道炎症を抑制した。
- 3) E6005 は好中球性気道炎症惹起後の投与でも効果を認めた。
- 4) E6005 は肺内のサイトカイン (TNF- α 、IL-6、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2、IP-10)、システイニルロイコトリエン (LTC₄、LTD₄、LTE₄) の産生を抑制した。他の好中球走化性因子 (KC、LTB₄、12-HETE、PAF) には影響を及ぼさなかった。
- 5) *ex vivo* では、E6005 はマウス肺胞マクロファージへの LPS 刺激に対し、TNF- α 、MIP-1 α 、MIP-1 β の産生を抑制した。

本研究は、新たな PDE4 吸入阻害薬 E6005 の好中球性気道炎症に対する有効性と安全性を明らかにした。また、E6005 が肺への好中球集簇を抑える機序として、接着因子に関連するサイトカインやシステイニルロイコトリエンの産生を抑制することも見出した。これらの結果は、難治性呼吸器疾患である COPD の新たな治療法の可能性を提示するものである。

よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。