

## 村本 賢三 論文審査の要旨

### 論文題目 新規合成化合物 E6201 および EP4 アンタゴニストによる免疫反応の調節とその薬理効果

近年、自己免疫疾患に対して、様々な生物学的薬剤が有効性を示し、治療の上で革新的に進歩してきたが、これらの生物学的薬剤は、高薬価であり、投与ルートが限られるという現状に対して、本研究は、医療経済的に優位性があり、かつより有用性が高い薬剤を開発することを企図したものであり、以下の知見を得た。

1) TNF $\alpha$ の産生抑制作用を有する化合物の探索を行ない、MEK1 や MEKK1 などのリン酸化酵素の抑制作用に基づき、AP-1 や NF $\kappa$ B といった転写因子の活性化を抑制し、種々の細胞からの炎症性サイトカインの産生抑制作用やリンパ球やケラチノサイトの増殖抑制作用を示すことができる新規合成化合物 E6201 を見いだした。E6201 は、乾癬において既存薬にない有効性が期待されるだけでなく、アトピー性皮膚炎の動物モデルでも有効性を示していることから、様々な皮膚疾患に適用できる可能性が示された。

2) PGE2 受容体の一つである EP4 の新規アンタゴニストとして、ER-819762 などの新規合成化合物を見だし、自己免疫疾患において病因的とされる T 細胞である Th1 と Th17 に対して抑制的に働くことを明らかにした。さらに、EP4 アンタゴニストは、*in vitro* の細胞系において Th1 の分化抑制作用、樹状細胞から Th17 の増殖に重要とされる IL-23 産生抑制作用また IL-23 依存的な Th17 の増殖抑制作用を顕著に抑制することを見いだした。また、種々の自己免疫疾患動物モデルにおいて、予防的だけでなく治療的な有効性をも示しうることを明らかにした。

以上、本研究は、自己免疫疾患などに対して有用な化合物を発見すると共に、免疫応答における MAP キナーゼの役割、ならびに T 細胞サブクラス調節におけるプロスタグランジンの役割を明らかにしており、博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦

審査委員 創薬研究センター 准教授 藤田美歌子

