

論文要旨

論文タイトル：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

村本 賢三

論文内容の概要

自己免疫疾患は慢性の難治性疾患であり、リンパ球の機能異常により発症するとされている。その代表的なものとして、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性大腸炎、乾癬などがあり、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患も広義においては、含まれるとされる。この領域において、ステロイドを除いて、明確な作用を示す薬剤は少なかったが、近年多くの生物学的薬剤がその有効性を示し、これまでほとんど治療できていなかった疾患において、大きな革新となった。これらの生物学的薬剤は、有効性が明確であるが、高薬価であり、投与ルートが限られるため、より安価でかつ使いやすい薬剤の開発が期待されている。

そこで本研究では、臨床において効果が既に示されている TNF α 経路の抑制を考えた。そこで、その産生抑制作用を目指し、TNF α のプロモーターを組み込んだレポーターアッセイにより、スクリーニングを行った。その結果、非常に強力な抑制作用を示す f152A1 を見出したが、代謝的な問題点があった。そこで、合成展開を行い、その問題を解決する E6201 を見出すことができた。

E6201 [(3*S*,4*R*,5*Z*,8*S*,9*S*,11*E*)-14-(ethylamino)-8,9,16-trihydroxy-3,4-dimethyl-3,4,9,19-tetrahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecine-1,7(8*H*)-dione]はその TNF α の受容体などの下流にある MEK1 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal regulated kinase kinase-1) や MEKK1 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal regulated kinase kinase kinase-1) といったキナーゼの抑制作用に基づき、AP-1 や NF κ B といった転写因子の活性化を抑制する。その結果として、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証明された。そこで、これらの細胞系の作用から薬効が期待される、各種皮膚炎モデルにおいての効果を局所投与で検討した。

代表的な皮膚疾患の一つである乾癬は白血球浸潤や表皮の異常増殖を特徴とする原因不明の疾患である。乾癬において、これまでの一般的な治療剤である、ステロイド、ビタミン D3 誘導体、レチノイド誘導体は、急性の皮膚炎モデル、リンパ球依存的なモデル、表皮の増殖モデルといった各動物モデルでそれぞれ異なった薬理プロファイルを示し、すべてを抑制するものはなかった。一方、新規キナーゼ阻害剤である E6201 はこれらの動物モデルすべてで有効性を示し、非常にブロードな抑制作用を有することがわかった。以上のことから、E6201 は、既存薬にない有効性が乾癬において期待されると考える。また、E6201 はアトピー性皮膚炎の動物モデルでも有効性を示しており、これらの皮膚疾患に幅広く使用することができる可能性が示唆された。

一方、本研究では PGE2 受容体の一つである EP4 の新規アンタゴニスト、ER-819762, (S)-1'-(3,5-dimethylbenzyl)-2-ethyl-7,9-dimethoxy-10-methyl-5,10-dihydrospiro[benzo[e]imidazo[1,5-a]azepine-1,4'-piperidin]-3(2H)-one などの化合物を発見した。これまで、PGE2 は、細胞内 cAMP を上昇させることから、サイトカインの産生抑制作用を示し、抗炎症的に働くことが報告されていた。しかし、本研究により、この受容体の一つである EP4 のアンタゴニストが、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見出した。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 の増殖抑制作用を明確に抑制することがわかった。

そこで、これら Th1、Th17 が関与しているとされる動物モデルである、マウスコラーゲン関節炎やグルコース 6 リン酸イソメラーゼ誘導関節炎などの関節リウマチの動物モデルや多発性硬化症の実験的自己免疫脳脊髄炎 (EAE) モデルにおいて、この新規 EP4 アンタゴニストの検討を行った。その結果として、これら EP4 アンタゴニストは、種々のこれらの動物モデルにおいて、予防的また治療的投与においても有効性を示すことを証明した。更にこの新規 EP4 アンタゴニストは、これらの動物モデルにおいても、Th1 や Th17 を抑制することを示すことができた。これらのことから、EP4 受容体は in vivo においても Th1 や Th17 の分化、誘導、増殖に重要な働きをしていることがわかった。

免疫反応は非常に多くの分子が複雑に相互作用をしており、その調節は難しいが、これらのような阻害剤などを用い、前臨床でその役割を明確にし、臨床におけるその効果を確認していきたいと考える。