

博士論文の要旨及び審査結果の要旨	
氏名	栗本 貴史
学位	博士 (農学)
学位記番号	新大院博 (農) 第 220 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	生体における新規 Selective Glucocorticoid Receptor Modulator (JTP-117968) の抗炎症作用および副作用の評価に関する研究
論文審査委員	主査 教授・山田 宜永 副査 教授・杉山 稔恵 副査 教授・中野 優 副査 准教授・山城 秀昭 副査 名誉教授/所長・新村 末雄
<p>博士論文の要旨</p> <p>グルココルチコイドは、長年にわたり関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎およびネフローゼ症候群等の自己免疫・炎症性疾患に幅広く処方されている。一方グルココルチコイドは、特に全身的に投与した際に、糖尿病、骨粗鬆症、中心性肥満および高血圧等多くの副作用を引き起こすことが問題とされている。グルココルチコイドの局所製剤の開発は、これらの副作用の大幅な低減に貢献しているものの、経口および注射製剤を用いたグルココルチコイドの全身的投与は多くの自己免疫疾患をコントロールするために必要とされている。上述の副作用により使用するグルココルチコイドの用量や投与期間に制限がかけられているため、有益な抗炎症作用は維持され、副作用が低減した Selective Glucocorticoid Receptor Modulator (SGRM) は、臨床現場より最も求められている薬剤の一つとなっている。</p> <p>最近数十年間において、GRを介したTR活性とTA活性を分離することにより、抗炎症作用を維持し、副作用を低減させるSGRMの開発が数多く実施されてきたが、これまでに承認・上市に至った薬剤は存在していない。日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所において、同様の戦略で抗炎症作用を有し、副作用が低減しているSGRMの開発を開始し、非ステロイド骨格を有するJTP-117968を見出した。JTP-117968は、経口SGRMとして開発されていたfosdagrocoratの活性本体PF-802と類似構造を有する化合物である。</p> <p>第2章では、JTP-117968のGRおよび他のステロイド受容体ファミリーへの作用について検討を行った。その結果、JTP-117968は高選択性かつ強力なGRへの結合活性を示すことが示された。また既存のグルココルチコイドとは異なり、JTP-117968はMRに対してアゴニストおよびアンタゴニスト活性のいずれも有していないことが確認された。またJTP-117968は、部分的なTR活性を維持しつつ、TA活性が大幅に低下している化合物であることが明らかとなった。JTP-117968のTA活性はin vitroのみならずin vivoの試験においても既存ステロイド並びにPF-802と比較して大幅に低下していた。これらの知見より、JTP-117968が既存SGRMと比較して良好なTR/TA活性乖離を有するSGRMである可能性が示された。</p> <p>第3章では、JTP-117968のin vivoにおけるTR活性を評価するために、マウスLPSチャレンジモデルにおける作用を検討した。その結果、JTP-117968がin vitroのみならずin vivoにおいても部分的なTR活性を発揮することが示された。</p>	

さらに JTP-117968 の炎症病態への作用を確認する目的で、マウス CIA モデルにおける薬効についてプレドニゾロンや PF-802 との比較検討を実施した。JTP-117968 は、マウス CIA モデルにおいて、関節炎スコアに加え脾臓の相対重量増加に対して完全な抑制作用を示し、プレドニゾロンに匹敵する抑制効果を発揮した。以上のことから、JTP-117968 は、既存グルココルチコイドと同様に抗炎症作用を発揮することが期待できると考えられる。

第4章では、TA 作用が大幅に低下している JTP-117968 の副作用についてプレドニゾロン並びに PF-802 と比較検討した。マウスへの 28 日間反復経口投与を実施した結果、プレドニゾロンや PF-802 とは異なり JTP-117968 は、マウス大腿骨の BMD をほとんど変化させなかった。続いてヒト初代骨芽細胞を用いて、骨形成を負に制御する分子の一つである Dkk-1 の mRNA 発現に対する JTP-117968 の作用を検討した。その結果、JTP-117968 は、プレドニゾロンおよび PF-802 と比較して Dkk-1 mRNA 発現をほとんど誘導しなかった。以上のことより、JTP-117968 は、既存グルココルチコイド並びに既知の SGRM と比較してヒトにおける骨代謝に対する副作用が軽減される可能性が示された。

これらの結果より、良好な TR/TA 乖離を有する SGRM である JTP-117968 が、既存グルココルチコイドと比較して副作用が低減した免疫炎症疾患治療薬となる可能性を有していることが示唆された。

審査結果の要旨

本研究は、新規 SGRM JTP-117968 が良好な TR/TA 活性乖離を有することを明らかにした。その後、マウス LPS チャレンジモデルでの検討により、JTP-117968 が *in vitro* のみならず *in vivo* においても部分的な TR 活性を発揮することを明らかにした。さらに、マウス CIA モデルにおいて、JTP-117968 がプレドニゾロンに匹敵する病態進行抑制効果を発揮することを示した。また、JTP-117968 は、マウスへの 28 日間反復経口投与によりプレドニゾロンや既知の SGRM とは異なり、マウス大腿骨の BMD をほとんど変化させなかったことより、既存グルココルチコイドと比較してヒトにおける骨代謝に対する副作用が軽減される可能性が示された。

これらの研究成果は、良好な TR/TA 乖離を有する SGRM である JTP-117968 が、既存グルココルチコイドと比較して副作用が低減した免疫炎症疾患治療薬となる可能性を有していることが示唆されており、重要な学術的知見を提供している。

本研究の内容は、いずれもレフリーシステムの確立された学術雑誌に1件掲載されており、学術的価値が非常に高いと評価された。

よって、本論文は博士（農学）の博士論文として十分であると認定した。