The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Dark August rats
Author(s)	藤本, 哲雄
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41721
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【86】

氏　　名	藤本哲雄（ふじもと てつお）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14515　号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学位論文名	Ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Dark August rats. （Dark Augustラットに誘導した実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する，ホスホジエステラーゼ阻害剤イブジラストの抑制効果の研究）
論文審査委員	（主査） 教　授　柳原　武彦 （副査） 教　授　平野　俊文　　教　授　吉崎　和幸

論文内容の要旨

【目的】

細胞におけるサイトカインやNO合成は，セカンドメッセンジャー，cAMPの細胞内濃度によって制御されており，そのcAMPの合成は，アデニレートサイクラーゼによる産生とホスホジエステラーゼ（PDE）による分解との均衡の上に成り立っている。PDEには，7つのアイソエンザイムがあり，各種細胞に発現している。cAMPが細胞の諸機能をどのように制御しているのか十分には解明されていないが，その細胞内濃度の増加は，様々な細胞の機能の抑制と関連がある。最近，PDE阻害剤（PDEI）であるペントキシフィリン，ロリプラムが，多発性硬化症のモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）に対して効果があるという報告がなされている。本研究では，同じPDEIであり，本邦で気管支喘息及び脳血管障害の治療薬として広く用いられているイブジラストのEAEに対する抑制効果を評価した。

【方法ならびに成績】

牛MBPを，Dark August（DA）ラットの後趾に皮下注射し，EAEを誘導した。イブジラストの投与方法としては，2mg／kgまたは10mg／kgのイブジラスト溶解液を，免疫当日から免疫後16日まで経口投与する方法とEAEの症状発現日から発症後6日まで経口投与する方法とに分けた。コントロール群のラットには，生理食塩水を経口投与した。体重測定時に臨床症状をスコア化した。一酸化窒素の産生は，ラットの腹腔内マクロファージに，LPSさらにイブジラストを添加し，グリース反応で測定した。また，腹腔内マクロファージからのTNF－αの産生および鼠径部のリンパ節細胞からのIFN－γの産生は，ELISA法を使い，二重測定した。また，鼠径部のリンパ節細胞の増殖反応については，パルスした［^{3}H］チミジンの取り込みを三重測定することで評価した。組織学的評価としては，ラットの腰髄の細胞浸潤をスコア化した。イブジラスト（10mg／kg）を，免疫当日から免疫後16日目まで経口投与した群において，症状の抑制効果が認められた。イブジラストを症状発現後より投与した場合は，症状の抑制効果は認められなかった。低用量のイブジラスト（2mg／kg）投与群では，免疫後10日目に，急激な体重減少が認められたが，高用量のイブジラスト（10mg／kg）投与群では，免疫後12日目に極く軽度の体重減少が認められたにすぎなかった。免疫後12日目で最終投与後4～6時間の時点でのイブジラストの血中濃度は，高用量のイブジラスト（10mg／kg）投与群では，34.6±16.8ng／mlであった。実際イブジラストで治療中の患者のイブジラストの血中濃度は，20～30ng／

mlである。組織病理学的スコアは，高用量のイブジラスト投与群では，コントロール群と比較して，有意に低かった。また，イブジラストは，LPS刺激に関係なく，腹腔内マクロファージからのNO産生を促進した。一方，イブジラストは，TNF－α産生を濃度依存性に抑制した。また，リンパ球からのIFN－γ産生については，イブジラストの抑制効果は軽度であった。抗原特異的T細胞の増殖反応の抑制については，濃度依存性にイブジラストの抑制効果が認められた。

【総括】

本研究で，発症前投与群において，イブジラストにはEAEの症状抑制効果があることを初めて明らかにした。イブジラストは，マクロファージから産生されるTNF－αを，濃度依存性に抑制し，マクロファージによるNO産生を促進する。また，T細胞からのIFN－γ産生を軽度に抑制し，抗原特異的T細胞増殖を濃度依存性に軽度抑制する。高用量のイブジラスト投与群では，腰髄の炎症性細胞浸潤は，コントロール群と比較して，有意に少なかった。以上より，イブジラストはマクロファージ，リンパ球などの炎症性細胞の活性を抑えたり，それらの血管外への浸潤を抑制したりすることで，総合的に臨床効果を発揮しているものと考えられる。最近，ペントキシフィリンやロリプラムがEAEの症状を抑制するという報告がなされたが，その投与量は，ロリプラムで臨床用量の約2000倍であり，ペントキシフィリンで約60倍であった。ペントキシフィリンについては，最近臨床用量の約20倍では，EAEに対する抑制効果はなかったという報告がなされている。今回，イブジラストを臨床用量の約20倍で投与したところ，特に重篤な副作用は認めておらず，EAEに対する抑制効果を示した。その血中濃度（ラット）は，イブジラスト投与を受けている患者の血中濃度に近かった。また，イブジラストの臨床用量（～30mg／日）は，ロリプラム（0.15mg／日）の約200倍である。以上のことより，イブジラストは，ペントキシフィリン，ロリプラムと比較してより臨床用量に近い投与量で効果を認め，かつ使い易さの点で両者より優れている。結論として，イブジラストには，他のPDEIと同様に中枢神経系の炎症性疾患であるEAEの症状を抑制する効果があること，および同様の病態と考えられているヒトの中枢神経系の炎症性疾患である多発性硬化症の治療薬としても効果が期待できるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

多発性硬化症は，自己免疫性脱髄疾患であり，症状が再発寛解を繰り返したり，進行性に増悪する。現状では有効性のある治療に乏しく，ステロイドや免疫抑制剤などの非特異的な免疫抑制療法に頼らざるを得ず，治療が困難である。今回，多発性硬化症の動物モデルで効果の認められたホスホジエステラーゼ阻害剤イブジラストは，生体に重篤な免疫抑制をもたらすことなく有意に症状を抑制することが証明された。今後，多発性硬化症の患者に用いることで大いに効果が期待でき，画期的な治療薬と考えられる。治療が非常に困難である本疾患に対して新たな治療方法を確立する上で，この研究成果は斬新で学位に値するものと考える。