



Title	一酸化窒素とジペプチジルペプチダーゼIVの免疫系における生物機能解析
Author(s)	田中, 澄子
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43089
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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

氏 名	田 中 澄 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 0 0 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 1 年 1 1 月 2 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	一酸化窒素とジペプチジルペプチダーゼIVの免疫系における生物機能解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山 田 靖 宙 (副査) 教 授 金 谷 茂 則 教 授 小 林 昭 雄 教 授 関 達 治 教 授 菅 健 一 教 授 原 島 俊 教 授 福 井 希 一 教 授 二 井 輝 将 教 授 室 岡 義 勝 教 授 吉 田 敏 臣

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、一酸化窒素とジペプチジルペプチダーゼIVの免疫系における生物機能解析に関する研究をまとめたもので、緒論、本論3章、および総括の5章よりなっている。

緒論では、免疫系疾患、およびその治療薬について概説するとともに、本論文の構成を紹介している。

第1章では、犬ジステンパー様疾患の補助療法剤として使用されている Domon L の免疫賦活作用の解析を行い、Domon L が NF- κ B の活性化を介してマクロファージの一酸化窒素 (NO) 産生を亢進していることを明らかにしている。

第2章では、自己免疫疾患モデルを用いた一酸化窒素 (NO) の機能解析を行っている。自己免疫疾患である慢性関節リウマチの動物モデルであるラット関節炎モデル、および、同じく自己免疫疾患である潰瘍性大腸炎の動物モデルの病態解析を行い、これらの病態に NO が関与していることを示している。すなわち、関節炎モデルでは、関節炎の発症に伴って、病変部位である関節および、免疫系組織である脾臓で誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) mRNA の発現を認めている。潰瘍性大腸炎モデルでは、病変部位で iNOS 酵素活性の上昇を観察している。また、NO 合成酵素 (NOS) 阻害剤の病態改善作用の生物機能解析を行い、関節炎ラット脾細胞の増殖異常に non-T 細胞が産生する NO が関与していることを明らかにしている。マクロファージ・好中球を用いた実験では、NOS 阻害剤の病態改善作用のメカニズムの一つとして、これらの細胞からのサイトカイン分泌の抑制が考えられることを示している。

第3章では、T細胞の活性化抗原として知られているジペプチジルペプチダーゼIV (DP IV) の免疫系疾患における役割の検討を行っている。DP IV阻害剤は、マイトジェン刺激・抗原刺激によるラットリンパ球の増殖反応を抑制している。また、ラット関節炎モデルで3種類の既知 DP IV阻害剤の薬理評価を行い、これらの化合物が関節炎発症抑制作用を有することを示している。次に、微生物2次代謝産物から見いだされた DP IV阻害剤 TMC-2A の構造をもとにペプチドを合成し、DP IV阻害剤のスクリーニングを行っている。スクリーニングの結果見いだされた TSL-225は、TMC-2A と同じく不拮抗阻害剤で、その Ki 値は3.6 μ M であることを指摘している。最後に TMC-2A、TSL-225の関節炎モデルでの薬理評価を行い、これらの阻害剤が関節炎発症抑制作用を有することを示している。

総括では、本論文で得られた主要な結果をまとめている。

論文審査の結果の要旨

自己免疫疾患の治療には、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、免疫調整薬が使用されているが、長期間にわたって真に病態をコントロールする既存の薬は存在しない。また、免疫調整薬の作用機序に関しては、数多くの研究が行われているが、その作用点・作用メカニズムは明らかになっていない。これらのことから、作用点が明確で、免疫調整作用を持つ医薬品が求められている。本論文では、犬ジステンパー様疾患の補助療法剤として使用されている Domon L の免疫賦活作用の解析と、免疫系への関与が示唆されている一酸化窒素、ジペプチジルペプチダーゼIVの生物機能解析の結果を記述している。また、阻害剤を用いた解析から、これらをターゲットとした化合物が新たな免疫系医薬品となる可能性を示している。本研究の知見を要約すると以下の通りである。

(1) Domon L の免疫賦活作用の解析から、Domon L が NF- κ B の活性化を介してマクロファージの一酸化窒素 (NO) 産生を亢進していることを明らかにしている。

(2) 慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎の2種類の自己免疫疾患の動物モデルにおいて、一酸化窒素 (NO) が病態に関与していることを示している。

(3) 一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害剤が慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎の病態を改善することを示している。また、NOS 阻害剤の病態改善作用のメカニズムの一つとして、マクロファージ・好中球からのサイトカイン分泌の抑制が考えられることを示している。

(4) ジペプチジルペプチダーゼIV (DP IV) の免疫系疾患における役割の検討を行い、阻害剤を用いた実験から、DP IV がリンパ球の増殖反応に関わっていることを明らかにしている。また、DP IV 阻害剤が関節炎発症抑制作用を有することを指摘している。

(5) DP IV 阻害剤 TMC-2A の構造をもとに合成したペプチドを用いて、DP IV 阻害剤のスクリーニングを行い、新規 DP IV 阻害剤 TSL-225 を見いだしている。TMC-2A、TSL-225 についても、関節炎発症抑制作用を見いだしている。

以上のように、本研究では一酸化窒素、ジペプチジルペプチダーゼIVが、免疫系疾患の病態に関与していることを示し、これらの分子の機能を阻害する化合物が、新たな免疫系医薬品となる可能性を指摘している。これらの結果は、応用生物工学の発展に寄与するところが多い。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。