

氏名	柴 田 健 介		
学位の種類	薬 学 博 士		
学位授与番号	博 甲 第 943 号		
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 28 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)		
学位論文題目	新規合成物質 TOK-8801 の免疫調節作用に関する基礎的研究		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 田坂賢二	教授 篠田純男
	教授 丹羽皓二	教授 本田和男	

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

自己免疫疾患の一つである慢性関節リウマチの治療薬として非ステロイド性抗炎症剤、ステロイド剤、免疫調節剤及び免疫抑制剤が使用されているが、満足できるものはなく、現在我が国ではより副作用の少ない免疫調節剤の開発が求められている。そこで、新規合成物質、TOK-8801 (N-(2-phenylethyl)-3,6,6-trimethyl-5,6-dihydroimidazo [2,1-b] thiazole-2-carboxamide) の免疫調節作用に関する基礎的研究を行なった。リンパ球増殖反応系、flow cytometry 法で TOK-8801 は正常マウスのリンパ球のうち T 細胞、特に抑制性 T 細胞を活性化させやすいことが示された。そこで、抗体産生反応及び遅延型過敏反応に対する作用を検討した結果、本剤は免疫応答能が高い場合は反応を低下させ、低い場合はこれを回復させ、免疫調節作用のあることが判明した。この場合、前者においては抑制性 T 細胞機能の活性化、後者においては促進性 T 細胞機能の改善が関与していることが示唆された。次に、抗リウマチ作用について検討した。本剤は免疫の関与しない炎症には影響を及ぼさず、アジュバンド、コラーゲン惹起関節炎ラットや自己免疫疾患 MRL/l マウスにおける免疫異常改善に基づく関節炎、腎炎に対する予防効果を示した。これらのことより、TOK-8801 の抗リウマチ剤としての有用性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、慢性関節リウマチ (RA) 治療薬の開発を目指して新規合成されたイミダゾチアゾール化合物 TOK-8801 (N-(2-phenylethyl)-3,6,6-trimethyl-5,6-dihydroimidazo [2,1-b] thiazole-2-carboxamide) に関し、その基礎的検討を行い、本物質が典型的な免疫調節剤のひとつであることを明らかにしたものである。慢性炎症疾患である関節リウマ

チは自己免疫疾患の一つであり、その病因の基礎に免疫異常が存在する。現在RAの治療には非ステロイド性抗炎症剤、免疫調節剤、ステロイド及び免疫抑制剤がその状態、その状況に応じ使い分けられている。免疫調節剤はより原因療法に近い薬剤であるが、安全性、有効性の点で満足いく薬剤がないのが現状である。TOK-8801は動物実験において、安全性の高い物質であることが確認されており、今回、柴田君は特に *in vivo* の研究を行い、本物質が種々の免疫を介する慢性疾患モデルに対し、これまで知られているどの薬剤よりも微量で有効性を発揮すること、また典型的な免疫調節作用を有することを明らかにした。例えば、本剤は免疫の関与しないカラゲニン浮腫には影響を及ぼさず、アジュバント、Ⅱ型コラーゲン惹起関節炎ラットや自己免疫疾患MRL/lマウスにおける免疫異常を改善した。これらの知見は、本化合物をヒトRAの治療剤として開発することが有意義であることを示唆するものである。柴田君はさらに、本化合物が免疫担当細胞の一つであるT細胞、特に抑制性T細胞を活性化する作用の強いことを明らかにした。多くのRA患者では抑制性T細胞が障害されていることが知られている故に、本剤がヒトRAに適応された場合、その治療効果が大きいと期待される。

以上のように、本研究により、TOK-8801の慢性炎症の制御機構の一端が明らかにされたばかりでなく、本物質は実際に臨床に応用可能な化合物であることを強く示唆した意義は大きい。本研究の一部は既に国際的学術誌に発表もされている。よって、本論文は薬学博士の学位を授与するに値するものと判定した。