

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

| | | | |
|------------------|---|-------|-----------------------|
| フリガナ 氏名 (姓、名) | シオヤ ヒロキ 塩屋 裕樹 | | 授与番号 甲 1506 号 |
| 学位の種類 | 博士(薬学) | 授与年月日 | 2021年 3月 31日 |
| 学位授与の要件 | 本学学位規程第 18 条第 1 項該当者 [学位規則第 4 条第 1 項] | | |
| 博士論文の題名 | ONO-4641 の新規適応症探索に関する研究 | | |
| 審査委員 | (主査) 浅野 真司 (立命館大学薬学部教授) | | 稲津 哲也 (立命館大学薬学部教授) |
| | 中山 勝文 (立命館大学薬学部教授) | | |
| 論文内容の要旨 | <p>スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は脂質メディエーターの一つとして、スフィンゴシン受容体 (S1PR) を介してシグナル伝達することによって生理活性を発揮する。S1PR のうちでタイプ 1 の受容体である S1PR1 は血液中のリンパ球の循環に働くことが知られている。リンパ組織内の S1P 濃度は血液中の濃度と比べて低く、リンパ組織と血液との間で濃度勾配が形成される。S1PR1 を発現するリンパ球は、S1P の濃度勾配にしたがってリンパ組織から血液中へと移出される。これに対して、S1PR 作動薬はリンパ球に発現する S1PR1 のエンドサイトーシスを促して細胞膜表面での発現量を低下させることによって、リンパ球の S1P 濃度勾配に対する感受性を失わせる。多発性硬化症は、脳や脊髄へのリンパ球の浸潤を特徴とした自己免疫疾患であり、冬虫夏草由来の天然物の誘導体であるフィンゴリモド (FTY720) のような第一世代の S1PR 作動薬が有効な治療薬として用いられている。これに対して、ONO-4641 は、S1PR1 に対する選択性を高めた第二世代の S1PR 作動薬である。ONO-4641 は、多発性硬化症のモデル動物である自己免疫性脳脊髄炎モデルマウスで有効性を示し、さらに多発性硬化症の第 II 相臨床試験において用量依存的な有効性が示されている。本論文では、ONO-4641 が他のリンパ球介在性の自己免疫疾患においても有効性を示す可能性を考慮して、1 型糖尿病、および再生不良性貧血に対する有効性について、検討・評価した。</p> <p>第一部では、1 型糖尿病の自然発症動物モデルである非肥満糖尿病 (NOD) マウスにおいて、ONO-4641 が糖尿病の発症抑制、ならびに糖尿病の寛解誘導作用を示すことを発見した。また、その作用メカニズムは、末梢の血液中のリンパ球減少にともなう膵臓内のインスリン産生細胞の保護作用によるものと考えられた。</p> <p>第二部では、ドナーマウスのリンパ節細胞を、主要組織適合性が不適合であるレシピエントマウスに移植して骨髄細胞および造血幹細胞への免疫応答を誘導した再生不良性貧血モデルマウスにおいて、ONO-4641 が汎血球減少症と、骨髄破壊を軽減することを発見した。</p> <p>以上のように、第二世代の S1PR 作動薬である ONO-4641 がリンパ球介在性の組織炎症に起因する自己免疫疾患である 1 型糖尿病と、再生不良性貧血における新たな治療選択肢となることを見出した。</p> | | |

| | |
|--|--|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">論文審査の結果の要旨</p> | <p>本論文は、第二世代に位置づけられる新規 S1P 受容体作動薬である ONO-4641 が多発性硬化症に対する治療効果とは別に、1 型糖尿病に対する予防効果や寛解誘導作用をもつこと、再生不良性貧血における汎血球減少や骨髓破壊を軽減することを見出した点において評価できる。</p> <p>本論文の審査に関しては、2021 年 1 月 15 日（金）に公聴会を開催し、学位申請者による論文内容の説明の後、審査委員による学位申請者に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、第一部については、ONO-4641 を投与した場合に膵臓のインスリン陽性細胞の面積が有意に上昇しないのはなぜかという点、末梢血液中のインスリン濃度や、グルコース濃度はどのように変化するのかという点、ONO-4641 投与中止後に糖尿病の再発はみられないのかという点、糖尿病モデルマウスとして NOD マウスでの検討のみで十分なのかという点、などについて、多数の質問があり、これに対する回答、討論が行われた。また、第二部について、ONO-4641 を投与した場合にリンパ節の腫大が見られるのか否かという点、ONO-4641 や S1P 受容体作動薬の作用と、ケモカイン作動薬の作用を比較してどちらが有効であるのかという点、ONO-4641 が広く免疫抑制作用を持つことから、それともなう易感染性などの副作用は見られないのかという点などについて、多数の質問があり、これに対する回答、討論が行われた。さらに、ONO-4641 の開発に至る経過や、ヒット化合物の発見の元となった化合物ライブラリーはどのようなものか、ONO-4641 をはじめとする化合物の構造活性相関はどのようなものか、フィンゴリモドと比較した場合の ONO-4641 の優位性などについても、質疑・討論がなされた。いずれの質問に対しても学位申請者の回答はおおむね適切なものであった。以上により、公聴会での口頭試問結果を踏まえ、審査委員会は一致して、本論文は本研究科の博士學位論文審査基準を満たしており、博士學位を授与するに相応しいものと判断した。</p> |
| <p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">試験または学力確認の結果の要旨</p> | <p>本論文の公聴会は、2021 年 1 月 15 日（金）18 時 00 分～19 時 00 分にコラーニングハウス II 4 階 講義室において行われた。</p> <p>主査および副査は、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、学位申請者が十分な学識と、博士學位に相応しい能力を有することを確認した。</p> <p>したがって、本学學位規程第 18 条第 1 項に基づいて、学位申請者 塩屋裕樹氏に対し、博士（薬学 立命館大学）の學位を授与することが適当であると判断する。</p> |