

## 博士論文要旨

### 論文題名：ONO-4641 の新規適応症探索に関する研究

立命館大学大学院薬学研究科

薬学専攻博士課程

シオヤ ヒロキ

塩屋 裕樹

スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は S1P 受容体 (S1PR) である S1PR1-S1PR5 を介してシグナル伝達することによって生理機能を媒介する。ONO-4641 は第二世代の S1PR 作動薬であり、S1PR1 及び S1PR5 に選択性を示す。S1PR1 欠損マウスの情報から、S1PR1 が血中へのリンパ球再循環に必要であることが報告されている。S1P は血中に高濃度で存在し、その濃度勾配により S1PR1 を発現するリンパ球のリンパ系組織から血中への遊走が誘導される。S1PR 作動薬はリンパ球上の S1PR1 を細胞表面からダウンレギュレーションさせ、リンパ球を S1P 濃度勾配に無反応にする。多発性硬化症は脳や脊髄へのリンパ球浸潤を特徴とした自己免疫疾患である。ONO-4641 はそのモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルで有効性を示し、且つ多発性硬化症の第 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。このことは ONO-4641 が他のリンパ球介在性自己免疫疾患に対しても有効性を示す可能性を示唆している。1 型糖尿病は組織特異的な慢性自己免疫疾患で、T リンパ球を介した  $\beta$  細胞の破壊が病態に関与すると考えられている。また、再生不良性貧血は後天性の骨髄機能不全症候群で、大半の症例が自己寛容の破綻、傷害性ヘルパー T リンパ球の骨髄への浸潤ならびに造血幹細胞の破壊によって引き起こされることが示唆されている。そこで、本研究では ONO-4641 の新規適応疾患として 1 型糖尿病並びに再生不良性貧血の可能性検証を行った。

自然発症 1 型糖尿病の動物モデルである非肥満糖尿病 (NOD) マウスにおいて、ONO-4641 は糖尿病の発症抑制、ならびに糖尿病の寛解誘導作用を示した。また、その作用メカニズムは、末梢血のリンパ球減少に伴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推察された。一方、ドナーマウスのリンパ節細胞を主要組織適合性の不適合レシピエントマウスに移植して骨髄細胞及び造血幹細胞への免疫応答を誘導した実験的再生不良性貧血マウスモデルにおいて、ONO-4641 は汎血球減少症及び骨髄破壊を軽減することを示した。加えて、ONO-4641 は骨髄中に造血幹細胞を保持する作用を示した。

以上、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り得ることを見出した。

## **Abstract of Doctoral Dissertation**

### **Title: Exploring for novel indications of ONO-4641**

Doctoral Program in Pharmacy  
Graduate School of Pharmacy  
Ritsumeikan University  
SHIOYA Hiroki

Sphingosine 1-phosphate (S1P) mediates physiologic functions by signaling through the S1P receptors (S1PR), S1PR1-S1PR5. ONO-4641 is a second-generation S1PR agonist with selectivity for S1PR1 and S1PR5. Previous studies with S1PR1-deficient mice demonstrated S1PR1 is required for lymphocyte recirculation into the blood. S1P is present in high concentrations in the blood, and its concentration gradient induces the migration of lymphocytes expressing S1PR1 from lymphoid tissues into the blood. S1PR agonists cause the S1PR1 down-regulation on lymphocytes, which renders lymphocytes unresponsive to the S1P gradient in secondary lymphoid tissues. Multiple sclerosis is an autoimmune disease characterized by the infiltration of lymphocytes into the brain and spinal cord. ONO-4641 has shown efficacy in a model animal of multiple sclerosis and dose-dependent efficacy in phase II clinical studies for the treatment of multiple sclerosis. Accordingly, ONO-4641 was suggested to be also effective against other lymphocyte-mediated diseases. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a tissue-specific chronic autoimmune disease with  $\beta$ -cell loss by T-lymphocyte-mediated destruction. Aplastic anemia (AA) is an acquired bone marrow (BM) failure syndrome. Evidence in the majority of cases suggests that a breakdown in self-tolerance leads to infiltration of destructive T helper type-1 lymphocytes into the BM, where they target hematopoietic stem cells. In this study, we examined the possibility of ONO-4641 as novel indications for T1DM and AA.

In an animal model of spontaneous type 1 diabetes, ONO-4641 inhibited the development of diabetes and induced remission after the development of diabetes. The mechanism was inferred to be the protective effect of insulin-producing cells in the pancreas associated with a reduction of peripheral blood lymphocyte. ONO-4641 reduced pancytopenia and BM destruction in an experimental AA model. In addition, ONO-4641 induced the accumulation of hematopoietic stem cells in the BM.

In conclusion, it is expected that ONO-4641 will have therapeutic effects in patients with T1DM and AA.