

氏名 岡崎 優子

本研究はコンピュータによる論理的分子設計により開発された新規 Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) 阻害剤、IMD-0560 について、*in vitro* の系で RA 培養滑膜細胞の機能に及ぼす影響と、*in vivo* の系でマウスコラーゲン誘発性関節炎(CIA)モデルにおける効果を評価し、新たな抗リウマチ薬としての役割を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. IMD-0560 は、RA 培養滑膜細胞からの IL-6、IL-8、MCP-1 の産生を濃度依存的に抑制し、Gel shift assay の検討により濃度依存性に NF- κ B の DNA への結合を抑制し、NF- κ B 活性に対する直接的な効果を有することを確認した。
2. IMD-0560 の I κ B の発現に対する影響を測定する Western blotting の検討の結果、10 μ M の IMD-0560 により I κ B α の分解は完全に抑制された。また、免疫沈降した IKK 複合体を用いた In vitro kinase assay では、IMD-0560 処理により濃度依存性に GST-I κ B α のリン酸化が抑制され、滑膜細胞の IKK 活性が低下した。Reporter gene assay の結果 IMD-0560 が IC₅₀ として 0.25 μ M 以下の低濃度で IKK- β 活性を抑制することを認めた。
3. IMD-0560 は RA 滑膜細胞の増殖を濃度依存的に抑制した。また、細胞周期解析では、滑膜細胞の増殖は G0/G1 期から S 期への進行が抑制されていることが判明した。
4. マウスコラーゲン誘発性関節炎に与える影響についての検討では、IMD-0560 は関節炎の発症率、関節炎の重症度ともに濃度依存性に抑制し、膝関節の病理学的検討より得られた病理スコアと関節炎スコアは有意な相関があり、IMD-0560 投与群で病理学的にも有意な改善を認めた。

以上、本論文は、コンピュータによる論理的分子設計により開発された新規 Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) 阻害剤、IMD-0560 が、RA 滑膜細胞において IKK- β から NF- κ B のシグナル伝達経路を抑制することを確認し、コラーゲン誘発性関節炎に対して非常に有効であることを明らかにした。また、論理的分子設計による薬剤の開発が今後臨床応用の期待できる方法としてより一層期待できるものであることを確認した。本研究は、関節リウマチの新たな治療の一つとして重要な貢献がある有用な研究と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。