

時の全身クリアランスの変動の予測に有用であるかどうか diclofenac をモデル薬物として検証している。ヘパトサイトを用いた *in vitro* 実験系から予測した肝クリアランスと、肝ミクロソームを用いた水酸化とグルクロン酸抱合化の肝クリアランスを合計した結果は、いずれも AA と control ラットで得られた *in vivo* の全身クリアランスと一致した。これらのことから、substrate depletion assay とタンパク結合実験を用いた *in vitro* 評価系が、病態時における薬物の体内動態の影響についての予測に役立つ可能性が示された。特に、ヒトにおける主代謝物が不明な場合や第1および第2相代謝反応による複数の経路で代謝される開発中の化合物といった場合において、ヘパトサイトを用いた substrate depletion assay は、代謝クリアランスを評価する方法として簡便であり、高い有用性が示された。

本研究結果から、以上、四章にわたり得られた知見は、慢性炎症時において、薬物動態や薬効に関係するさまざまな生理学的因子が影響を受けることを明らかにしており、その結果生じる薬物クリアランスの変動の予測に有用な *in vitro* 実験系を示している。よって、本論文は博士（薬学）の学位論文に十分値するものと認める。

氏名	つばき まさひろ 椿 正 寛
学位の種類	博 士（薬学）
学位記番号	薬 第 8 4 号
学位授与の日付	平 成 21 年 9 月 15 日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	多発性骨髄腫での骨破壊における MIP-1 α の役割およびその抑制剤に関する研究

論文審査委員（主査）	教授	西	田	升	三
（副主査）	教授	市	田	成	志
（副主査）	教授	益	子		高

椿 正寛君の博士論文「多発性骨髄腫での骨破壊におけるMIP-1 α の役割およびその抑制剤に関する研究」はMIP-1 α による骨破壊促進機序、特に骨髄間質細胞および骨芽細胞におけるRANKL発現促進効果とその機序、およびこれらに対する抑制剤の発見と機序の解明を目指し、成果をまとめた論文である。

多発性骨髄腫は悪性の形質細胞腫であり、多くの場合、進行性の骨病変を伴い患者のQOLを著しく低下させる。この進行性骨破壊病変には、多発性骨髄腫細胞から分泌されるIL-6、TNF α 、およびIL-1 β の関与が知られているがこれら因子と骨破壊病変との相関性は得られていない。近年、この原因因子として注目されているのがMIP-1 α である。MIP-1 α は多発性骨髄腫患者の骨髄および血清中に多量に存在し、病態の進行と相関性があることが見出され、多発性骨髄腫における骨破壊において重要な役割を担う可能性が考えられるが、その詳細な機構は解明されていない。このことから、MIP-1 α による骨破壊促進機序およびこれらの過程を阻害する抑制剤の発見は骨破壊を抑制するうえで、重要な課題である。

本論文では、MIP-1 α が骨髄間質細胞および骨芽細胞に作用し、破骨細胞分化促進因子であるRANKLの発現を増加させることで破骨細胞分化を促進することを示している。また、その機序はMEK/ERK経路およびPI3K/Akt経路の活性化であることを明らかにしている。このことはMIP-1 α が多発性骨髄腫における骨破壊抑制のターゲット分子であることを示し、また、MIP-1 α によって発現が誘導されるRANKLも骨破壊抑制のターゲット分子になりえることを示唆している。さらにこれら因子を抑制する薬剤として、第三世代ビスフォスフォネートであるYM529/ONO-5920を用いて検討

しており、骨髄腫細胞からのMIP-1 α 分泌を抑制することを示し、その機序はメバロン酸経路中の中間産物であるグラニルグラニルピロリン酸の生合成阻害を介したRas/MEK/ERK経路およびRas/PI3K/Akt経路の抑制であることを明らかにしている。また、YM529/ONO-5920によって骨髄間質細胞でのRANKL発現を抑制することを示し、機序としてグラニルグラニルピロリン酸生合成阻害を介したRas/MEK/ERK経路の抑制であることを示唆し、これにより破骨細胞分化を阻害することを明らかにしている。

本論文ではこれまで、不明であったMIP-1 α による骨破壊促進機序を明らかにし、また、それら過程を抑制するビスフォスフォネートは多発性骨髄腫患者における骨破壊を抑制し、患者のQOLの向上に期待できる可能性を示している。

論文審査結果の要旨

椿 正寛君の博士論文「多発性骨髄腫での骨破壊におけるMIP-1αの役割およびその抑制剤に関する研究」はMIP-1αによる骨破壊促進機序、特に骨髄間質細胞および骨芽細胞におけるRANKL発現促進効果とその機序、およびこれらに対する抑制剤の発見と機序の解明を目指し、成果をまとめた論文である。

本論文では、MIP-1αが骨髄間質細胞および骨芽細胞に作用し、破骨細胞分化促進因子であるRANKLの発現を増加させることで破骨細胞分化を促進することを示している。また、その機序はMEK/ERK経路およびPI3K/Akt経路の活性化であることを明らかにしている。このことはMIP-1αが多発性骨髄腫における骨破壊抑制のターゲット分子であることを示し、また、MIP-1αによって発現が誘導されるRANKLも骨破壊抑制のターゲット分子になりえることを示唆している。さらにこれら因子を抑制する薬剤として、第三世代ビスフォスフォネートであるYM529/ONO-5920を用いて検討しており、骨髄腫細胞からのMIP-1α分泌を抑制することを示し、その機序はメバロン酸経路中の中間産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸の生合成阻害を介したRas/MEK/ERK経路およびRas/PI3K/Akt経路の抑制であることを明らかにしている。また、YM529/ONO-5920によって骨髄間質細胞でのRANKL発現を抑制することを示し、機序としてゲラニルゲラニルピロリン酸生合成阻害を介したRas/MEK/ERK経路の抑制であることを示唆し、これにより破骨細胞分化を阻害することを明らかにしている。

本論文ではこれまで、不明であったMIP-1αによる骨破壊促進機序を明らかにし、また、それら過程を抑制するビスフォスフォネートは多発性骨髄腫患者における骨破壊を抑制し、患者のQOLの向上に期待できる可能性を示している。また、椿 正寛君の研究成果はCancer Scienceなどの一流誌に掲載され、高い評価を受けている。以上のような理由から、本論文は博士論文として極めて価値が高いと判定される。

氏名	松田紗笛			
学位の種類	博士(薬学)			
学位記番号	薬第85号			
学位授与の日付	平成21年12月15日			
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当			
学位論文題目	ウサギ角膜上皮再構築モデルの開発ならびに本モデルを用いた眼刺激性試験代替法に関する研究			
論文審査委員(主査)	教授	岩	城	正 宏
(副主査)	教授	川	畑	篤 史
(副主査)	教授	市	田	成 志