

Novel disease-modifying anti-rheumatic drug
iguratimod suppresses chronic experimental
autoimmune encephalomyelitis by down-regulating
activation of macrophages/microglia through an
NF- κ B pathway

李, 広瑞

<https://hdl.handle.net/2324/1959084>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	李 広瑞
論文名	Novel disease-modifying anti-rheumatic drug iguratimod suppresses chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by down-regulating activation of macrophages/microglia through an NF- κ B pathway
論文調査委員	主査 九州大学 教授 新納 宏昭 副査 九州大学 教授 飛松 省三 副査 九州大学 教授 園田 康平

論文審査の結果の要旨

申請者らは多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスに対する新規治療薬として、重篤な副作用がなく広く臨床応用されている抗リウマチ薬イグラチモドの効果を解明することを目的とした。ミエリン乏突起膠細胞糖タンパク質ペプチド(MOG)35-55 で免疫したマウスに、イグラチモドを経口投与した。発症前からのイグラチモド予防投与は、急性および慢性 EAE の臨床症状を著しく減少させた。病理学的には、イグラチモドは脱髄の軽減と、CD3 陽性 T 細胞、F4/80 陽性かつ CD169 陽性マクロファージの脊髄への浸潤を有意に減少させ、対照群と比較して急性および慢性期の実質におけるマクロファージ/ミクログリア活性化を抑制した。また、EAE 慢性期の重症度、脱髄、ヘルパーT 細胞(Th1 / Th17)浸潤、マクロファージ/ミクログリア活性化を抑制し、NF- κ B p65 およびシクロオキシゲナーゼ-2 の発現を低下させた。培養実験では、イグラチモドはマクロファージおよびミクログリアにおける NF- κ Bp65 の核内移行および前炎症反応を阻害した。これらの結果は、イグラチモドが、NF- κ Bp65 の阻害による炎症性細胞浸潤および免疫細胞活性化を抑制することによって急性および慢性の EAE を改善することを示し、イグラチモドが急性および慢性の MS に対する新規治療薬となりうる可能性を強く示唆した。

以上の成績はこの方面の研究に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。