

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	三木 吾郎
審査委員		主査氏名	江口 洋
		副査氏名	池田 龍二
		副査氏名	池田 正浩
<p>[論文題名] 20 kDa PEGylated Adrenomedullin as a New Therapeutic Candidate for Inflammatory Bowel Disease</p> <p>[要旨] 降圧ペプチドであるヒトアドレノメデュリン(AM)は抗大腸炎活性も有している。今回の研究では PEG-AM(1-15)と AM(15-52)を結合させることにより、ポリエチレングリコール(PEG)化した AM を作成した。PEG-AM を用いて、<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の評価が行われた。高純度モノマーである PEG-AM(20kPEG-AM)は、1 型 AM 受容体を安定的に発現する HEK-293 細胞において、用量依存的に cAMP の産生を刺激した。20kPEG-AM の半減期はマウス皮下投与後 7.4 時間であった。デキストラン硫酸ナトリウムマウス大腸炎モデル(潰瘍性大腸炎モデル)において 20kPEG-AM の皮下投与は抗大腸炎効果を評価した。20kPEG-AM の単回および二回の皮下注射は、総炎症スコアを有意に減少させた。本研究結果は、20kPEG-AM がヒト炎症性腸疾患の治療薬として有望な候補であることを示唆した。</p> <p>学位審査時の質問事項として、主査および副査より、AM の具体的な作用機序、腎クリアランスの評価の有無、血圧低下と抗炎症作用の受容体との差異、今回の研究は予防的投与に近いが、本来は疾患モデルを作成してからの治療モデルが良いこと、単回投与で評価パラメーターに差異がみられなかった理由、炎症性サイトカインの測定の有無、病理組織学的評価で有意差が得られなかった理由、PEG 化以外の持続性製剤を得る方法、AM 受容体の組織標本での分布の評価、などについて質問があった。これらの質問事項に対して、妥当な回答が得られた。</p> <p>以上より、学位論文に値すると判断した。 なお、出席者はおよそ 10 名であった。</p>			