

論文題目 胃潰瘍副作用の少ない NSAID・フルオロロキソプロフェンに関する薬理学的研究

審査内容

本論文は、膜傷害性の少ない NSAID として同定されたロキソプロフェン (LOX) の誘導体フルオロロキソプロフェン (F-LOX) の抗炎症作用および関連する作用・副作用について、LOX を対照薬物として薬理的に比較解析した研究であり、以下の点を明らかにした。

1) ラットを用いて F-LOX の抗炎症作用および胃潰瘍誘発作用を LOX と比較した。その結果、F-LOX は LOX と同程度の抗炎症作用を持つにも関わらず、ほとんど胃潰瘍を起こさないことを見出した。また、胃粘膜細胞死を起こしにくいことが、F-LOX が LOX に比べ胃潰瘍を起こしにくい原因の一つになっていることを示唆した。

2) F-LOX は経口投与ではほとんど胃潰瘍を起こさなかったが、皮下投与では LOX と同程度に胃潰瘍を起こした。また、F-LOX をあらかじめラットに経口投与しておく、その後投与された NSAID による胃潰瘍形成が顕著に抑制されることを見出した。以上の結果から、F-LOX は胃粘膜に直接作用し胃粘膜を保護する働きがあることが分かった。また、LOX や他の NSAID とは異なり、F-LOX は胃粘膜での pH やムチン量を上昇させることを見出し、これが F-LOX の胃粘膜保護効果に関与していることを示唆した。

3) ラット正常胃粘膜細胞を用いて、F-LOX がムチン量を増加させるメカニズムを検討した。その結果、F-LOX はムチンの産生と分泌の両方を促進することにより、ムチン量を増加させていることを示唆した。さらに、F-LOX は細胞内 cAMP 量の増加を介してムチン産生を促進していることを示唆した。

以上、本研究は、F-LOX が LOX と同程度の抗炎症効果を持つにも関わらず、胃潰瘍を起こしにくいことを発見し、その分子機構を明らかにした研究である。F-LOX の有用性を明らかにした本研究は、博士の学位論文として評価できると判定した。

審査委員 環境分子保健学 教授 高濱 和夫

審査委員 生体機能分子合成学 教授 大塚 雅巳

審査委員 先端DDS学 教授 水島 徹

審査委員 医療薬剤学 准教授 渡邊 博志

