

# 博士論文要旨

## アトピー性皮膚炎の痒みの発症機序に関する研究

山田 佳史

アトピー性皮膚炎 (AD) は皮膚バリア機能の障害と環境抗原に対する免疫反応の異常によって特徴づけられる慢性炎症性皮膚疾患である。治療にはステロイド外用剤やタクロリムス軟膏が使用されるが、皮膚萎縮、灼熱感などの副作用のため、両薬剤の使用が制限される場合がある。また、AD の痒みに対しては抗ヒスタミン薬などが処方されるが、痒みを十分コントロールできないこともあり、AD の治療現場では十分な薬効を示し、副作用のない新規治療薬が求められている。そこで、NC/Nga マウスの AD 様皮膚炎の解析を通し、AD の病態解明、特に痒みの発症機序を明らかにすることを目的に研究を行った。

### 1. ダニ抗原誘発慢性皮膚炎モデルのプロファイル

ダニ抗原含有軟膏を反復塗布して誘発する慢性皮膚炎モデルの組織学的、免疫学的特徴を明らかにするとともに、掻痒行動回数の経時変化について検討した。その結果、モデル動物の組織学的、免疫学的な特徴は AD 患者に類似し、皮膚炎の発症後に掻痒行動回数が慢性的に増加し、ダニ抗原含有軟膏の塗布によって 2 相性に増加することを明らかにした。

### 2. ダニ抗原誘発慢性皮膚炎モデルの掻痒行動のメカニズム

ダニ抗原誘発慢性皮膚炎モデルの掻痒行動のメカニズムを解析する目的で、掻痒行動に対する即時型アレルギー反応および PAR-2 活性化の関与について検討した。その結果、chlorpheniramine (抗ヒスタミン薬) および cromoglycate (抗アレルギー薬) は 1 相目の掻痒行動回数の増加を抑制した。一方、gabexate (セリンプロテアーゼ阻害薬) および anti-PAR-2 antibody は 1 相目および 2 相目の掻痒行動回数の増加を抑

制または抑制する傾向を示した。以上の成績より、本モデルの搔痒行動に肥満細胞の脱顆粒による即時型アレルギー反応およびプロテアーゼによる PAR-2 活性化が関与する可能性を示した。

### 3. ダニ抗原刺激によるケラチノサイトからの痒み関連因子の産生

AD の痒みに対するケラチノサイトの関与を明らかにする目的で、HDM 抽出物が PAR-2 依存的なメカニズムを介してケラチノサイトからの痒み関連因子の産生を誘導するか否かについて検討した。その結果、HDM 抽出物の刺激により、ET-1 および MMP-9 の産生量が増加した。システインプロテアーゼ阻害薬は ET-1 および MMP-9 の産生に対して影響を及ぼさなかったが、セリンプロテアーゼ阻害薬および PAR-2 アンタゴニストは両メディエーターの産生を抑制した。以上の成績より、ケラチノサイトはダニ抗原由来セリンプロテアーゼによる PAR-2 の活性化を介して ET-1 および MMP-9 産生を誘導し、AD の痒みに関与する可能性を示した。

本研究では、ダニ抗原誘発慢性皮膚炎モデルの搔痒行動およびヒト由来ケラチノサイトからの痒み関連因子産生のメカニズムの解析を通し、AD の痒みの発症機序の一端を明らかにした。これらの知見は AD の病態解明の一助になるとともに、新規治療薬探索への有用な情報を与えるものとする。

#### 【略語】

- ET : endothelin
- HDM : house dust mite
- MMP : matrix metalloproteinase
- PAR-2 : proteinase-activated receptor-2

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	山田 佳史 ( 岡山県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 7 1 号
学位授与年月日	平成 2 9 年 9 月 2 5 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	アトピー性皮膚炎の痒みの発症機序に関する研究
論文審査委員	(主査) 原 英彰
	(副査) 北市 清幸
	(副査) 福光 秀文

アトピー性皮膚炎（AD）は皮膚バリア機能の障害と環境抗原に対する免疫反応の異常によって特徴づけられる慢性炎症性皮膚疾患であり、随伴する激しい痒みに対する効果的な治療薬はいまだ臨床応用には至っていない。本研究は、AD に伴う痒みの発症機序について基礎的に解析した成績をまとめたものである。はじめに、ダニ抗原含有軟膏反復塗布によって誘発した NC/Nga マウスの皮膚炎の特徴を解析し、組織学的、免疫学的に AD に類似すること、皮膚炎誘発後に搔痒行動回数が二相性に増加することを明らかにした。つぎに、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、セリンプロテアーゼ阻害薬および抗 PAR-2 抗体を用いて本マウスモデルにおける搔痒行動の発現機序を解析し、肥満細胞の脱顆粒による即時型アレルギー反応およびプロテアーゼによる PAR-2 活性化が関与する可能性を示した。つぎに、培養ケラチノサイトを用い、ダニ抗原刺激によるメディエーター産生を検討し、皮膚ケラチノサイトがダニ抗原由来のセリンプロテアーゼによる PAR-2 活性化を介して ET-1 および MMP-9 を産生し、AD の痒み誘発に関する可能性を明らかにした。以上の知見は AD の痒みの発症機序の一端を明らかにするとともに、新規治療薬探索への有用な手がかりを与えるものであり、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。