

## 学位論文審査の要旨

申請者は、アトピー性皮膚炎治療薬の創製を目指して、II型カンナビノイド (CB<sub>2</sub>) 受容体選択的作動薬 S-777469 の薬理作用を解析した。すなわち、アトピー性皮膚炎の病態モデルマウスの特徴を解析するとともに、それらを用いて S-777469 の抗炎症作用および抗そう痒効果を明らかにし、S-777469 が新しいアトピー性皮膚炎治療薬となる可能性を見出した。以下に本学位論文の審査結果を示す。

アトピー性皮膚炎は、「増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ」と定義されている。強い痒みによる不眠や集中力の低下、また皮疹による外見の悩みなどから、日常生活あるいは社会的活動に支障をきたし、患者の生活の質 (QOL) が著しく低下する疾患である。アトピー性皮膚炎の炎症や痒みに対して、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏、抗ヒスタミン薬が用いられているのが現状であるが、使用上の制限、副作用、効果の面などから、安全かつ有効性のより高い治療薬が求められている。

大麻に含まれる生理活性物質であるカンナビノイドは、2種類のカンナビノイド受容体を介して中枢神経系や免疫系などにおいて幅広い薬理作用を示す。すなわち、CB<sub>1</sub>受容体は中枢神経系に多く発現し、脳の高次機能に関与するのに対し、CB<sub>2</sub>受容体は主に免疫組織や末梢神経に発現し、免疫機能や痛み・痒みの調節に関与することが示唆されている。これまでに申請者らのグループでは、中枢神経への副作用が少ないアトピー性皮膚炎治療薬の候補として、CB<sub>2</sub>受容体選択的作動薬 S-777469 が合成されてきた。

申請者は、第一に、アトピー性皮膚炎治療薬を開発する上で、その病態の特徴をよく反映した動物モデルが必須となることから、これまでに使用されてきた NC/Nga マウスにおけるダニ抗原誘発皮膚炎モデルの有用性をさらに検討した。本モデルでは、反復の抗原曝露により、搔破行動の増加、皮膚炎スコアの上昇、血中 IgE 値の増加が持続的に認められた。これらのアトピー性皮膚炎症状は、マウスの爪を切除することによって搔破の影響を減らすことでいずれも明らかに低下したことから、皮膚炎の慢性化およびその維持には搔破行動自体が重要な役割を果たしており、痒みと搔破の悪循環 (itch-scratch-cycle) が生じていることが示唆される。以上より、本モデルはヒトのアトピー性皮膚炎と類

似した特徴を多く有しており、アトピー性皮膚炎の病態解明や治療薬の開発に有用であると考えられる。

次いで、ハプテン 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) に対するアレルギー性接触皮膚炎のモデルマウスおよび NC/Nga マウスのダニ抗原誘発皮膚炎モデルを用いて、S-777469 の抗炎症効果を解析した。S-777469 は、DNFB 誘発耳介炎症モデルの耳介の肥厚を有意に抑制し、ダニ抗原誘発皮膚炎モデルにおいても、S-777469 の投与によって、皮膚炎スコアの低下および皮膚の病理組織学的変化（表皮の肥厚や炎症性細胞浸潤）の改善が認められた。また、*In vitro* の細胞遊走実験では、S-777469 は  $CB_2$  受容体の内因性リガンドである 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) により誘導される好酸球様 EoL-1 細胞および単球様 HL-60 細胞の遊走を濃度依存的に阻害することが示された。さらに、LC-MS/MS による解析により、ダニ抗原誘発皮膚炎モデルの皮膚病変部の 2-AG 量が顕著に増加していることが明らかとなった。これらの結果から、2-AG が炎症局所への細胞遊走に関与しており、S-777469 は 2-AG による本作用を阻害することにより抗炎症作用を示すことが示唆される。

次いで、マウスおよびラットにおける各種起痒物質により誘発される搔破行動を指標に、S-777469 の抗そう痒効果を評価した。S-777469 は、ヒスタミン、サブスタンス P およびセロトニンにより誘発される搔破行動をいずれも有意に抑制した。このように、S-777469 は起痒物質の種類に関係なく搔破行動を抑制することが判明した。さらに、電気生理的解析により、S-777469 がヒスタミン誘発性神経発火を抑制することが明らかとなった。したがって、S-777469 は少なくともヒスタミン誘発性神経の興奮の抑制により抗そう痒作用を示す可能性が推察される。

申請者は、アトピー性皮膚炎の病態を反映しうる種々のモデルを用いて、 $CB_2$  受容体選択的作動薬 S-777469 が抗炎症効果および抗そう痒効果を示すことを明らかにした。上述のように、現在のアトピー性皮膚炎の治療は、ステロイド薬に頼るところが大きく、また十分に痒みを抑制する薬物は見出されていないことから、申請者の成績は、 $CB_2$  受容体がアトピー性皮膚炎の痒みを制御しうる創薬ターゲットと成り得る可能性を示唆するものであり、新規アトピー性皮膚炎治療薬創製にきわめて有用な発見であると判断できる。以上のことから、本論文は博士（薬学）の学位論文として相応しいものと認定した。

以上