

氏名	大場 史記
学位の種類	博 士（生物工学）
学位記番号	博 甲 第 8159 号
学位授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	Studies of Phosphodiesterase Type 4 (フォスフォジエステラーゼ 4 阻害剤に関する研究)
主査	筑波大学教授 農学博士 深水 昭吉
副査	筑波大学准教授 博士（薬学） 木村 圭志
副査	筑波大学講師 博士（学術） 加香 孝一郎
副査	筑波大学助教 博士（医学） 川口 敦史

論 文 の 要 旨

アトピー性皮膚炎は、遺伝的要因に環境要因が加わって発症し、そう痒のある湿疹を主病変として増悪・寛解を繰り返す罹患率・有病率の高い炎症性皮膚疾患である。現在、アトピー性皮膚炎を完治させる薬物療法はなく、湿疹病変の重症度、部位、年齢に応じて外用保湿剤や外用ステロイド剤などが選択され、そう痒に対して抗アレルギー薬などが使用される。しかし、痒みによる睡眠障害は生活の質を大きく損なうため、痒みと炎症に効果を示す新たな治療薬が期待されている。

Phosphodiesterase (PDE) は細胞内セカンドメッセンジャーである環状ヌクレオチドを加水分解する酵素で、これまでに 11 種類のサブファミリーメンバーが報告されている。その中で PDE4 は環状アデノシンモノリン酸 (cAMP) を分解する酵素として知られ、活性の亢進は炎症性メディエーターの産生上昇を介して、過剰な炎症反応を誘導することが報告されている。実際、アトピー性皮膚炎の湿疹病変部に浸潤しているリンパ球や好酸球、マスト細胞など炎症性細胞において、PDE4 活性が亢進していることが報告されている。現在、様々な PDE4 阻害剤が研究開発されているが、PDE4 阻害剤のクラス効果である催吐作用と薬効の分離が困難である。そこで、著者の属するグループでは、病変部位で作用しつつも、全身暴露は最小化される PDE4 阻害剤の研究開発を進め、非臨床試験において起炎刺激により誘発した皮膚炎症状の悪化を有意に抑制し、起炎刺激により誘発された搔破行動も抑制する新規 PDE4 阻害剤 E6005 を報告している。審査対象論文では、この E6005 の効果をヒトにおいて検証した。

先ず著者は、健康成人男性を対象として皮膚刺激性試験を実施し、E6005 軟膏に皮膚刺激性、光毒

麻疹及び光毒性がないことを明らかにした。皮膚刺激性試験後に、軟膏基剤を対照として同一被験者を無作為化して 5 日間反復塗布試験を実施し、安全性に問題はなく、忍容性は良好であることを示した。一方、全ての被験者で血漿中 E6005 及びその主たる代謝物である M11 濃度は定量下限値 (1 ng/mL) 未満であり、健康成人男性では E6005 は血中へ移行しないことを明らかにした。続いて著者は、日本人アトピー性皮膚炎男性患者を対象として、軟膏基剤を対照として無作為化を行い、10 日間反復塗布試験を実施し、安全性に問題はなく、忍容性は良好であることを示した。全ての被験者で血漿中 E6005 濃度は定量下限値未満であるものの、32 例中 3 例で血漿中 M11 濃度が検出されたことから、皮膚損傷のあるアトピー性皮膚炎患者では E6005 は直ちに M11 へ代謝され、この M11 も血漿中から速やかに消失することを明らかにした。更に、体幹背部の標的皮疹における重症度スコアのベースラインから最終評価時までの変化量は、軟膏基剤と比較して有意に大きく ($p = 0.003$; 共分散分析)、紅斑、浮腫・丘疹、浸出液・痂皮の低下から抗炎症作用の抑制、及び掻破痕の低下から掻破行動の抑制を示唆した。以上の結果から、E6005 の全身暴露は最小化され、非臨床試験で検証された効果が確認され、アトピー性皮膚炎患者に新規作用機序を持つ薬剤として提供できることが期待される。

審 査 の 要 旨

著者は、E6005 の非臨床試験結果から予想される「病変部位で作用しつつも、全身暴露は最小化される PDE4 阻害剤」というコンセプトを、健康成人（正常皮膚）とアトピー性皮膚炎患者（病変部）で比較することで証明した。これまでに蓄積された非臨床試験結果が、臨床試験結果へ外挿可能であることを示していることは大変重要である。そして、血中で速やかに代謝されるという薬物動態の特性を反映して、PDE4 阻害作用に基づく嘔吐などの中枢神経系へのクラスエフェクトが回避されることで、安全性、忍容性に優れていることを示した。一方、臨床試験の厳しい制約の下、非臨床試験で示されている抗炎症作用と痒みの抑制作用を確認し、E6005 のアトピー性皮膚炎に対する有効性も示唆しており、より大規模な臨床試験での検証、あるいは小児、乳幼児への対象の拡大等、本研究の更なる発展が期待される。

以上のように、著者は新規 PDE4 阻害剤である E6005 の薬剤特性をヒトにおいて初めて明らかにするとともに、その安全性・忍容性、更には有効性を明らかにした。これは新規作用機序に基づくアトピー性皮膚炎の治療法を拓くものであり、本研究の意義は大きいと判断される。

平成 29 年 1 月 16 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員の出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有する者として認める。