

|         |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名     | 篠倉 美理                                                                                                                                                                                                                                |
| 授与した学位  | 博 士                                                                                                                                                                                                                                  |
| 専攻分野の名称 | 医 学                                                                                                                                                                                                                                  |
| 学位授与番号  | 博 甲第 7199 号                                                                                                                                                                                                                          |
| 学位授与の日付 | 2025 年 3 月 25 日                                                                                                                                                                                                                      |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻<br>(学位規則第 4 条第 1 項該当)                                                                                                                                                                                             |
| 学位論文題目  | Topical application of activator protein-1 inhibitor T-5224 suppresses inflammation and improves skin barrier function in a murine atopic dermatitis-like dermatitis<br>(AP-1 阻害薬 T-5224 の外用により、アトピー性皮膚炎様モデルマウスの炎症が抑制され皮膚バリア機能が改善する) |
| 論文審査委員  | 教授 阪口政清      教授 和田 淳      教授 有吉範高                                                                                                                                                                                                    |

#### 学位論文内容の要旨

Activator protein-1(AP-1)は、炎症を制御する重要な転写因子の一つであり、AP-1 を阻害することで皮膚炎症の抑制が期待される。我々は、アトピー性皮膚炎患者における AP-1 の重要性と、アトピー性皮膚炎様モデルマウスにおける AP-1 阻害薬 T-5224 軟膏の効果、正常ヒト表皮角化細胞に対する T-5224 の効果を検討した。まず我々は、アトピー性皮膚炎患者の病変部表皮で、健常皮膚と比しリン酸化 AP-1 が有意に増加することを確認した。次に AP-1 阻害薬 T-5224 の軟膏を作成し、アトピー性皮膚炎様モデルマウスの耳介に外用し免疫関連遺伝子の発現を網羅的に解析したところ、*IL17a*、*Ifna1*、*S100a8*、*S100a9*等、様々な免疫関連遺伝子の発現が抑制された。さらに、皮膚バリア関連遺伝子 *Flg* の発現が有意に回復した。加えて、これらの効果は JAK 阻害薬バリシチニブの外用と併用することでさらに増強した。アトピー性皮膚炎を模したサイトカイン刺激下での培養ヒト表皮角化細胞においても、T-5224 の添加により病態形成初期に重要なサイトカイン *IL33* の発現が抑制され、*FLG* の発現が回復することを確認した。

#### 論文審査結果の要旨

アトピー性皮膚炎は多様で、現在多くの薬が世に出ているが、未だに良くなるものとそうでないケースがあり、そういったケースにも適用できる新たな創薬が求められている。今回の研究では、研究者は炎症で重要な転写因子 AP-1 に注目し、その阻害剤 T-5224 のアトピーへの効能について問うものとした。ハプテン誘発性アトピー様病態発症モデルマウスを用いた検討から、T-5224 が症状軽減に有効であることを新たに認めた。これには皮膚肥厚の抑制に加え、炎症性サイトカイン・ケモカインの産生抑制が顕著に起こっていた。AP-1 阻害剤がアトピー性皮膚炎の新たなオプションとして有効となる可能性を示した意味ある成果であった。

委員からは、薬剤の特性（AP-1 のどのようなコンプレックスを阻害するか、どのような機能を阻害するか）、他のアトピーモデルでの検討はどうか、アトピーが発症してから薬を塗布するとどうなるか（治療効果）、TGFβ が薬の投与で上昇しているが、線維化は現れていないか、など多く質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に話し、きちんと説得力を持って回答した。また、統計解析法の記載が少し気になり、それについて問われたが、こちらについても問題ないことを委員間で確認した。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。