

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 号	氏 名	治田 彩香
<p>[論文題名]</p> <p><b>Perampanel attenuates scratching behavior induced by acute or chronic pruritus in mice</b></p> <p>急性および慢性の痒みに対するペランパネルの効果</p> <p><i>Biochemical and Biophysical Research Communications, 533(4): 1102-1108, 2020.</i></p> <p><a href="https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.109">https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.109</a></p> <p>[要 旨]</p> <p>痒み（かゆみ）は生活の質にも影響を及ぼす不快な感覚であるが、健康障害としては軽視されてきた歴史的背景がある。近年、病的な痒みの重篤さが世界的に理解されるようになり、痒みの基礎研究も活発になってきたが、中枢神経系が深く関与している難治性痒みの発症メカニズムやその治療法は未だ解明されていない。これまでの研究から、グルタミン酸 AMPA/kainite(AMPA/KA)受容体が痒みの情報処理に関与していることが示唆されている。ペランパネルは、AMPA 受容体に対して高選択非競合的に結合し、受容体の活性を減弱することによってその効果を誘発する抗てんかん薬である。そこで、本研究では、ペランパネルの抗搔痒効果に関する行動薬理学的実験により、ペランパネルの抗搔痒薬としての可能性を検討した。</p> <p>この研究は急性の痒みモデル動物と慢性の痒みモデル動物を用いて実施した。急性の痒みモデルとして、ヒスタミン、クロロキンで誘発される搔痒症モデルマウスにおいて、様々な濃度の AMPA/KA 受容体拮抗薬である NBQX およびペランパネルを髄腔内投与し、誘発される急性の痒みに対する NBQX またはペランパネルの髄腔内投与の効果、引っ掻き行動の回数を指標にして評価した。その結果、NBQX の髄腔内投与によって、クロロキン及びヒスタミン誘発の引っ掻き行動は用量依存的に抑制され、これは過去の報告に矛盾のない結果であった。一方、ペランパネルの髄腔内投与により、クロロキン誘発の引っ掻き行動は用量依存的に抑制されたが、ヒスタミン誘発の引っ掻き行動は抑制されなかった。これらの結果から、AMPA 受容体は非ヒスタミン系の痒みの情報処理に関与していることが示唆された。</p> <p>慢性の痒みモデルは、マウスのうなじの背部皮膚にジフェニルシクロプロペノン（DCP）を塗ることによって生成される接触皮膚炎モデルと、NC/Nga マウスにアトピー誘導試薬である BiostirAD で処理したアトピー性皮膚炎モデルマウスを使用した。それらのペランパネル前投与による引っ掻き行動の回数の変化を調べることによって、</p>			

ペランパネルの慢性の痒みに対する効果を評価した。その結果、対照群と比較して、ペランパネルは用量依存的に接触皮膚炎モデルマウス及びアトピー性皮膚炎モデルマウスの慢性搔痒症に伴う引っ掻き行動を有意に抑制した。

以上の結果は、AMPA 受容体がマウスの急性及び慢性の痒みの情報伝達において重要な役割を果たしており、抗てんかん薬であるペランパネルが、ヒトの痒みを軽減する候補薬となる可能性を示唆している。

備考 論文要旨は、和文にあつては2,000字程度、英文にあつては1,200語程度