

ステロイドに代わる外用薬の可能性を提示

—皮膚の酵素の活性化が乾癬をひきおこす—

概要

ステロイド外用薬はさまざまな皮膚炎の治療にもっとも広く用いられている治療薬です。皮膚科での治療には欠かせない薬ですが、いっぽうで、皮膚が乾燥したり、吹き出物ができやすくなったりする副作用が知られています。したがって、とくに経過の長い皮膚炎の治療のためにも、あたらしい外用薬の開発が期待されています。

京都大学大学院医学研究科皮膚科学（梶島健治教授）の櫻井謙次 博士課程学生（現・天理よろづ相談所病院皮膚科医員）、大日輝記 同准教授らの研究グループは、p38-MAP キナーゼという酵素のはたらきをおさえることが、あらたな外用薬の開発につながることを発表しました。乾癬という慢性の皮膚炎は、刺激を受けやすい場所や加齢で発症しやすくなります。p38-MAP キナーゼは細胞のなかにある酵素で、外からの刺激や加齢によって皮膚で活性化しやすくなることが知られていました。本研究グループは、マウスの皮膚に p38-MAP キナーゼを活性化させる薬品を塗るだけで乾癬に似た症状を発症することを発見し、皮膚の p38-MAP キナーゼの活性化が発症の十分条件であることをつきとめました。さらに、乾癬の患者から病変部の皮膚を一部とって p38-MAP キナーゼの阻害薬を作用させると、皮膚組織での炎症性物質の産生がおさえられたことから、あたらしい外用薬の開発につながる可能性が示されました。

本研究成果は、2019年8月1日に米国の国際医学誌「Journal of Allergy and Clinical Immunology」にオンライン掲載されました。

マウスの耳の皮膚の変化



活性化薬の塗布によりp38-MAP
キナーゼが活性化した皮膚



活性化薬にあわせてp38-MAP
キナーゼ阻害薬を塗布した皮膚

1. 背景

ステロイド外用療法は、皮膚炎にステロイドを直接ぬる治療法です。1952年にその効果が発見されてから、ぬるだけで高い効果と安全性を発揮するよう研究開発が進み、現在使われているステロイド外用薬は全て20世紀に開発が終わっています。今では、さまざまな皮膚炎の治療で、もっとも広く用いられています。皮膚科での治療に欠かせない薬ですが、いっぽうで、皮膚が乾燥したり、吹き出物ができやすくなったりする副作用が知られています。したがって、あたらしいタイプの外用薬の開発が期待されています。

乾癬は、表面に銀白色の角質がつみ重なった赤い発疹が全身のあちこちにできる慢性の皮膚疾患で、本邦の有病率は1000人に2人から5人とされています。素因のある方で、刺激を受けやすい場所や加齢で発症しやすくなることが知られていますが、その理由はよく分かっていません。さまざまなあたらしい治療が登場するなかでも、外用治療は現在でも基本となる治療のひとつです。しかし、とくに経過の長い乾癬では、ステロイド外用治療中に生じる副作用が問題となることがあります。

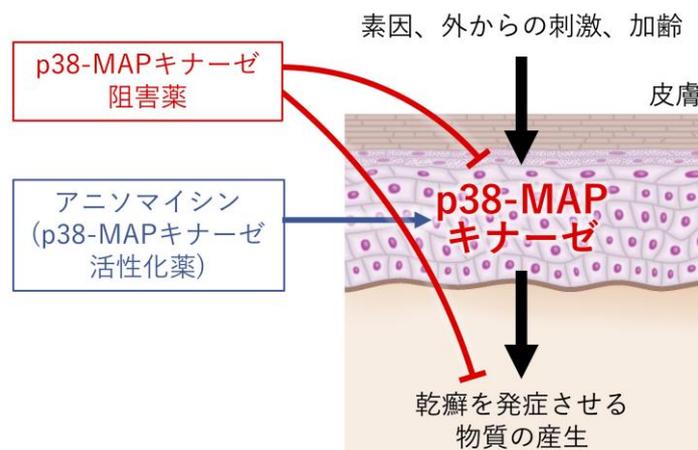
2. 研究手法・成果

本研究グループは、皮膚の表面をおおう細胞である表皮細胞のなかの TRAF6 という物質が、乾癬の発症にも、持続にも必須の物質であることを2018年に報告しました。そこで、TRAF6によって活性化される細胞内の物質を調べて、p38-MAPキナーゼという酵素に着目しました。p38-MAPキナーゼは細胞のなかにある酵素で、乾癬の病変部の表皮細胞で活性化していること、また、外からの刺激や加齢によって皮膚で活性化しやすくなることが知られていました。そこで、乾癬が発症するのは、皮膚でp38-MAPキナーゼが活性化するせいではないかと考えて、次の実験を行いました。

マウスの耳に、アノマイシンというp38-MAPキナーゼの活性化薬を1日1回ぬることで、5日後までに、乾癬に似た症状を実験的に生じさせることに成功しました。ここに、p38-MAPキナーゼの阻害薬をあわせてぬると、乾癬を発症しませんでした。さらに、乾癬の患者10人から病変部の皮膚組織を一部とってp38-MAPキナーゼの阻害薬を作用させると、ほぼ全員の皮膚組織で炎症性物質の産生がおさえられました。

以上の研究成果から、乾癬の発症には皮膚でのp38-MAPキナーゼの活性化が十分条件となること、また、素因や、外からの刺激、加齢による発症にも関与している可能性が示されました。したがって、p38-MAPキナーゼをおさえる外用薬の開発が、乾癬をふくむ皮膚炎の治療につながることを期待されます。

皮膚でのp38-MAPキナーゼの活性化が 乾癬発症の十分条件となる



3. 波及効果、今後の予定

この研究成果から、①皮膚での特定の酵素の活性化が、特徴的な皮膚炎の発症をきたしうること、②皮膚の p38-MAP キナーゼが、ステロイドに代わるあたらしい外用薬開発の標的となる可能性があることが示されました。

p38-MAP キナーゼ阻害剤は、内服薬での臨床試験で十分な効果が得られなかったことから、開発が中断された経緯があります。現在、本研究グループは、外用薬としてのリポジショニング（再利用）のため、乾癬以外の皮膚疾患も対象とすることを念頭に、課題の克服および外用薬の最適化の可能性について研究開発に取り組んでいます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究費の一部は日本学術振興会科学研究費（基盤 S「皮膚を場とする外的刺激に対する生体応答機構の包括的解明」、研究代表者・椛島健治、京都大学）によりまかなわれました。

<研究者のコメント>



大日准教授

ステロイドに対するバッシングがおこった 20 年前に比べて、皮膚科医が行うステロイド外用療法は進歩しています。今では、皮膚炎を生じた多くの患者さんに、根本治療のひとつとして用いられています。それでも、副作用が問題となることがあるのと、ニキビなど毛穴の炎症には使いにくいという弱点があります。したがって、各社があたらしい外用薬の開発に取り組んでいます。今回の発見も、まだみつかったばかりですが、課題をのりこえて、あたらしい外用薬の開発の可能性を探っていきたいと思います。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Cutaneous p38 MAPK activation triggers psoriatic dermatitis

(皮膚の p38-MAP キナーゼの活性化が乾癬の皮膚炎をひきおこす)

著者： Kenji Sakurai, Teruki Dainichi, Sandra Garcet, Soken Tsuchiya, Yosuke Yamamoto, Akihiko Kitoh, Tetsuya Honda, Takashi Nomura, Gyohei Egawa, Atsushi Otsuka, Saeko Nakajima, Reiko Matsumoto, Yuri Nakano, Masayuki Otsuka, Yoichiro Iwakura, Yenkel Grinberg-Bleyer, Sankar Ghosh, Yukihiko Sugimoto, Emma Guttman-Yassky, James G. Krueger, Kenji Kabashima

掲載誌： Journal of Allergy and Clinical Immunology DOI : 10.1016/j.jaci.2019.06.019