

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16355

研究課題名(和文) 尋常性乾癬に対するEGFR阻害薬を用いた新規外用療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new topical agent for psoriasis vulgaris.

研究代表者

高間 寛之(Hiroyuki, Takama)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：80780965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：乾癬のモデル細胞系として報告されているSTAT-3高発現ケラチノサイト細胞系において、EGFR1を添加し、表皮の増殖速度の評価を行う予定であった。また乾癬のモデル細胞系として報告されているSTAT-3高発現ケラチノサイト細胞系で立体培養を行う予定であった。計画を変更し、皮膚疾患における疾患特異的遺伝子の角化における役割や、その治療について報告を行った。NIPAL4遺伝子が角層中のアシルセラミドの代謝に関わること、およびその変異における病態にIL-17やIL-36が関係していることを報告した。爪乾癬の2症例において、合剤の外用ゲルが爪病変の症状改善に有用であることを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
角化症やその他の皮膚疾患の病態解明、新たな治療法の解明などにつながる臨床症例経験や、遺伝子関連疾患の皮膚での役割を報告することができた。

研究成果の概要(英文)：We reported on the role of keratinization of disease-specific genes in skin diseases and their treatment. We reported that the NIPAL4 gene is involved in the metabolism of acylceramide in the stratum corneum and that IL-17 and IL-36 are involved in the pathophysiology of the mutation. We reported two cases of nail psoriasis, who were successfully treated with corticosteroid and vitamin D3 analogue in topical gel formulation.

研究分野：皮膚科

キーワード：EGFR

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乾癬領域における主な研究対象は重症乾癬に対する全身療法であり、外用剤の新規開発は積極的には行われていない。

乾癬の病変では、表皮の増生、分化異常と、免疫細胞の活性化とが相互に positivefeedback による悪循環を形成する。

現在国内で使用されている乾癬外用剤は、ステロイド製剤 ビタミン D 誘導体制剤である。ステロイドは主として図中下の免疫細胞の抑制、ビタミン D 誘導体は図中上のケラチノサイトの分化異常や増生を抑制する。

免疫抑制に関わるステロイド製剤は効果発現が早く力価の強い物も使用されている一方で、増殖抑制、分化誘導に関わるビタミン D 誘導体制剤は作用が緩徐である。

EGFRI はビタミン D 製剤と同様に増殖抑制や分化誘導に関わるが、作用が強力であり、癌治療にも実際に使用されている。

EGFRI はケラチノサイトの増生を強く抑制することにより、表皮由来の TNF- α 、サイトカイン、ケモカインを減少させ、この悪循環に対し強く抑制的に働くと考えられる。

我々は、乾癬における全身療法の導入率を低下させるためには、新規の外用剤開発が最も効率的であると考えた。

現在のところ、ケラチノサイトの増殖抑制に関わる外用治療は効果発現が緩徐なビタミン D 誘導体のみであり、効果の強い選択肢が無いのが現状である。

そこで、直接的に表皮成長因子受容体(EGFR)を阻害する事により、乾癬の治療が出来ないか検討した。

2. 研究の目的

過去の報告で、抗がん剤の治療のため EGFRI を全身投与したところ、もともとあった乾癬の病変が消退した報告が多数見られた(Overbeck, TR et al. Dermatology. 2012)。骨粗鬆症治療薬であるビタミン D 誘導体の内服で乾癬が軽快した報告はないが、EGFRI 内服による乾癬軽快の症例報告は多く、中には劇的に軽快している報告も見られる。さらに、乾癬に対する EGFRI の外用剤は今までに研究されておらず、新規外用剤の開発対象として適切であると判断した。この研究は新たに開始する研究である。申請者はこれまでに乾癬に関連する研究に携わっており、乾癬をモデルとした細胞実験の経験を生かし(Takama H, et al. J Dermatol Sci 2013)、研究計画の立案が出来る。乾癬をモデルとした細胞系で立体培養を行い、EGFRI 添加により表皮増殖が抑制されるかどうかを形態学的に評価する。また乾癬のモデルマウスの皮疹部に EGFRI を外用塗布し、皮疹が軽減されるかどうかを形態学的に評価し、皮疹部における炎症性分子の発現量を評価する。EGFRI が乾癬病変に対し抑制的に働くかどうか、また EGFRI が実際に皮膚に外用することで副作用なく病変を抑えられるかどうかを評価する事は、臨床応用の是非を検討するために不可欠である。・学術的な特色：臨床的な裏付けが既にある程度されていることが最大の特色である。EGFRI

の内服で実際に乾癬病変が軽快した症例が多数見られる事は、この薬剤が標的となる細胞に届けば、ほぼ確実に病変に有効に働く事を示している。EGFRI の主な標的細胞はケラチノサイトであり、角層のバリアを超えて基底層まで到達すれば効果が挙げられる。

・独創的な点：EGFRI は、癌治療においては主に全身投与がされているが、全身投与では間質性肺炎や皮膚炎などの副作用が強く乾癬治療への応用は試みられなかった。外用という手法を取ることで、副作用を回避する事が可能となり、乾癬治療への応用を試みることができる。

・予想される結果と意義：この研究では外用剤をケラチノサイトに到達させる、いわゆる drugdelivery の問題を解決できれば、乾癬病変を消退させることが可能である。

乾癬は世界人口の約 3% と疾患人口が非常に多く、患者 QOL の低下や生物学的製剤医療経済の多用は社会的な負担となっている。既存の 2 種類の外用剤に加えて、新たな外用剤の開発は三者の併用による外用治療を可能とする。三者併用外用療法は中等症までの段階で乾癬の悪循環を断ち切り、重症化を防ぐことにより、医療費の増大、患者負担を軽減することができる。

3. 研究の方法

表皮成長因子受容体阻害薬(EGFRI)が、乾癬のモデルとなるヒト表皮培養細胞系においてもケラチノサイトの増殖抑制作用を有するかどうかを検証する。乾癬のモデルとなる表皮培養細胞系で立体培養を行い、角層側から EGFRI を添加することにより形態学的に乾癬の病変が軽快するかどうかを検証する。乾癬のモデルマウスの表皮病変に EGFRI を塗布し、皮疹が消退するかどうかを検証する。乾癬モデルマウスに全身性の皮疹を誘発し、EGFRI が全身性の炎症に対して抑制的に働くかどうかの検証をする。

4. 研究成果

乾癬のモデル細胞系として報告されている STAT-3 高発現ケラチノサイト細胞系において、EGFRI

を添加し、表皮の増殖速度の評価を行う予定であった。また乾癬のモデル細胞系として報告されている STAT-3 高発現ケラチノサイト細胞系で立体培養を行う予定であった。計画を変更し、皮膚疾患における疾患特異的遺伝子の角化における役割や、その治療について報告を行った。NIPAL4 遺伝子が角層中のアシルセラミドの代謝に関わること、およびその変異における病態に IL-17 や IL-36 が関係していることを報告した。爪乾癬の 2 症例において、合剤の外用ゲルが爪病変の症状改善に有用であることを報告した。角化症やその他の皮膚疾患の病態解明、新たな治療法の解明などにつながる臨床症例経験や、遺伝子関連疾患の皮膚での役割を報告することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shibata Akitaka, Yoshikawa Takenori, Makita Sumiko, Takama Hiroyuki, Arakawa Takeshi, Akiyama Masashi	4. 巻 46
2. 論文標題 Urticarial vasculitis and subcutaneous nodules in the extremities seen in a patient with mucopolysaccharidosis II after hematopoietic stem cell therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e63 ~ e64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/1346-8138.14585	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takama H, Yoshida M, Izumi K, Yanagishita T, Muto J, Ohshima Y, Nishie W, Shimizu H, Akiyama M, Watanabe D	4. 巻 98
2. 論文標題 Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-associated Bullous Pemphigoid: Recurrence with Epitope Spreading	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 983 ~ 984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2340/00015555-3010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shibata Tomoyuki, Muto Jun, Takama Hiroyuki, Yanagishita Takeshi, Ito Tatsuo, Watanabe Daisuke	4. 巻 46
2. 論文標題 Case of psoriatic erythroderma induced by the discontinuation of the chronic use of topical steroid after dialysis initiation and successfully treated with secukinumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e119 ~ e120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/1346-8138.14649	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kiyohara Takahiro, Nakamaru Sei, Miyamoto Mari, Shijimaya Takako, Nagano Naoko, Makimura Kaoru, Takama Hiroyuki, Akiyama Masashi, Tanimura Hirotsugu	4. 巻 45
2. 論文標題 Indeterminate dendritic cell neoplasm accompanied by eosinophilic pneumonia successfully treated by systemic steroid therapy: Report of the first case with muscular and parotid involvement and review of published work	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1444 ~ 1447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/1346-8138.14673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takama H, Yanagishita T, Muto J, Ohshima Y, Takahashi E, Tsuzuki T, Uchida K, Eishi Y, Akiyama M, Watanabe D	4. 巻 28
2. 論文標題 Granulomatous pigmented purpuric dermatosis containing Propionibacterium acnes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 540-542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3329	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hioki T, Takama H, Makita S, Shibata A, Akiyama M, Watanabe D.	4. 巻 27
2. 論文標題 Eosinophilic annular erythema localized on the neck.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 673-674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2017.3145.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hioki T, Takama H, Makita S, Chen KR, Watanabe D, Akiyama M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Leg ulcers associated with cutaneous vascular degeneration in a patient receiving pazopanib chemotherapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 546-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2017.3092.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash AR, Ikeda K, Arita M, Akiyama M, Murakami M.	4. 巻 8
2. 論文標題 PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 14609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms14609.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, Shimizu H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M.	4. 巻 177
2. 論文標題 Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis with a homozygous deletion mutation in SDR9C7.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e62-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15315.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hioki T, Takama H, Makita S, Akiyama M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Infant bald patch: ultrasonographic diagnosis of aplasia cutis congenita.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e276-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.14018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Klyohara T, Nagano N, Terai S, Nakamaru S, Makimura K, Takama H, Akiyama M, Tanimura H.	4. 巻 45
2. 論文標題 CD1a-positive cutaneous mastocytosis: Electron microscopic evidence of pleomorphic mast cell proliferation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e86-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14113.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hioki T, Takama H, Makita S, Watanabe K, Watanabe D, Akiyama M.	4. 巻 45
2. 論文標題 Cytomegalovirus reactivation accompanied by varicella zoster virus reactivation or reinfection in an adult patient of multiple myeloma during bortezomib therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 108-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13744.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----