

平成 30 年 5 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04884

研究課題名(和文)重症薬疹の発症病態解明に対する包括的検討

研究課題名(英文)Comprehensive study for pathogenesis of severe drug eruption

研究代表者

阿部 理一郎(Abe, Riichiro)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：60344511

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：1)重症薬疹における表皮細胞死のメカニズム解明：細胞死の詳細なメカニズムの解明を行った。通常necroptosis経路であるRIP1/RIP3 complex形成に加えMLKLのリン酸化を確認した。
2)細胞死阻害剤探索：ネクロプトーシス阻害剤となるFPR1アンタゴニストを探索した。数個の候補物質の同定することができた。さらに既存の薬剤(drug repositioning)としても数種の候補薬を同定した。
3)新たなバイオマーカー検索：患者サンプルを用い質量分析およびRNA-seqによるタンパク、遺伝子発現を比較することで重症薬疹に特異的の上昇する候補マーカーを数種同定した。

研究成果の概要(英文)：1) Mechanism of epidermal cell death in severe drug eruption: We clarified the detailed mechanism of cell death by Annexin A1 / FPR1. MLKL phosphorylation was confirmed in addition to the normal necroptosis pathway RIP1 / RIP3 complex formation.
2) Search for cell death inhibitors targeting Annexin A1 / FPR1: We searched for FPR1 antagonists to be inhibitors of necroptosis. Several candidate substances could be identified. In addition, several drug candidates were identified as existing drugs (drug repositioning).
3) Search for new biomarkers in severe drug eruption: By comparing proteins and gene expression by mass spectrometry and RNA-seq using patient samples, not only at the time of onset but also the onset prediction factor was searched. Several rising candidate markers specific for severe drug eruption were identified.

研究分野：皮膚科学

キーワード：重症薬疹 皮膚科学

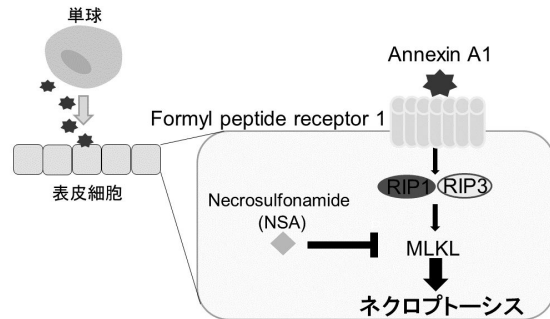
1. 研究開始当初の背景

薬剤による健康被害は厚生労働行政における国民医療に関して最も重要な課題の一つである。特に重症薬疹(中毒性表皮壊死症: TEN、Stevens-Johnson 症候群: SJS)において、TEN は致死率が 20%と高率であり、SJS は重度の視力障害を残すもので、早急な対策が望まれる。しかしながら重症薬疹の発症機序については未だ十分に解明されていない。本研究において発症予測マーカーおよび重症度予測マーカーの同定ができれば、重症薬疹発症を未然に防ぎ、さらに疾患特異的治療法の開発を通じて重症薬疹による死亡率を改善し、また重度の眼症状の後遺症を減らすことができる。

2. 研究の目的

1) 重症薬疹における表皮細胞死のメカニズム解明:

我々が同定した annexin A1/FPR1 による細胞死の詳細なメカニズムを明らかにするために、FPR1 刺激後のシグナル伝達経路の



解明を行う。

2) Annexin A1/FPR1 をターゲットにした細胞死阻害剤探索:

ネクロプトーシス阻害剤となる FPR1 アンタゴニストを探索する。FPR1 アンタゴニストはネクロプトーシスのシグナル因子の阻害剤に比し、疾患特異性があり、他のネクロプトーシス現象を抑制せず、副作用も少ないことが予想される。

3) 重症薬疹における新たなバイオマーカー検索: 重症薬疹におけるさらなるバイオマーカー検索のため、患者サンプルを質量分析および RNA-seq を用いてタンパク、遺伝子発現を比較することで発症時のみならず、発症予測因子の探索も行う。

3. 研究の方法

1) 重症薬疹における表皮細胞死のメカニズム解明:

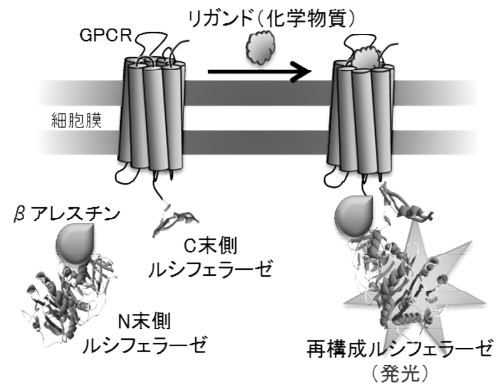
我々が同定した annexin A1/FPR1 による細胞死の詳細なメカニズムを明らかにするために FPR1 刺激後のシグナル伝達経路の解明を行う。

2) Annexin A1/FPR1 をターゲットにした細胞死阻害剤探索:

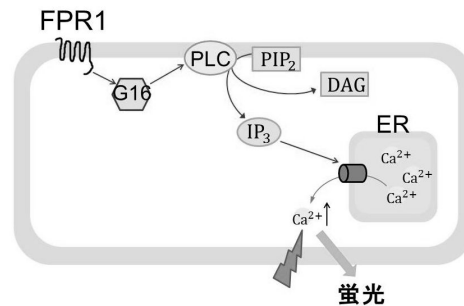
上記の成果を発展させ、ネクロプトーシス阻害剤となる FPR1 アンタゴニストを探索する。

FPR1 アンタゴニストはネクロプトーシスのシグナル因子の阻害剤に比し、疾患特異性があり、他のネクロプトーシス現象を抑制せず、副作用も少ないことが予想される。本研究は東京大学理学系研究科小澤岳昌教授と連携して行う。以下の arrestin アッセイと Ca アッセイ (G タンパク) を組み合わせ、阻害活性の高い候補を絞り込む。

* arrestin アッセイ

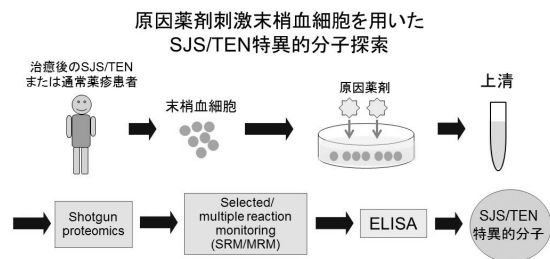


* Ca アッセイ (G タンパク)



3) 重症薬疹における新たなバイオマーカー検索:

重症薬疹におけるさらなるバイオマーカー検索のため、患者サンプルを用い質量分析および RNA-seq によるタンパク、遺伝子発現を比較することで発症時のみならず、発症予測因子の探索も行う。本研究は医薬基盤研究所プロテオームリサーチセンターの朝長 毅センター長と連携して行う。



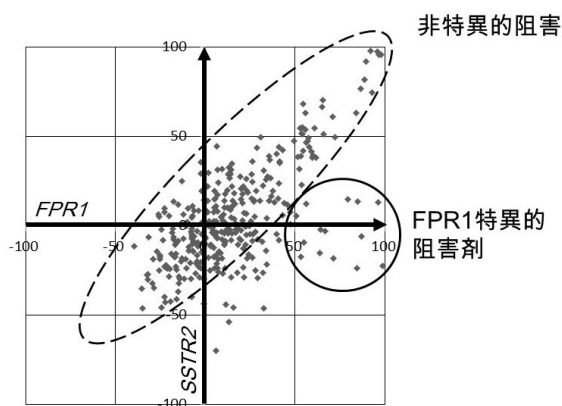
4. 研究成果

1) 重症薬疹における表皮細胞死のメカニズム解明:

我々が同定した annexin A1/FPR1 による細胞死の詳細なメカニズムを明らかにするために FPR1 刺激後のシグナル伝達経路の解明を行った。通常の necroptosis 経路である RIP1/RIP3 complex 形成を確認することができた。

さらに MLKL のリン酸化を確認した。これは通常の necroptosis 経路と同様であった。
2) Annexin A1/FPR1 をターゲットにした細胞死阻害剤探索:

上記の成果を発展させ、ネクロプトーシス阻害剤となる FPR1 アンタゴニストを探索した。FPR1 アンタゴニストはネクロプトーシスのシグナル因子の阻害剤に比し、疾患特異性があり、他のネクロプトーシス現象を抑制せず、副作用も少ないことが予想される。本研究は東京大学理学系研究科小澤岳昌教授と連携して行った。成果として、数個の候補物質の同定することができた。さらに既存の薬剤 (drug repositioning) としても数種の候



補薬を同定した。

3) 重症薬疹における新たなバイオマーカー検索:

重症薬疹におけるさらなるバイオマーカー検索のため、患者サンプルを用い質量分析および RNA-seq によるタンパク、遺伝子発現を比較することで発症時のみならず、発症予測因子の探索も行った。本研究は医薬基盤研究所プロテオームリサーチセンターの朝長毅センター長と連携して行った。通常薬疹と比べ、重症薬疹に特異的の上昇する候補マーカーを数種同定した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

1. Ito T, Shiromizu T, Ohnishi S, Suzuki S, Mabe K, Hasegawa A, Ujiie H, Fujita Y, Sato Y, Terai S, Kato M, Asaka M, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R.

Potential role of extracellular vesicle-mediated antigen presentation in Helicobacter pylori hypersensitivity during eradication therapy.

J Allergy Clin Immunol. In press

2. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, Chung WH.

An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity.

J Immunol Res. In press

3. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, Chodosh J, Cibotti R, Davis R, Denny JC, Dodiuk-Gad RP, Ergen EN, Goldman JL, Holmes JH 4th, Hung SI, Lacouture ME, Lehloenya RJ, Mallal S, Manolio TA, Micheletti RG, Mitchell CM, Mockenhaupt M, Ostrov DA, Pavlos R, Pirmohamed M, Pope E, Redwood A, Rosenbach M, Rosenblum MD, Roujeau JC, Saavedra AP, Saeed HN, Struwing JP, Sueki H, Sukasem C, Sung C, Trubiano JA, Weintraub J, Wheatley LM, Williams KB, Worley B, Chung WH, Shear NH, Phillips EJ.

SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jan - Feb;6(1):38-69.

4. Orime M, Tomiyama K, Hashidate H, Yoshida S, Hokari S, Tsuda A, Yokoyama H, Narita JI, Uchida Y, Kanekura T, Abe R, Ishii N, Hashimoto T, Kawai K.

Non-paraneoplastic autoimmune subepidermal bullous disease associated with fatal bronchiolitis obliterans.

J Dermatol. 2017 Apr;44(4):461-464.

5. Ansai O, Shimomura Y, Fujimoto A, Sakai A, Tsuchida Y, Hayashi R, Shigehara Y, Hama N, Abe R.

Case of pemphigus herpetiformis with immunoglobulin G autoantibodies against desmocollin-3.

J Dermatol. 2017 Jan;44(1):104-105.

6. Hama N, Shimomura Y, Arinami H, Maruyama R, Abe R.

Localized heat urticaria: Positive reaction of preheated autologous serum skin test.

J Dermatol. 2016 Sep;43(9):1099-100

7. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T; SJS/TEN Study Group.

Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

J Dermatol. 2015 Aug;42(8):768-77

8. Abe R.

Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

J Dermatol. 2015 Jan;42(1):42-8.

9. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Chuganji Y, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terasita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Fujita Y, Abe R, Taniguchi M, Nakagawa M, Asahina Y, Sakamoto N; NORTE Study Group.
Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions.
Hepatol Res. 2015 Aug;45(8):837-45.

〔学会発表〕(計 3 件)

Abe R. SJS/TEN and microbiome. SJS/TEN Symposium. Orland, USA. 2017.3

Abe R. The pathomecanism of SJS/TEN. Australian Society of Dermatological Research. Sydney, Australia. 2017.5

Abe R. The pathomecanism of SJS/TEN. World Congress of Dermatology, Vancouver, Canada. 2015.6

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

阿部 理一郎 (ABE, Riichiro)
新潟大学大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：60344511

(2)研究分担者

藤田 靖幸 (FUJITA, Yasuyuki)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号：80374437