

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16037

研究課題名(和文) 分子標的治療薬による皮膚障害における表皮自然免疫応答の研究

研究課題名(英文) Study of skin innate immune response in cutaneous adverse effects caused by molecular targeted agents

研究代表者

御守 里絵 (OMMORI, RIE)

奈良県立医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：20533722

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)：上皮成長因子受容体(EGFR)阻害薬は種々の悪性腫瘍の治療に頻用されるが、ざ瘡様皮疹などの皮膚症状を高率に生じる。しかし、薬疹発症機序については未だ不明な点が多い。本研究では、EGFR阻害薬が患者皮膚の自然免疫応答に及ぼす影響を検討することで、分子標的治療薬による皮膚障害の病態解明を目指した。その結果、EGFR阻害薬投与によりざ瘡様皮疹を生じた患者において、 α -defensin-1、-3の産生量が有意に減少することが明らかになり、EGFR阻害薬による α -defensin産生抑制は、薬疹の病態形成に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、EGFR阻害薬によるざ瘡様皮疹発症には α -defensinが非常に強く関与し、 α -defensin産生抑制効果が、EGFR阻害薬による皮膚症状の病態形成にかかわっている可能性が示唆された。このことから、将来的には α -defensin含有外用薬などにより患者皮膚局所の α -defensinを補充することで、ざ瘡様皮疹の発症を予防できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) are a well-established targeted therapy for several cancers, and these drugs frequently cause cutaneous adverse effects such as papulo-pustular eruptions. However, the mechanism of the reactions remains unclear. In the present study, we investigated whether EGFRIs have an influence on innate immune response in patients' skin to reveal the pathological mechanism of cutaneous adverse reactions caused by EGFRIs. We found that human α -defensin(hBD)1 and hBD3 were significantly decreased in patients with papulo-pustular eruptions. Our results may suggest that a reduction in hBD contributes to the increased incidence of papulo-pustular eruptions.

研究分野：皮膚科学

キーワード：EGFR阻害薬 分子標的治療薬 薬疹 ざ瘡様皮疹 自然免疫応答 抗菌ペプチド human α -defensin

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬などの分子標的治療薬が種々の悪性腫瘍の治療に頻用される一方で、これらの薬剤によるざ瘡様皮疹などの皮膚症状が増加してきているが、薬疹発症の詳細なメカニズムについては未だ不明な点が多い。

(2) これまでにわれわれは、表皮ケラチノサイトで産生される特定の抗菌ペプチドの発現が EGFR 阻害薬により選択的に抑制されることを明らかにした。

(3) この結果は、EGFR 阻害薬がケラチノサイトの自然免疫応答に影響を及ぼし、実際の EGFR 阻害薬投与患者における皮膚症状の病態形成に関与している可能性を示唆している。

2. 研究の目的

上記背景委に基づき、実際に EGFR 阻害薬を投与されている患者について、EGFR 阻害薬が皮膚の自然免疫応答にどのような影響を及ぼすのかを検討し、薬疹発症機序の一端を明らかにするとともに、その治療法、予防法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) EGFR 阻害薬投与患者 (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 投与患者 16 名、抗 EGFR モノクローナル抗体 (EGFR mAb) 投与患者 22 名) の頬部角質を薬剤投与前および投与開始後 1 週間毎に採取し、得られたタンパク抽出液中の α -defensin 量を ELISA 法にて測定する。同時に患者の皮膚症状との相関について解析する。

(2) 薬剤投与前後の α -defensin 産生量の変化について、サブタイプ毎の相関を解析する。

(3) これまでの研究から、*in vitro*において、 α -defensin-1 および-3 は主に黄色ブドウ球菌刺激により産生誘導され、EGFR mAb 存在下ではこの産生が抑制されることが明らかになっている。そこで、黄色ブドウ球菌刺激による α -defensin 産生メカニズムを解明するために、EGFR 下流のシグナル伝達を阻害した培養ケラチノサイトを用いて、黄色ブドウ球菌が表皮ケラチノサイト自然免疫応答へ及ぼす影響について検討を行う。

4. 研究成果

(1) EGFR 阻害薬を実際に投与された患者の皮膚においても、*in vitro*の研究結果と同様に、薬剤投与後に抗菌ペプチド α -defensin の産生量が減少した。

(2) α -defensin 産生量の減少に伴い、ざ瘡様皮疹が出現する傾向がみられた。この傾向は、EGFR mAb 投与患者においてより顕著に認められた。

(3) EGFR mAb 投与患者 22 名のうち薬剤投与後にざ瘡様皮疹を生じた 14 名において、 α -defensin-1 および-3 の産生レベルが有意に減少し、 α -defensin-2 の産生レベルについても、有意差は認められないものの、減少傾向を示した。

(4) EGFR 阻害薬を投与後にざ瘡様皮疹を発症しなかった患者においては、 α -defensin 産生量の変化についての明らかな傾向は認められなかった。

(5) 薬剤投与前後の α -defensin 産生量の変化について、サブタイプ毎の相関を解析したところ、 α -defensin-1 と α -defensin-3、および、 α -defensin-2 と α -defensin-3 の間で正の相関関係を示した。

(6) EGFR 下流のシグナル伝達阻害薬として、Raf 活性を阻害するソラフェニブ、MEK 活性を阻害するトラメチニブ、mTOR を標的分子とするエベロリムス、テムシロリムス、マルチキナーゼ阻害薬のスニチニブをそれぞれ単独で用いて、黄色ブドウ球菌に対する培養表皮ケラチノサイトの自然免疫応答についての検討を行ったが、いずれの薬剤も α -defensin 産生へ影響を及ぼさな

かった。

以上の結果より、EGFR 阻害薬によるざ瘡様皮疹の発症に α -defensin 産生の低下が関与していることが示唆された。分子標的治療薬により生じたざ瘡様皮疹の病巣部では細菌感染が認められ、黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌が高率に検出されることが報告されており、今回の研究で、EGFR 阻害薬投与患者皮膚における α -defensin 産生レベルの減少が、薬剤によるざ瘡様皮疹発症の前にみられたことから、 α -defensin 発現レベルの減少が、おそらく細菌感染を介して皮膚症状の病態形成に関与しているのではないかと考えられる。EGFR 阻害薬によるざ瘡様皮疹発症の詳細なメカニズムは不明であるが、将来的には α -defensin 含有外用薬などで局所の α -defensin を補充することにより、分子標的治療薬によるざ瘡様皮疹発症の予防に役立てることが出来る可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Ommori R., Park K., Miyagawa F., Azukizawa H., Kanno M., Asada H.	4. 巻 178
2. 論文標題 Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitory monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors have distinct effects on the keratinocyte innate immune response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 796 ~ 797
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bjd.15445	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 Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Miyashita K, Iioka H, Miyashita N, Nishikawa M, Himuro Y, Ogawa K, Asada H	4. 巻 98
2. 論文標題 Predominant Contribution of CD4 T Cells to Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Load in the Peripheral Blood of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome and Persistent HHV-6 Infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 146 ~ 148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2340/00015555-2791	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 Nakamura-Nishimura Y., Miyagawa F., Miyashita K., Ommori R., Azukizawa H., Asada H.	4. 巻 178
2. 論文標題 Serum thymus and activation-regulated chemokine is associated with the severity of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1432
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bjd.16132	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 Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Azukizawa H, Asada H	4. 巻 98
2. 論文標題 Up-regulation of Human Herpesvirus 6B-derived microRNAs in the Serum of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 612 ~ 613
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2340/00015555-2925	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 Ommori R., Nakamura Y., Miyagawa F., Shobatake C., Ogawa K., Koyama F., Sho M., Ota I., Kitahara T., Hontsu S., Muro S., Asada H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Reduced induction of human defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14311	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5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Rie Ommori, Fumi Miyagawa, Hiroaki Azukizawa, Hideo Asada
2. 発表標題 Human α -defensins are involved with pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors.
3. 学会等名 49th ESDR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Ommori, Fumi Miyagawa, Hiroaki Azukizawa, Hideo Asada
2. 発表標題 Human α -defensins are involved with pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors.
3. 学会等名 44th Annual Meeting of the JSID (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 御守里絵
2. 発表標題 EGFR阻害薬による皮膚障害の発症機序
3. 学会等名 第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rie Ommori, Yuki Nakamura, Fumi Miyagawa, Chinatsu Shobatake, Kohei Ogawa, Fumikazu Koyama, Masayuki Sho, Ichiro Ota, Tadashi Kitahara, Shigeto Hontsu, Sigeo Muro, Hideo Asada
2. 発表標題 Reduced induction of human α -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR monoclonal antibodies.
3. 学会等名 45th Annual Meeting of JSID (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 御守里絵、西村友紀、正畠千夏、小川浩平、宮川史、浅田秀夫
2. 発表標題 表皮自然免疫応答に着目したEGFR阻害薬による薬疹の病態解明
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関