

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460633

研究課題名(和文) 抗悪性腫瘍薬誘発性ざ瘡様皮疹の分子機構解明とその治療薬の開発に関する薬学基盤研究

研究課題名(英文) Pharmaceutical studies for the elucidation and prevention of molecule-targeting therapeutic agents-induced acne-like rash in cancer patients

研究代表者

佐藤 隆 (Sato, Takashi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90266891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：抗悪性腫瘍効果を有するゲフィチニブなどは上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ(EGFR-TK)の選択的阻害剤(EGFR-TKI)である。この薬剤は副作用としてざ瘡様皮疹を高頻度に発症させる。本研究では、経口投与した薬剤の毛包・脂腺系への移行、ヒト皮脂腺より前駆脂腺細胞の樹立、EGFR-TKIによる皮脂産生促進、皮脂産生抑制作用をもつ新規ざ瘡予防・治療薬候補物質などの新知見を見出した。本研究成果は、抗がん薬によるざ瘡様皮疹の発症機構とその予防・治療に関する薬学的新知見を見出し、今後の抗がん薬の適正使用とアピアランスケアに貢献する。

研究成果の概要(英文)：A treatment of EGF receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) such as gefitinib and erlotinib has been reported to frequently exhibit a typical side effect, acne-like rash, in cancer patients. However, there is little evidence in molecular mechanisms of acne-like rash as well as the therapeutic and preventive strategies against the side effect in the skin. In the present study, we have provided novel evidence that 1) EGFR-TKIs are excreted to sebaceous units in the skin of humans, 2) human sebaceous progenitor cells are prepared, 3) EGFR-TKIs augment the sebum production, and 4) pharmacological candidates to suppress the sebum production are found from natural products. These findings are likely to make contributions to the promotion of proper use of EGFR-TKIs as well as other anti-tumorigenic agents and to the appearance care of cancer patients.

研究分野：生化学、皮膚科学、細胞生物学

キーワード：ざ瘡様皮疹 ゲフィチニブ 皮脂腺 皮脂 脂腺細胞 抗がん薬

### 1. 研究開始当初の背景

EGFR-TK 阻害を作用機序とする抗がん薬には、分子標的薬のゲフィチニブやエルロチニブなどがある。これら薬物の副作用として皮膚障害、特に顔面や胸部などに高発現する“ざ瘡様皮疹”は患者に精神的苦痛を強い、クオリティー・オブ・ライフ(QOL)を低下させ、かつがん治療継続にも影響を与える。現在、このような皮膚障害にはステロイド剤や抗菌薬による対処療法が施されており、ざ瘡様皮疹の発症機構の解明や予防・治療薬の開発および適正使用には至っていない。そこで、本研究において抗がん薬によるざ瘡様皮疹の発症機構の解明とその治療・予防薬（法）の開発に取り組むこととした。

### 2. 研究の目的

本研究では、がん治療における EGFR を標的とする抗がん薬によるざ瘡様皮疹の分子機構を明らかにし、その治療・予防法(薬)の開発を目的として、既存実験動物モデルに加え、開発したヒト脂腺細胞を駆使して、皮膚科医との綿密な連携のもと、薬物の皮膚移行性、脂腺産生調節および薬剤の適正使用について以下の5項目を検討した。

- (1) 抗がん薬の皮膚移行性と脂腺機能調節
- (2) 不死化ヒト脂腺細胞の開発
- (3) 新規ストレスセンサーとしての脂腺機能に対する抗がん薬の作用
- (4) ざ瘡様皮疹予防薬としての抗菌薬の薬効評価
- (5) 脂腺機能調節に基づく新規ざ瘡様皮疹予防・治療薬（法）の開発

### 3. 研究の方法

- (1) 抗がん薬の皮膚移行性と脂腺機能調節：抗がん薬を投与した実験動物(ハムスター)の皮膚組織、また患者由来皮疹内容物中の薬物を質量分析法(LC/MS)により測定し、薬剤皮膚移行性を解析する。また脂腺培養モデルにおいて、脂腺独自の脂質代謝調節(トリアシルグリセロールおよび脂肪滴形成促進因子の産生など)を生化学的に検討する。
- (2) 不死化ヒト脂腺細胞の開発：ヒト脂腺細胞を安定に使用できるようにするため、

細胞老化阻止遺伝子をレンチウイルスを用いて導入し、脂腺細胞としての分化機能を保持する不死化ヒト脂腺細胞を開発する。

- (3) 新規ストレスセンサーとしての脂腺機能に対する抗がん薬の作用：投与薬剤は生体にとって“ストレス”と捉え、脂腺局所のストレス応答をストレスホルモン産生調節やストレスホルモンによる脂腺機能調節の観点から検討する。
- (4) ざ瘡様皮疹予防薬としての抗菌薬の薬効評価：ざ瘡様皮疹の対処療法として処方される抗菌薬の脂腺産生に対する作用を培養脂腺細胞を用いて検討する。
- (5) 脂腺機能調節に基づく新規ざ瘡様皮疹予防・治療薬（法）の開発：これまでに申請者が見出した新規抗ざ瘡薬候補物質（ノビレチン）に加え、天然物由来化合物の新規ざ瘡様皮疹予防効果を上記(4)の観点から検証する。

### 4. 研究成果

- (1) 抗がん薬の皮膚移行性：ゲフィチニブ投与患者よりざ瘡様皮疹内容物を採取し(1例)、質量分析法により未代謝ゲフィチニブの存在を確認した(図1)。また、エル

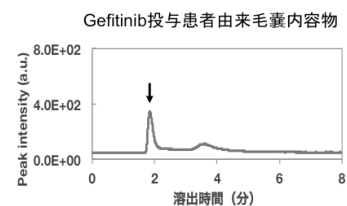


図1 Gefitinib投与がん患者由来の毛嚢内容物中における未変化体薬物の同定  
矢印：未変化体gefitinib.

ロチニブ投与患者（2例）由来のざ瘡様皮疹内容物にエルロチニブを検出した。したがって、EGFR 阻害剤の毛包・脂腺移行性には化合物の構造特異性は無く、少なくとも両薬剤は毛包・脂腺移行性物質であることが初めて判明した。一方、ゲフィチニブ(図2)とエルロチニブは

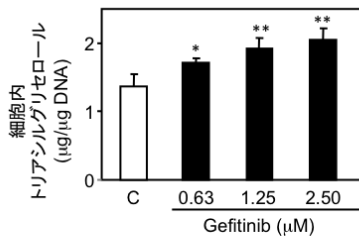


図2 ハムスター脂腺細胞におけるゲフィチニブによるトリアシルグリセロール産生促進  
\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs. 未処理細胞(C).

皮脂産生抑制作用を示すことを見出した。また、両薬剤はハムスター脂腺細胞の細胞増殖を抑制した。したがって、早期に出現するざ瘡様皮疹は皮脂産生促進に起因して、また遅延的副作用の乾燥肌は脂腺細胞の増殖抑制に起因した皮脂腺萎縮によるものと示唆される。今後は、ゲフィチニブとエルロチニブの皮膚移行性を考慮した皮疹発症予防アルゴリズムの開発ががん患者のアピアランスケアに重要であると考えられる。

- (2) ヒト脂腺細胞の調製とその不死化細胞の開発：採取したヒト皮膚組織より脂腺細胞を樹立し、その細胞不死化細胞の開発を行った。細胞老化阻止遺伝子（テロメラーゼ）を組み入れることで初代培養細胞の細胞特性を維持した日本人由来不死化脂腺細胞の樹立に成功した(1例)。これまでに SV40 ウイルスの導入による不死化ヒト脂腺細胞(SZ95 や SEB-1)が報告されているが、日本人由来の不死化ヒト脂腺細胞の樹立は初めてであり、有用性の高い研究モデルであると確信している。
- (3) ヒト前駆脂腺細胞の開発：不死化脂腺細胞の開発のためにヒト脂腺細胞を調製していた過程において、偶発的に増殖活性が高く、継代可能な脂腺細胞（HSEB1 と命名）を樹立した。この HSEB1 は男性ホルモン依存的な皮脂産生能を有し、既知皮脂腺マーカーを恒常的に発現するのみならず、幹細胞マーカーを発現することを初めて見出した。すなわち、増殖活性

を有し、分化能を保持したヒト前駆脂腺細胞を樹立できた。本研究成果は、The 3rd International Conference of Sebaceous Gland, Acne and Related Disorders（上海、2016年9月）にて発表し、国内外の研究者からも評価され、学会優秀演題賞を受賞した（発表者：連携研究者・秋元）。

- (4) 脂腺細胞における抗がん薬による皮脂産生調節：セツキシマブは皮脂産生にほとんど影響を及ぼさなかった。しかし、MEK 阻害剤のトラメチニブおよび B-Raf 阻害剤のベムラフェニブが皮脂産生を促進するという新知見を見出した。また、ベムラフェニブはインスリン誘導性の皮脂産生を増強、逆に男性ホルモンにより増加した皮脂産生を抑制することを見出した。最近、B-Raf 阻害剤は悪性黒色腫治療薬として汎用されていることから、ベムラフェニブの毛包・脂腺への移行性と皮膚障害について詳細に検討することは、抗がん薬の適正使用の観点からも重要な研究課題であると考えられる。
- (5) ざ瘡様皮疹予防薬としての抗菌薬の薬効評価：臨床的に内服薬のミノサイクリンがざ瘡様皮疹予防のために処方されているが、本薬剤は皮脂産生には影響を及ぼさなかった。しかし、ざ瘡治療における外用抗菌薬であるナジフロキサシンが、ヒト前駆脂腺細胞からインスリンにより分化誘導した細胞の皮脂産生を抑制することを初めて見出した。すなわち、本研究成果は抗菌薬の新たな適正使用法として、外用薬のナジフロキサシンが抗がん薬誘導性ざ瘡様皮疹の予防・改善に有効であることを強く示唆するものである。
- (6) 新規ストレスセンサーとしての皮脂腺機能に対する抗がん薬の作用：ハムスター脂腺細胞にストレス応答性ホルモンであるプロオピオメラノコルチン、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)や副腎

皮質ホルモン(ACTH)が発現することを見出した。すなわち、脂腺細胞は皮膚におけるストレス感受性細胞であると示唆される。しかし、ゲフィチニブなどのEGFR-TKIによるストレスホルモンの発現調節については今後の検討課題である。

- (7) 副作用の予防・治療薬としての皮脂産生抑制物質の探索：天然物由来トリプトリドが *in vivo* および *in vitro* において皮脂産生を抑制することを初めて見出した。また、新たに共同研究を開始した嘉南薬理大学（台湾）より提供された植物由来抽出物に皮脂産生抑制作用を見出した。さらに、生体由来成分であるホスファチジン酸がヒト前駆脂腺細胞からインスリンにより分化誘導した細胞の皮脂産生を抑制することを発見した。したがって、これら天然物および生体内由来成分が新規皮脂産生抑制候補物質になりうると期待される。
- (8) 細胞外マトリックス(ECM)代謝異常制御方法の開発：分子標的薬投与による皮膚障害（乾燥、潰瘍など）には皮膚ECM代謝異常が関与する。当初予期していなかった研究成果として、カロテノイド色素のβクリプトキサンチン、生薬由来モノテルペンの *p*-cymene によるECM破壊抑制作用を初めて見出した。すなわち、両天然物は分子標的薬による皮膚障害の軽減・改善にも有効性を示すものと期待される。さらに、ハイドロゲルを活用した抗菌性創傷被膜素材の開発研究にも関わり、ECM再生へのその活用が期待される。

以上、本研究成果は、不死化細胞や前駆脂腺細胞の開発、抗がん薬の皮膚移行性の確認、抗がん薬によるざ瘡様皮疹発症の普遍性の発見、さらに新たなざ瘡様皮疹の治療・予防薬の開発という薬学的かつ臨床上有用なエビデンスである。

## 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5件)

- ① 佐藤 隆、なぜ抗がん薬でざ瘡様皮疹が発生するか：基礎的研究の最前線、特集：ざ瘡とざ瘡様皮疹のマネジメント、薬局68、2017年、38～42（査読無）。  
URL: <http://www.nanzando.com>.
- ② Rui Wang, Jingzhe Li, Wei Chen, Tingting Xu, Shifeng Yun, Zheng Xu, Zongqi Xu, Takashi Sato, Bo Chi, and Hong Xu. A Biomimetic Mussel-Inspired ε-Poly-L-lysine Hydrogel with Robust Tissue-Anchor and Anti-Infection Capacity. *Adv. Funct. Mater.* 2017, 1604894. (査読有)  
DOI: 10.1002/adfm.201604894.
- ③ Keisuke Imada, Ayana Tsuchida, Kazunori Ogawa, Nidhi Sofat, Hideaki Nagase, Akira Ito, and Takashi Sato. Anti-arthritic Actions of β-Cryptoxanthin against the Degradation of Articular Cartilage *in vivo* and *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 476, 352-358 (2016). (査読有)  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.126.
- ④ Jingzhe Li, Changzhen Liu, and Takashi Sato. Novel Antitumor Invasive Actions of *p*-Cymene by Decreasing MMP-9/TIMP-1 Expression Ratio in Human Fibrosarcoma HT-1080 Cells. *Biol Pharm Bull*, 39, 1247-1253 (2016). (査読有)  
DOI: 10.1248/bpb.b15-00827.
- ⑤ 佐藤 隆、培養脂腺細胞における皮脂産生・分泌の分子機構、日本化粧品学会誌40、8-11、2016（査読無）。  
URL: <http://www.jcss.jp/>.

[学会発表] (計15件)

- ① Sato T, Preventive Utilization of Agents from Natural Products as Antiaging

- Strategies for Skin and Cartilag. 中国—日本中薬科学研究第3回学術交流会/3rd Asian International Symposium of Traditional Medicines, 2016年11月18日, 深圳 (中国).
- ② 佐藤 隆、高田 匠、水野晃治、林伸和、竹中祐子、川島 眞、秋元賀子、EGFR 阻害剤によるざ瘡様皮疹の発症機構：毛包内へ排泄された薬剤による皮脂産生増強、第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、2016年11月5日、東京。
- ③ Akimoto N, Miyagawa T, Kishi A, Hayashi N, and Sato, T, Establishment and Characterization of Sebaceous Gland Cells from a Japanese Person. The 3rd International Conference of Sebaceous Gland, Acne and Related Disorders, 2016年9月7日, 上海 (中国)。
- ④ 佐藤 隆、ざ瘡の分子機構解明に向けたヒト脂腺細胞の樹立、第34回日本美容皮膚科学会総会・学術大会、2016年8月6日、東京。
- ⑤ 石丸七花、久保田千波、山田みなみ、秋元賀子、佐藤 隆、ハムスター脂腺細胞の皮脂産生・蓄積に対するホスファチジン酸の作用、第5回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム、2016年6月18日、東京。
- ⑥ 高田 匠、秋元賀子、水野晃治、林伸和、竹中祐子、川島 眞、佐藤隆、EGFR 阻害剤によるざ瘡様皮疹における毛嚢内薬物の LC/MS 解析、第115回日本皮膚科学会総会、2016年6月3日、京都市。
- ⑦ Sato T, Development of Novel Anti-acne and Anti-xerosis Agents from Natural Products on the Regulation of Sebaceous Gland Functions. International Conference of Natural & Synthetic Chemicals in Pharmaceutical & Cosmeceutical Sciences, 2016年5月24日, 台南 (台湾)。
- ⑧ Sato T, Takata T, Nebashi T, Murakawa S, Mizuno K, and Akimoto N, MEK and BRAF Inhibitors Augment the Production and Accumulation of Sebum in Hamster Sebocytes, Society for Investigative Dermatology 2016 Annual Meeting, 2016年5月11日, Scottsdale (USA)。
- ⑨ 根橋智宏、高田 匠、村川智美、秋元賀子、水野晃治、佐藤 隆、RAF および MEK 阻害剤によるざ瘡様皮疹の発症機構解明、日本薬学会第136年会、2016年3月26日、横浜。
- ⑩ Akimoto N and Sato T, Sebaceous gland is a hyaluronan synthesis organ in the skin, The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2015年12月11日, 岡山。
- ⑪ Sato T, Development of novel anti-acne agents derived from traditional Chinese herbs, China-Korea-Japan Symposium on Prevention and Treatment of Chronic Diseases by Traditional Medicine, 2015年11月7日, Beijing (China)。
- ⑫ 佐藤 隆、培養脂腺細胞における皮脂産生・分泌の分子機構、第40回日本化粧品学会教育セミナー:ニキビ、赤ら顔に迫る～脂腺を取り巻く最新科学～、2015年10月16日、東京。
- ⑬ Ito A, Akimoto N, and Sato T, Novel anti-acne action of baicalin that inhibits sebum production and lipid-droplet formation in hamster sebocytes, 14th Meeting of Consortium for Globalization of Chinese Medicine, 2015年8月18日, London (Canada)。
- ⑭ 秋元賀子、宮川卓也、岸 晶子、林 伸和、佐藤 隆、日本人由来の培養脂腺細胞の皮脂産生調節に関する基礎研究、第

40回日本化粧品学会、2015年6月18日、  
東京。

- ⑮ 佐藤 隆、ざ瘡治療における抗菌薬の新  
規有効性を探る、第114回日本皮膚科学  
会総会 ランチョンセミナー、2015年5  
月30日、横浜。

〔図書〕(計1件)

- ① 佐藤 隆、メディカルレビュー社、皮脂  
分泌のメカニズムの最先端、ファーマナ  
ビゲーター にきび治療薬編、2016年、  
82～93。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 隆 (SATO, Takashi)  
東京薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：90266891

### (2) 研究分担者

大河内 仁志 (OKOCHI, Hitoshi)  
国立国際医療研究センター・細胞組織再  
生医学研究部・部長  
研究者番号：30185235

林 伸和 (HAYASHI, Nobukazu)  
冲中記念成人病研究所・研究員  
研究者番号：90272575

### (3) 連携研究者

秋元 賀子 (AKIMOTO, Noriko)  
東京薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号：80297605