

マルホ皮膚科セミナー

2023年2月13日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ⑱

教育講演40-2 経口分子標的薬の新時代への可能性」

岐阜大学大学院 皮膚科
教授 岩田 浩明

はじめに

近年、乾癬、アトピー性皮膚炎、悪性黒色腫など分子標的薬の治療が急速に広がり、高い有効性を経験します。このような治療の進歩は、病態解明が進んだことが最も大きな理由であります。例えば、乾癬におけるTNF- α に始まりIL-23さらにIL-17とつながる一連の炎症性サイトカインのカスケード、あるいは悪性黒色腫における*BRAF*変異に伴うMAPKの恒常的活性化による細胞増殖など、詳細な機序が解明されています。これらに関わる特定の分子を阻害する治療薬が分子標的薬と呼ばれます。

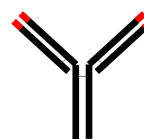
分子標的薬は、抗体製剤と化合物に大別されます。この違いは、薬剤の投与経路の違いに反映されます。抗体製剤はタンパク製剤であり消化管のタンパク分解酵素により分解されるため、通常は注射薬になります。一方、化合物は消化管で分解されることなく吸収可能であり、さらに500Da以下の低分子化合物になれば経皮吸収も可能なため内服だけでなく外用剤としても使用可能です。

今回のテーマは、「経口分子標的薬の新時代への可能性」ということなので、化合物の分子標的薬に着目して、いくつかの薬剤を紹介します。なお、本邦での未承認薬あるいは保険適応外の使用が含まれるため、直ちに日常診療に使えない情報が含まれることは留意してください。

分子標的薬 (molecular-targeted therapy)

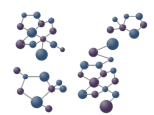
特定の分子を標的として、その機能を制御する治療

抗体製剤



→注射製剤

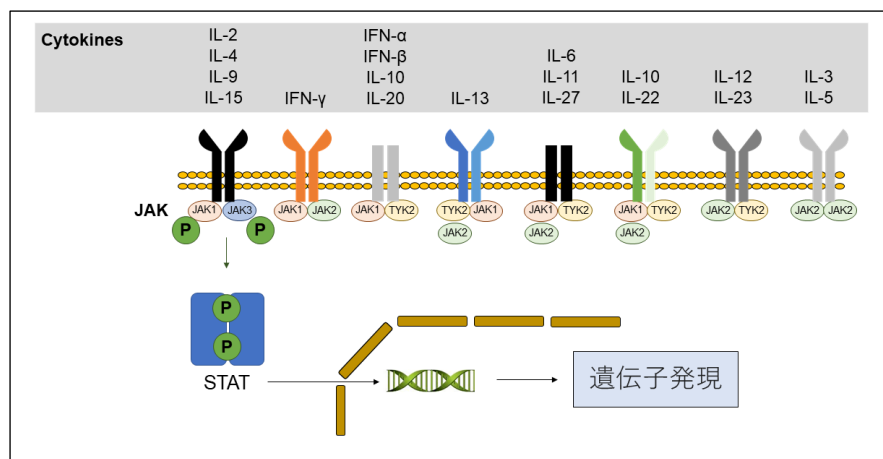
化合物



→内服・外用など

JAK 阻害薬

サイトカインあるいは増殖因子など細胞外シグナルは、標的細胞の細胞膜受容体に結合します。その結果、細胞内に情報が伝達されて遺伝子発現が亢進してサイトカインの産生あるいは細胞増殖が誘導されます。この際、細胞内の情報伝達に重要な



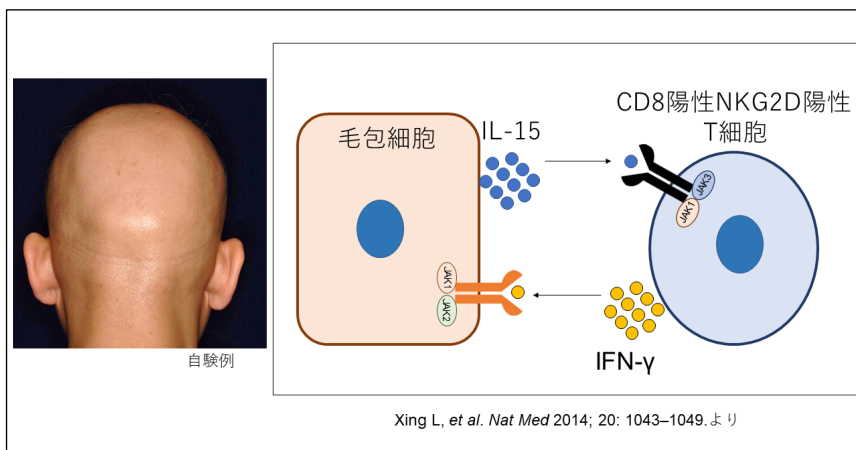
はたらきをしているのが JAK-STAT シグナルです。例えば、IL-2 サイトカインは T 細胞の IL-2 受容体に結合します。受容体は通常 2 量体を形成しており、IL-2 受容体は細胞内で JAK1/JAK 3 を活性化します。その後、活性化した JAK は STAT をリン酸化して、活性化した STAT は核内に移行して標的遺伝子の転写を行い、機能を発揮します。

JAK には、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 の 4 種類があり、これらが、ホモあるいはヘテロのペアを形成して下流の STAT シグナルへとつながります。この際、サイトカインと受容体、さらに対応する JAK シグナルは非常に多くの組み合わせが知られています。

皮膚科疾患では、JAK シグナルは主に T 細胞を含む炎症細胞と附属器上皮を含むケラチノサイトで作動します。2022 年 5 月現在、皮膚科領域において乾癬性関節炎にウパダシチニブ内服、アトピー性皮膚炎にデルゴシチニブ軟膏、バリシチニブ・ウパダシチニブ・アブロシチニブの 3 製剤の内服で保険適応があります。実際の使用にあたっては、添付文書あるいは日本皮膚科学会からの適正使用ガイダンスを参照してください。ここでは、2022 年 6 月に本邦で適応追加になった重症の円形脱毛症に対する JAK 阻害薬内服と、本邦未承認の疾患に対する使用について紹介します。

円形脱毛症は、T 細胞性の自己免疫性疾患として考えられており、チロシナーゼなどのメラニン合成に関連するタンパクが自己抗原として有力です。本来、毛包は角膜、脳、精巣などとともに免疫特権部位と呼ばれ免疫監視機構から隔離されています。

しかし、何らかの機序でこの免疫特権が破綻すると、CD8 陽性 T 細胞による毛包への攻撃による自己免疫機序により発症すると考えられています。円形脱毛症の脱毛部ではインターフェロン γ (IFN- γ) などの炎症性サイトカインの産生が亢進



自験例

Xing L, et al. Nat Med 2014; 20: 1043-1049.より

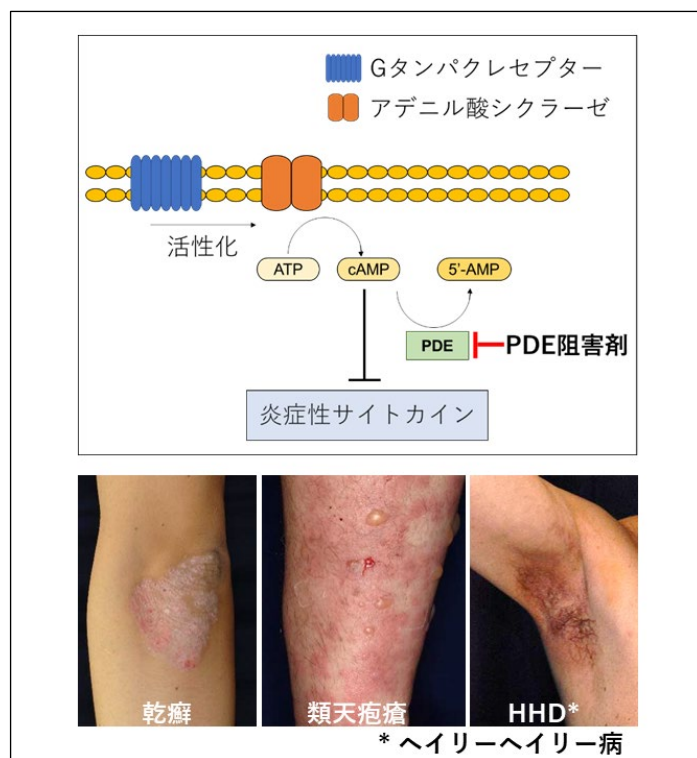
しており、CD8 陽性 NKG2D 陽性 T 細胞を活性化して、さらに IFN- γ の産生を促進します。一方、毛包細胞からは IL-15 が産生されて CD8T 細胞の受容体に作用します。この際、それぞれの細胞では、サイトカイン受容体の刺激は細胞内の JAK シグナルを介して活性化が行われます。毛包細胞から産生される IL-15 は T 細胞の受容体に結合し、JAK1/JAK3 を介して T 細胞の増殖・活性化を行い、一方、IFN- γ は毛包上皮の受容体に結合し、JAK1/JAK2 を介して IL-15 を産生します。つまり、脱毛部では CD8 陽性 NKG2D 陽性 T 細胞と毛包ケラチノサイトが、IFN- γ と IL-15 を介して JAK シグナルを活性化して炎症の増幅サイクルを形成します。そのため、この炎症サイクルを抑制する目的で JAK 阻害薬が有効であると考えられます。

JAK 阻害薬はこの他、全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎に対しても臨床試験が進められており、結果次第では今後の適応拡大が期待されています。

JAK阻害薬の臨床研究が進む主な皮膚疾患	使用法
尋常性乾癬	内服/外用
乾癬性関節炎	内服
円形脱毛症	内服/外用
アトピー性皮膚炎	内服/外用
白斑	おもに外用
GVHD	おもに内服
エリテマトーデス	内服
皮膚筋炎	内服
化膿性汗腺炎	内服
扁平苔癬	外用
手湿疹	外用

Phosphodiesterase (PDE) 4 阻害薬

PDE は細胞内の cAMP や cGMP を加水分解する酵素であり、現在まで 11 種類が同定されています。リンパ球など免疫細胞に多く発現する PDE4 は、cAMP を AMP に加水分解するセカンドメッセンジャーです。cAMP は炎症性サイトカイン産生に対して抑制的に働くことが知られており、乾癬では、PDE4 の活性化に伴い細胞内の cAMP 濃度が低下し、TNF- α 、IL-23、IL-17 といった乾癬に重要な炎症性サイトカインの産生が亢進するため症状が悪化します。本邦では、PDE4 阻害薬は乾癬とベーチェット病の口腔内潰瘍に対して内服薬が、アトピー性皮膚炎に対して外用剤が使用可能です。



その他に、臨床研究が進む疾患あるいは複数の疾患で症例報告がありますが、ここでは、水疱性類天疱瘡と家族性良性慢性天疱瘡を紹介します。

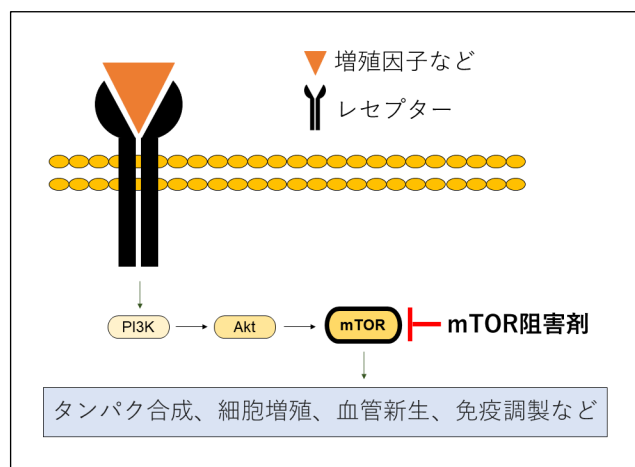
水疱性類天疱瘡は、自己免疫性水疱症の一つで基底膜部のヘミデスモソーム構成分子に対する自己抗体により全身に水疱が生じます。自己抗体の病原性が明確に証明されているため、治療は抗体産生の抑制が最も基本です。

本邦では現在、PDE4 阻害薬内服の第 II 相二重盲検試験が進行中です。類天疱瘡の病態にどのように PDE4 が関与しているか直接的な証拠はありませんが、類縁疾患である後天性表皮水疱症では病変部における PDE4 陽性細胞の浸潤が有意に増加しているという報告があります。臨床研究は進行中であるため、結果が大いに期待されるところです。

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリーヘイリー病）は、細胞内のゴルジに存在するカルシウムポンプをコードする *ATP2C1* 遺伝子の変異により腋窩、鼠径、肛門周囲などにびらんが生じる遺伝性皮膚疾患です。本疾患に対して PDE4 阻害薬を使用した症例報告が複数あります。PDE4 阻害薬が本疾患に対して有効な作用機序は不明であり、無効であったという報告もあります。有効な治療法がない本疾患に対して基礎研究・臨床研究による有効性の解明が期待されます。

mTOR 阻害薬

mTOR は、細胞内シグナル伝達に関与するキナーゼの一つで、タンパク合成、細胞増殖、血管新生、免疫調製など幅広い作用があります。皮膚では恒常性の維持や毛包分化など非常に重要な働きをします。mTOR 阻害薬は免疫抑制剤として使用されたり、皮膚科領域では結節性硬化症に対して外用剤と内服薬が使用可能です。ここでは、皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する mTOR 阻害薬の可能性について述べます。



皮膚 T 細胞性リンパ腫の複数の cell line を用いた研究で mTOR シグナルの恒常的な活性化が認められており、これらは mTOR 阻害薬の一つ、ラパマイシンにより阻害されます。さらに、mTOR と上流の PI3K の二つを阻害する薬剤はマウス実験で濃度依存的に腫瘍細胞の増殖を抑制し、生存期間を延長するとされています。そのため、mTOR 阻害薬の内服は皮膚 T 細胞性リンパ腫の治療薬として期待されます。

その他の薬剤

ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬は B 細胞の成熟を阻害する薬剤であり、天疱瘡や類天疱瘡、さらに膠原病など B 細胞性の自己免疫疾患に対しての有効性が期待されています。

他には、アトピー性皮膚炎あるいは乾癬に対して芳香族炭化水素受容体を標的とした外用剤の研究が進んでいますが、化合物のため内服薬への応用も可能であると思われます。

その他にも、NFκB や Toll-like receptor など疾患特異的な分子標的治療の開発が期待されます。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/