

図3 FITC標識オリゴDNA軟膏のマウス皮膚からの吸収
FITCで標識したオリゴDNAを白色ワセリンに混ぜて皮膚に塗布した結果、オリゴDNAは毛包を経由して真皮に到達し、真皮内の細胞に取り込まれることが明らかとなった。

が、通常飼育では8週齢頃から頭頸部に皮膚炎を発症し、次第に耳や背部に拡大、約17週齢で皮膚炎は全身に至る。われわれは、まずNC/Ngaマウスの皮膚炎の抑制にNDONが有効であるかどうかを検討した。具体的には、NC/Ngaマウス（♂、4週齢）を通常条件下で飼育して皮膚炎の発生を確認した後、ワセリン基剤軟膏を用いた皮膚へのNDON投与の可能性について、FITC標識オリゴDNA含有軟膏をマウス背部皮膚に塗布することにより検討した。その結果、オリゴDNAはマウス背部皮膚の毛囊を経由して真皮の炎症性浸潤細胞に取り込まれることが明らかとなった（図3）¹⁾。この結果を基にワセリンを基剤とした1.6% NDON軟膏を作成し、皮膚炎予防効果を検討する目的で12週齢のNC/Ngaマウス背部皮膚に2週に1回、計4回塗布し、肉眼的および組織学的変化をコントロール群と比較検討した。また皮膚炎治療効果を検討する目的で、皮膚炎の完成した30週齢のNC/Ngaマウス背部皮膚にNDON軟膏を1回塗布し、その効果をコント

ロールと比較検討した。その結果、いずれの試験においても、コントロール群に比較して、NDON軟膏塗布群は著明な皮膚炎症状の改善を示した¹⁾。組織学的には、過角化や表皮肥厚が改善し、また真皮内に浸潤するマスト細胞数が著明に減少していた¹⁾。アポトーシス染色法であるTUNEL染色を施行したところ、NDON軟膏塗布群のみ特異的にTUNEL陽性細胞を多数認め、マスト細胞に特異的なc-kit染色との2重染色によってマスト細胞がアポトーシスを起こしていることが確認された¹⁾。またNDONは炎症部位におけるICAM-1の発現も抑制し、マクロファージ/樹状細胞による抗原提示や末梢毛細血管からの炎症細胞浸潤も抑制されることが示唆された。

2. 重症アトピー性皮膚炎を対症とした、NDON軟膏の世界初臨床試験

NC/Ngaマウス皮膚炎に対するNDON軟膏の抗炎症作用に関する基礎実験結果を基に、重

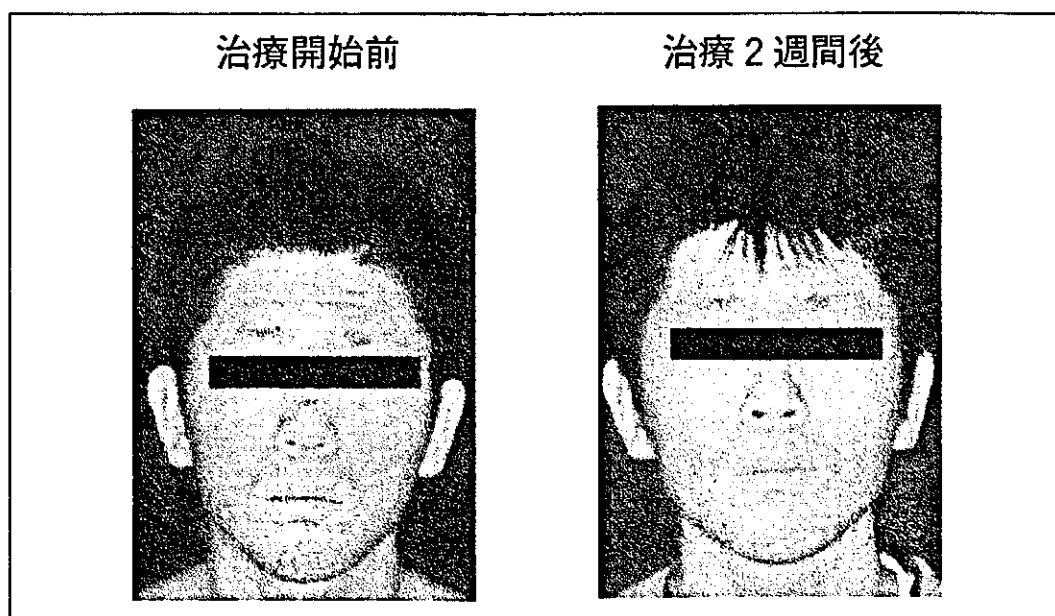


図4 NDON外用によるアトピー性皮膚炎治療効果
1日1回のNDON外用剤塗布により、2週間後には著明な皮膚炎の改善が得られた。局所および全身性副作用は認められなかった。

症成人型アトピー性皮膚炎患者を対症に、NDON外用剤を用いた世界最初の臨床研究を開始した。NDONは米国Prologo社に注文し、米国FDA基準に則って高純度かつ感染性病原菌の混入が無い事を確認した上で輸入した後、国内の軟膏製剤作成業者に依頼して2.0%のNDON軟膏を作成した。これら治療に用いる材料およびその使用方法について弘前大学倫理委員会により審査、承認を得た後、弘前大学皮膚科を受診した20歳以上65才未満の重症アトピー性皮膚炎患者にNDON軟膏臨床試験参加の希望を募り、条件の合致した10名に同意を得た。具体的な治療プロトコールは以下の通りである。まずwash out期間としてNDON軟膏外用開始2週間前よりステロイド外用剤を含むアトピー性皮膚炎治療を目的とした外用剤をすべて中止し、基剤（白色ワセリン）のみで加療した。2週間後に評価日を設け、基剤のみでは評価部位の症状が不変ないし増

悪した症例のみ、以下に続く本試験の対象とした。本試験第1週目は2%NDON軟膏を1日1回連日塗布し、2週目は休薬（白色ワセリンのみ）して臨床効果の推移を観察した。3週目は朝夕2回NDONを塗布し、4週目を再び白色ワセリンのみとし、計1カ月をNDON軟膏臨床研究期間とした。治療開始初日および開始後1週ごとに、臨床症状の推移、局所および全身性副作用の有無、末梢血および生化学的変化、total IgEの変動を観察した。その結果、NDON軟膏は特に顔面重症アトピー性皮膚炎に強い炎症抑制効果を発揮することが明らかとなった。効果が確認されたのは顔面病変のある7例中6例で、皮膚炎症状が重篤かつ搔爬によるびらん局面が多いほど有効であった。効果の得られなかった1例は臨床試験期間中に感冒を合併していたため、この症例を除外すればNDONは顔面に病変を持つすべての症例に対し、著効ないし有効という結果を得た。NDON

が著効した症例では、塗布開始後約1週間目より皮膚炎改善傾向が明らかとなり、2週間には著明な改善を得た(図4)。NDON軟膏塗布終了後の臨床症状の推移を確認し得た症例では、NDON治療による皮膚炎改善効果は塗布終了後数ヶ月間持続した。また、効果のあった6例では、いずれも掻痒の著明な改善が自覚された。局所および全身の副作用は観察されず、末梢血、生化学、total IgEの大きな変化も認めなかった。しかしその一方で、四肢、体幹など顔面以外の病変に対しては明らかな効果は確認し得ず、顔面病変に対する効果との差が明確であった。

3. NDON軟膏の可能性と今後の展望

上述したように、NDON軟膏はアトピー性皮膚炎の重症顔面病変に対して特に有効であることが明らかとなった。皮膚の角質バリアーは、分子量1,000を超える分子の通過を著明に制限することが知られ、分子量約12,000のNDONが容易に角層を通過し得ないことは明らかである。しかし、アトピー性皮膚炎患者皮膚では正常皮膚に比較して角層のバリアー機能が著明に低下していること、顔面皮膚は全身皮膚の中で特に毛包脂腺系が発達しており、多部位に比較して吸収が優れていること、さらに重症病変では著明な掻痒に伴う搔破により角層のバリアーが破綻していること、などの理由により、重症顔面病変で特にNDON軟膏が効果を発揮したと考えられる。しかし、四肢や体幹など顔面以外の皮膚炎を評価部位とした症例では、基剤(白色ワセリン)塗布部位と比較して抗炎症効果に優位な差異は確認し得なかった。これらの部位は顔面に比較して角層のバリアー機能が発達しており、また毛包脂腺系の形成に乏しく、NDON吸収効

率は極めて低いと思われる。また今回の臨床試験におけるNDON軟膏塗布期間は2週間であり、より長期間のNDON軟膏塗布や密封療法の併用などにより、治療効果の改善が得られる可能性はある。いずれにしても、より効率の良い皮膚へのNDON導入法を開発することにより、顔面以外の病変にも有効性を発揮できるとと思われる。

アトピー性皮膚炎の病態にはTh2優位の免疫反応が重要な役割を演じていることが明らかにされている。即ち、抗原特異的IgE抗体産生、マスト細胞や表皮ランゲルハンス細胞表面のFcεレセプターに対するIgEの結合、侵入抗原のIgE結合により生じるマスト細胞脱顆粒(即時型反応誘導)とランゲルハンス細胞の活性化(遅延型反応誘導)、などの一連の反応が病態に関与している^{9, 10)}。NFκBは、IL-1, IL-8, IL-12, IFN-γ, TNF-α等の炎症性サイトカイン、RANTES, Eotaxin等のケモカイン、GM-CSF, M-CSF等の成長因子、ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1等の接着分子、Bcl-2等のアポトーシス抑制遺伝子などの遺伝子発現を誘導する転写因子である(図1)。IL-4に代表されるTh2誘導性サイトカインはNFκBの制御を受けないため、NDONはTh2優位の状況を改善する作用を有するわけではない。そのため、NC/Ngaマウスを用いた基礎研究、あるいは実際のアトピー性皮膚炎患者における臨床研究において、血中total IgE値の変動(低下)は認められなかった。NC/Ngaマウスを用いた研究により、NDONの作用機序にはマスト細胞のアポトーシスが強く関与することが示唆された¹¹⁾。アポトーシス抑制遺伝子であるBcl2がNFκBの制御する遺伝子群のなかに含まれており(図1)、NDONによるBcl2発現抑制がマスト細胞のアポトーシス感受性を高めたと考えられる。またNFκBはマスト細胞の顆粒内に

含まれるTNF α の産生も誘導するため、NDONはマスト細胞からのTNF α 分泌を抑制し、TNF α により誘導される種々の炎症反応を抑制しうる。NC/Ngaマウスを用いた実験ではNDONがICAM-1の病変部での発現を抑制することも示されており¹⁾、マスト細胞のアポトーシスのみならず、炎症細胞浸潤抑制、抗原提示細胞の機能抑制など、種々の抗炎症作用を発揮していると思われる。ステロイドやFK506など、従来のアトピー性皮膚炎治療薬は、浸潤炎症細胞に対するサイトカイン産生抑制を始めとする直接的な抗炎症作用が主体である。そのため、極めて即効的な治療効果が得られる反面、治療を中止すると再び皮膚炎は悪化することが多い。一方NDONのアトピー性皮膚炎に対する治療効果は、塗布開始から数日かけて緩徐に出現するものの、いったん皮膚炎が改善した後は、塗布中止後も良好な状態が数ヶ月間持続した。このことは、NDONがステロイドと異なって、上述したようにマスト細胞のアポトーシスや炎症細胞浸潤抑制など、局所から炎症細胞を除去するという極めてユニークな作用点を有することに起因すると考えられる。これらの作用を考えると、NDONはアトピー性皮膚炎のみならず、尋常性乾癬を始めとするその他の炎症性皮膚疾患群、さらに色素性蕁麻疹などマスト細胞浸潤を病態とする疾患に対しても有効である可能性が示唆され、今後の展開が期待される。しかし、いずれの皮膚疾患に対する治療においても、皮膚への有効なNDON導入方法の開発が必要であることは言うまでもない。現在筆者は、本稿共著者であり共同研究者である大

阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学、金田安史教授と共にNDONを始めとする種々の高分子DNAを皮膚に導入可能な外用剤の開発を進めている。これらの技術が確立すれば、NDONはより多くの皮膚疾患に適応を持つ、優れた抗炎症剤として広く臨床応用されると思われる。

おわりに

NDON外用剤の開発と、世界最初の臨床研究の結果について報告した。今回のNDON臨床研究はオープン試験であったが、今年中に多施設による二重盲検試験を行い、EBMに基づいた詳細な治療効果および安全性の評価を進める予定である。近い将来この薬が日本発の新薬として、アトピー性皮膚炎を始めとする種々の炎症性疾患に対して用いられる日が来ることを期待して本稿を閉じる。

文 献

- 1) Nakamura H, Aoki M, Tamai K *et al.* : Gene Ther. 9: 1221-1229, 2002.
- 2) Makarov SS. : Mol Med Today 6: 441-448, 2000.
- 3) Paul HL. : Oncogene 18: 6853-6866, 1999.
- 4) Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y *et al.* : Lancet 24(344): 88, 1994.
- 5) Morishita R, Sugimoto T, Aoki M, *et al.* : Nat Med 3: 894-899, 1997.
- 6) Tomita T, Takeuchi E, Tomita N. *et al.* : Arthritis Rheum 42: 2532-2542, 1999.
- 7) Matsuda H *et al.* : Int Immunol 107: 461-466, 1997.
- 8) Suto H, Matsuda H, *et al.* : Int Arch Allergy Immunol 120(Suppl 1): 70-75, 1999.
- 9) Pastore S, Mascia F, Giustizieri ML, *et al.* : Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 48: 497-504, 2000.
- 10) Romangnani S. : J Allergy Clin Immunol 105: 399-408, 2000.

アトピー性皮膚炎に対する 核酸医薬導入による新しい 治療法

抗ヒスタミン薬の治療の現状と展望	(p.9)
抗アレルギー薬—特にロイコトリエン拮抗薬の現状と展望	(p.19)
吸入ステロイド薬の進歩と将来の展望	(p.26)
DNA ワクチンの今後の展望	(p.34)
アレルギー性疾患のペプチド療法	(p.42)
心療内科的治療	(p.48)
CpG-DNA- 抗原療法	(p.56)
肺移植	(p.68)
喘息の遺伝子免疫療法の可能性と将来の展望	(p.81)
末梢血幹細胞移植による免疫疾患の治療	(p.99)
関節リウマチの遺伝子治療	(p.109)
関節リウマチの抗サイトカイン療法	(p.118)

Tamai Katsuto

玉井 克人*1) #

Morishita Ryuichi

森下 竜一#3)

Nakamura Hirotsige

中邨 広重#

Kaneda Yasufumi

金田 安史#4)

Hanada katsumi

花田 勝美*2)

*弘前大学医学部皮膚科 †助教授 ‡教授

*大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 †助教授 ‡教授

重症アトピー性皮膚炎に対する NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides (NDON) を用いた新しい治療法を開発した。NF- κ B は、種々の炎症関連遺伝子発現を誘導する転写因子である。NDON は NF- κ B 結合配列を含む 20 塩基対の DNA で、細胞内で NF- κ B と結合し、その転写活性を抑制する。皮膚炎自然発症モデルマウスである NC/Nga マウス皮膚に 1.6% NDON 軟膏を外用した結果、著明な皮膚炎の改善と、浸潤肥満細胞のアポトーシスによる消失が確認された。これらのデータを背景として、重症アトピー性皮膚炎患者を対象とした世界初の NDON 軟膏臨床試験を行った。その結果、NDON はアトピー性皮膚炎、特に顔面の重症病変に対して著明な抗炎症効果を発揮することが明らかとなった。

NF- κ B

転写因子

アトピー性皮膚炎

核酸医薬

はじめに

近年著しく増加傾向を示す難治性アレルギー性疾患のひとつにアトピー性皮膚炎がある。その皮膚症状の激しさは日常生活におけるQOL (quality of life; 生活の質) を著しく損ね、しかもステロイドを中心とした現在の治療法に抵抗性を示す難治例が少なくない為、より有効かつ安全な治療法開発が切望されている。われわれは、これまでにない新しい概念の治療薬である核酸医薬、特にNF- κ B (nuclear factor- κ B) decoy oligodeoxynucleotides (NDON) を用いた外用薬を開発し、アトピー性皮膚炎に対する新規治療法としての有用性を検討するとともに、その臨床研究を進めている¹⁾。NF- κ BはTNF (tumor necrosis factor)- α などの種々の炎症性刺激により活性化されて核内に移行する転写因子で、種々のサイトカイン、ケモカイン、成長因子、接着分子、アポトーシス関連分子といった炎症関連遺伝子群の発現を誘導する(図1A)^{2),3)}。また、種々の炎症性疾患治療に用いられるステロイドやシクロスポリン、FK506がNF- κ Bの活性化を抑制することが知られており^{4),5)}、NF- κ Bは炎症発症機序の中心的役割を持つ転写因子と考えられる。NDONはNF- κ Bと特異的に結合する配列(CCCTAAAGGG)を含む20塩基対のオリゴDNAで、NF- κ Bと結合してその作用を特異的に阻害する(図1B)^{6),7),8)}。上述したようにNF- κ Bが多くの炎症関連遺伝子の発現を誘導することから、NDONはそれら遺伝子の発現を抑制することにより多面的抗炎症作用を発揮すること、さらにそ

の作用特異性故にステロイドに比較して副作用が少ないことが期待される。本稿では、現在われわれが進めている、NDON軟膏の開発および重症アトピー性皮膚炎に対する世界初の臨床研究について、その概要を述べる。

I. 自然発症皮膚炎モデルマウスを用いたNDON軟膏の開発

コンベンショナルな条件で飼育すると皮膚炎を自然発症するNC/Ngaマウスを用い、NDON、その他の核酸医薬の治療効果および副作用を検討した。NC/Ngaマウスは、名古屋大学近藤らにより茶色毛色・早熟性に重点をおかれ愛玩用マウスから系統育成され樹立された。東京農工大学松田らによりNCマウスの皮膚炎はヒトのアトピーと酷似することが確認され、アトピー自然発症モデルとして報告された^{9),10)}。SPF飼育では発症しないが、コンベンショナル飼育で8週齢を境に頭頸部に皮膚炎を発症、次第に耳や背部など全身に拡大し、およそ17週令で症状は完成する。今回のNDON軟膏開発では、まず、NC/Ngaマウス(♂, 4週令)をコンベンショナル条件下で飼育して皮膚炎の発生を確認した後、ワセリン基剤軟膏を用いて皮膚へのオリゴDNA投与が可能であるか否かについて、FITC (fluorescein-isothiocyanate) 標識オリゴDNA含有軟膏をマウス背部皮膚に外用して検討した。その結果、オリゴDNAは毛嚢を経由して真皮の炎症性浸潤細胞に取り込まれることが明らかとなった¹⁾。次に、ワセリンを基剤とした1.6% NDON軟膏塗布群、1.6%スクランブルデ

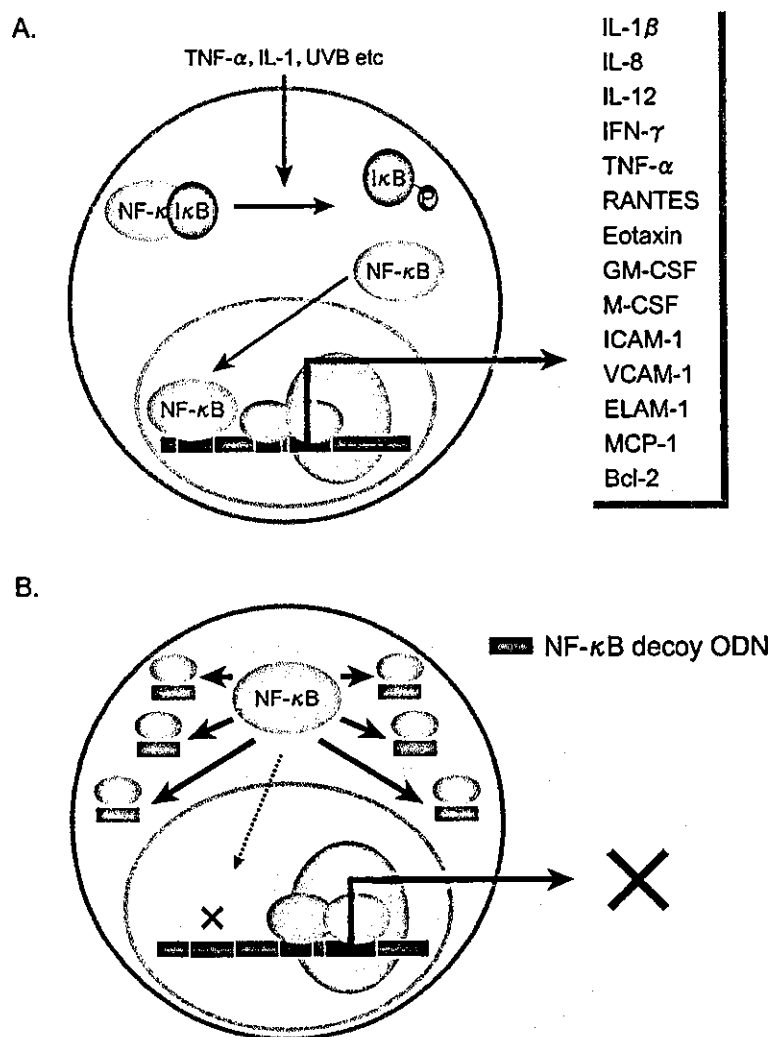


図1 NF- κ B および NDON の作用機序

(A) NF- κ B は、TNF α や IL-1 などの刺激により活性化されて核内に移行し、標的 DNA 配列に結合することにより種々の炎症関連遺伝子発現を誘導する。(B) 細胞内に取り込まれた NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides (NDON) に NF- κ B が結合することにより、核内の標的 DNA 配列への結合が阻害され、遺伝子発現が抑制される。

コイ (ランダムな配列からなる 20 塩基対 DNA) 軟膏塗布群, 基剤 (ワセリン) 塗布群, 無投与群の 4 群に分けて 12 週令から 20 週令までの期間, 2 週に 1 回, 計 4 回 (8

週間) 塗布し, 肉眼的および組織学的皮膚炎状態の改善程度を比較検討した (皮膚炎発症予防効果の検討)。また, NF- κ B デコイ投与 (1.6%) 群, スクランブルデコイ投与

(1.6%) 群の 2 群につき、30 週齢に 1 回のみ塗布し、臨床症状スコアおよび組織学的変化につき比較検討した（皮膚炎治療効果の検討）。これらの試験の結果、皮膚炎発症予防検討および治療効果検討のいずれの試験においても、コントロール群〔基剤のみ、およびランダム DON (decoy oligodeoxy nucleotides) 含有軟膏塗布群〕に比較して、NF- κ B デコイ投与群では著明な皮膚症状の改善が得られた(図 2)」。組織学的には、過角化や表皮肥厚が改善し、また真皮内に

浸潤する肥満細胞数が著明に減少していた(図 3)」。アポトーシス染色法である TUNEL 染色を施行したところ、NF- κ B デコイ投与群のみ TUNEL 陽性細胞を多数認め、肥満細胞に特異的な c-kit 染色との 2 重染色によって肥満細胞がアポトーシスを起こしていることが確認された」。

Ⅱ. 重症アトピー性皮膚炎に対する第 1 回 NDON 臨床試験

NC/Nga マウスを用いた基礎実験結果

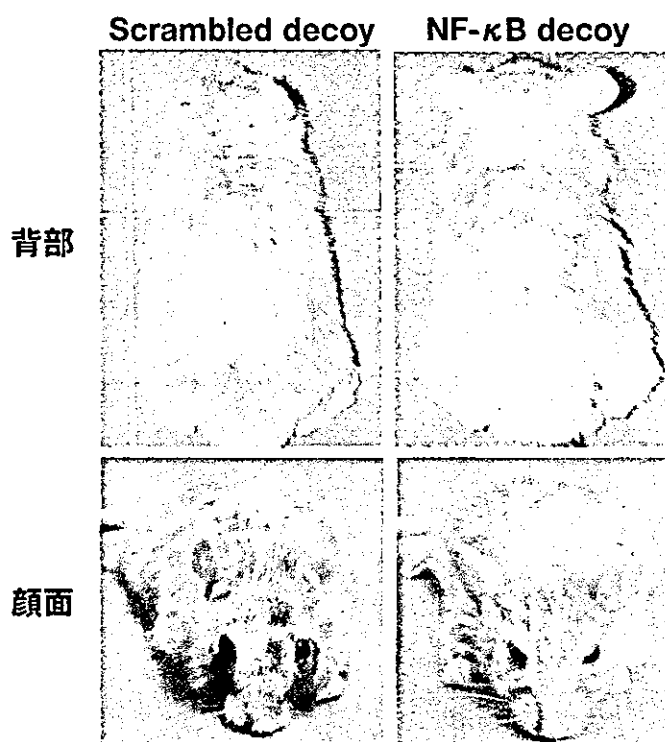


図 2 1.6%NDON 軟膏塗布による NC/Nga マウス皮膚炎の改善

NC/Nga マウスの自然発症皮膚炎に対し、NDON 軟膏はスクランブルデコイ軟膏に比較して、著明な皮膚炎改善効果を示した。

(文献 1 より改変)

を基に、アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床研究を開始した。材料および方法について弘前大学倫理委員会により審査、承認を得た後、弘前大学皮膚科を受診した20歳以上65才未満の重症アトピー性皮膚炎患者10例の同意を得た。具体的には、NDON外用治療開始前2週間を基剤(白色ワセリン)のみで加療し、症状が不変ないし悪化した症例に対して2% NDON軟膏を1日1回1週間連日塗布した後、2週目を休薬(白色ワセリンのみ)とした。3週目は朝夕2回NDON軟膏を塗布し、4週目を

再び白色ワセリンのみとして、開始前および開始後1週ごとに臨床効果、局所および全身的異常の有無、痒痒の変化、total IgE(免疫グロブリンE)の変動を観察した。その結果、NDON軟膏はアトピー性皮膚炎の顔面病変、特に重度の紅斑、浮腫、湿潤局面に対して極めて有効であることが明らかとなった(図4)。顔面病変のある7例中6例で著効を示し、皮膚炎症状が重篤であるほど強い改善傾向が観察された。効果のあった6例では、いずれも痒痒の著明な改善が自覚された。最重症例では、NDON塗

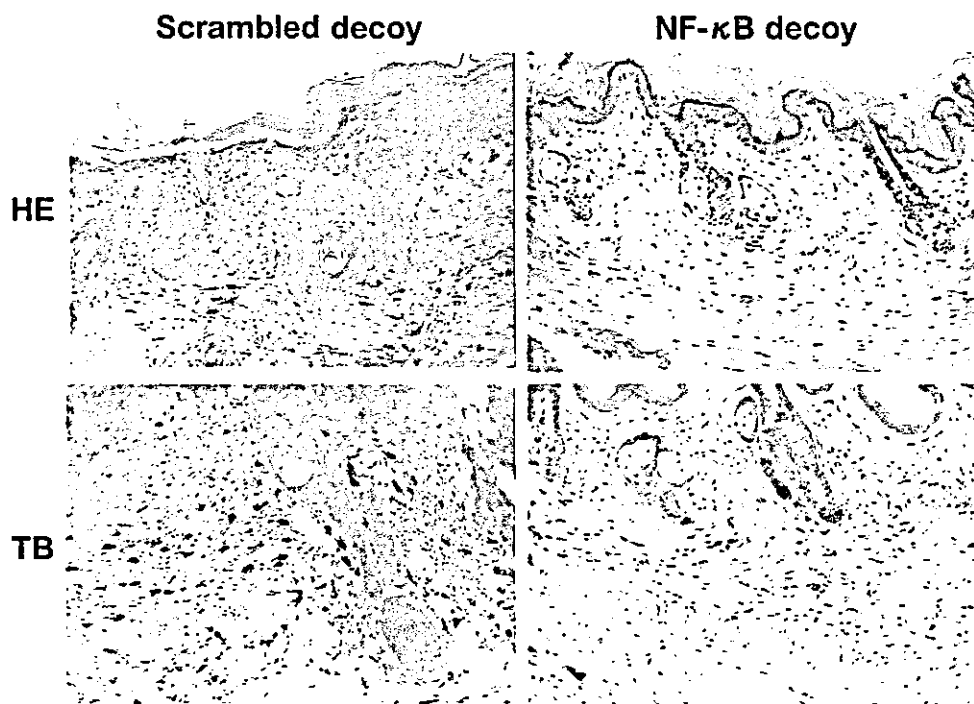


図3 NDON塗布前後におけるNC/Ngaマウス皮膚炎の組織学的変化

NDON軟膏塗布により、表皮肥厚の改善、浸潤炎症細胞の減少などの組織学的変化がヘマトキシリン・エオジン染色(HE)で観察された。また、NDON軟膏塗布による浸潤肥満細胞の減少がトルイジンブルー染色(TB)により明らかとなった。

(文献1より改変)

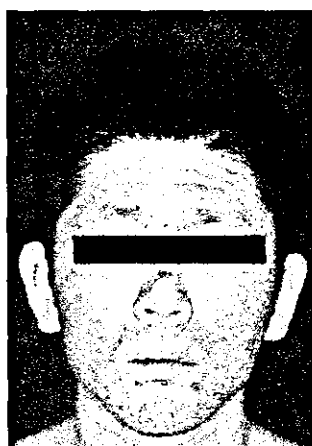
布2週間で顔面病変は略治状態となり、治療終了後3カ月の観察期間においても良好な状態が維持された。一方、体幹、四肢など顔面以外の病変部では、顔面で観察されたような著しい改善効果は得られなかった。局所の刺激症状はなく、また重篤な全身性の副作用は認められなかった。NDON治療前後でtotal IgG(免疫グロブリンG)の変化は観察されなかった。

Ⅲ. 考察と展望

アトピー性皮膚炎の病態形成には、角層のバリアー機能低下、Th2(type 2 helper T cell)リンパ球によるIgE抗体産生誘導、肥満細胞、表皮ランゲルハンス細胞表面のFcεレセプターとIgEの結合、侵入抗原のIgE結合に伴う即時型反応誘導とランゲルハンス細胞を介した遅延型反応誘導、といった多くの反応が複雑に関与してい

る¹¹⁻¹⁴⁾。侵入抗原刺激により肥満細胞から産生されるTNF-αは血管内皮細胞におけるICAM-1(細胞間接着分子-1)やVCAM-1(血管内皮細胞接着分子-1)などの接着分子の発現と、これに伴うリンパ球、好酸球、単球の皮膚浸潤を誘導する。これら浸潤細胞から産生される種々のサイトカイン、ケモカイン、成長因子群は遅延型反応を誘導し、さらにアトピー性皮膚炎症状を増悪させる。NF-κBは、IL-1, IL-8, IL-12, IFN(interferon)-γ, TNF-α等の炎症性サイトカイン、RANTES(regulated upon activation normal T expressed and presumably secreted), Eotaxin等のケモカイン、GM-CSF(好中球マクロファージコロニー刺激因子), M-CSF(マクロファージコロニー刺激因子)等の成長因子、ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1(内皮細胞白血球接着因子-1)等の接着分子、Bcl-2等のアポトーシ

治療開始前



治療2週間後

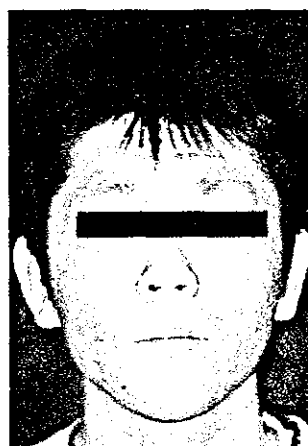


図4 NDON軟膏臨床試験における顔面アトピー性皮膚炎治療効果

NDON軟膏塗布により、治療開始2週間後には著明な皮膚炎改善効果が得られた。局所および全身性副作用は認められなかった。

ス抑制遺伝子など、炎症病変形成に関わる多くの遺伝子発現を誘導する転写因子であり³⁾, NF- κ BをおとりDNAであるNDONに結合させてこれら遺伝子群の発現を抑制することにより、炎症症状を改善しうることが期待される¹⁵⁾。皮膚炎自然発症モデル動物であるNC/Ngaマウス皮膚への1.6% NDON軟膏塗布により著しい皮膚炎症状の改善が得られ、その作用機序として肥満細胞のアポトーシスが関与することが強く示唆された¹⁾。上述したようにNF- κ BはBcl-2の発現を誘導するため、NDONによるBcl-2発現抑制がアポトーシス感受性を高めたものと考えられる。また病変皮膚でのICAM-1発現低下も確認されており、ランゲルハンス細胞や浸潤リンパ球を介した遅延型反応も抑制されると予想される。

アトピー性皮膚炎の病態には、皮膚への抗原刺激によるTh2優位のリンパ球活性化、およびそれに伴い産生される抗原特異的IgEの肥満細胞への結合、肥満細胞脱顆粒が関与する。NF- κ Bデコイ投与群に観察された著明な治療効果、および治療終了後の改善状態維持には、浸潤する肥満細胞のアポトーシスという、ステロイドなど既存の治療薬とは異なる新しい作用機序が寄与していると思われる。デコイは血中に入ると比較的早期に分解されるため、局所投与に極めて適した治療方法である。経皮投与では全身性副作用は有しないことが予想され、安全性の高いアトピー性皮膚炎治療薬になるものと期待される。

今回施行した重症アトピー性皮膚炎に対する第1回NDON臨床研究では、特に顔面の重症病変に対してNDONが極めて有

効であることが明らかとなった。皮膚はその発達した角層バリアー機能故に通常分子量1,000以上の分子は容易に通過し得ないことが知られており、分子量12,000のNDONがバリアー機能の低下しているアトピー性皮膚炎患者皮膚でどの程度吸収されるかが、その有効性の鍵を握っていた。顔面は、他部位に比較して角層の生理的バリアー機能が低いこと、毛包脂腺系が良く発達していること、さらに強い掻痒に伴う掻爬性びらんにより角層バリアーが破綻していたこと、などがNDON吸収性を高め、今回示された有効性につながったと思われる。NDON塗布が特に著効を示した症例では、塗布開始後約2週間で略治状態となり、NDON塗布終了後も極めて良い状態が維持された。少なくともNDON終了後約3カ月間は保湿剤を中心とした維持療法が可能で、strongクラス以上のステロイド外用を必要としなかった。ステロイドを中心としたこれまでの治療薬はサイトカイン産生抑制など即効的炎症反応抑制を主作用としているため、投与中止後のリバウンドによる皮膚炎増悪が問題となっている。一方、NDONは肥満細胞のアポトーシス誘導、すなわち浸潤炎症細胞そのものを病変部から除去するという極めて新しい作用点を有する治療薬であり、この特異的作用により、やや緩やかな治療効果発現と極めて長い治療効果維持が得られたと考えられる。治療期間中およびその後の観察期間において、全身、局所ともに副作用は認められなかった。この症例が、NDON治療開始前には数年間ステロイドを離脱し得なかったことを考えると、NDONは極めて有用か

つ安全なアトピー性皮膚炎治療の新たな選択肢といえる。

おわりに

今回筆者らは、NF- κ B デコイ軟膏の開発と世界初の臨床研究を行った。現在、弘前大学、大阪大学を含む複数の施設による第2回 NDON 臨床研究を計画している。さらに現在、大阪大学を中心に、関節リウマチ、その他の炎症性疾患に対する NDON の応用研究が進められつつある。われわれの研究を含め、これら NDON 臨床研究結果の蓄積により、日本から世界に発信する新しい治療薬としての核酸医薬が開発されること、そして現在の治療により十分な治療効果の得られない、アトピー性皮膚炎に悩む多くの人々に新たな治療の選択肢を提供し得ることを切望する。

文献

- 1) Nakamura H, Aoki M, Tamai K, Oishi M et al: Prevention and regression of atopic dermatitis by ointment containing NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides in NC/Nga atopic mouse model. *Gene Ther* 9 : 1221-1229, 2002
- 2) Makarov SS: NF- κ B as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol Med Today* 6 : 441-448, 2000
- 3) Paul HL: Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene* 18 : 6853-6866, 1999
- 4) Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 24 : 344-883, 1994
- 5) Hiroi J, Sengoku T, Morita K et al: Effect of tacrolimus hydrate (FK506) ointment on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Jpn J Pharmacol* 76 : 175-183, 1998
- 6) Morishita R, Sugimoto T, Aoki M et al: *In vivo* transfection of cis element "decoy" against nuclear factor- κ B binding site prevents myocardial infarction. *Nat Med* 3 : 894-899, 1997
- 7) Tomita T, Takeuchi E, Tomita N et al: Suppressed severity of collagen-induced arthritis by *in vivo* transfection of nuclear factor κ B decoy oligodeoxynucleotides as a gene therapy. *Arthritis Rheum* 42 : 2532-2542, 1999
- 8) Tomita N, Morishita R, Tomita S et al: Transcription factor decoy for nuclear factor- κ B inhibits tumor necrosis factor- α -induced expression of interleukin-6 and intracellular adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Hypertens* 16 : 993-1000, 1998
- 9) Matsuda H et al: Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* 107 : 461-466, 1997
- 10) Suto H, Matsuda H, Mitsuishi K et al: NC/Nga mice: a mouse model for atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 120 (Suppl 1) : 70-75, 1999
- 11) Pastore S, Mascia F, Giustizieri ML et al: Pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 48 : 497-504, 2000
- 12) Romangnani S: The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 105 : 399-408, 2000
- 13) Akdis CA, Akdis M, Trautmann A, Blaser K: Immune regulation in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 12 : 641-646, 2000
- 14) Wollenberg A, Bieber T: Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 55 : 205-213, 2000
- 15) Makarov SS: NF- κ B as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol Med Today* 6 : 441-448, 2000