

**アトピー性皮膚炎の発症・症状の制御および治療法の確立普及に関する研究
副題) 痒み・掻破行動と皮膚炎増悪メカニズムに関するアトピーモデルを用いた研究**

研究分担者 竹内聡 九州大学皮膚科特別教員
研究協力者 古江増隆(九州大学大学院医学研究院皮膚科学 教授)
江崎仁一(同大学院生)

研究要旨

タクロリムス(FK)は本邦で開発され、アトピー性皮膚炎治療に用いられているが、その抗かゆみメカニズムはまだ明らかでない。我々はステロイド他薬剤の比較実験から、FKの抗かゆみ効果が血清IgEや局所IL-17A産生とかかわりを持つことをしめした。また、そのようなFKの抗かゆみ効果は外用終了3日程度持続し、その後次第に効果が薄れて、6日目には効果がなくなることを示した。これは我々のアトピー性皮膚炎におけるプロトピック軟膏を用いた抗かゆみ効果の実験結果と合致し、プロアクティブ療法の外用間隔を考えるうえで重要であると思われる。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎(AD)の慢性皮膚病変部においては、表皮内知覚神経侵入・伸長とその執拗な痒みとの関連が指摘されている。マウスのTh2型慢性皮膚炎モデルにおいてもAD治療外用薬であるタクロリムス(FK506; FK)は表皮内神経伸長を抑制し、掻破行動も抑制すると、関連が報告されている。我々はこれまでに、ハプテンおよびダニ抗原誘発性のアトピー性皮膚炎モデルにおいて、MAPK/ERK kinase1/2 (MEK1/2)阻害薬のひとつであるCX659S (CX)が、FKと同程度に表皮内神経伸長は抑制する一方、FKとは異なり掻破行動の抑制はしないことを確認した。

1. 掻破行動を抑制したFKと抑制しなかったCXとの検討では、血清IgE値や局所でのIL-17A発現が掻破行動と何らかの関連を持つ可能性が考えられた。前回、抗IgE抗体を投与による治療を試みたが血清IgE値を軽度低下させたものの、完全なブロッキングができなかった。
2. また、FK外用の抗かゆみ効果が外用終了からの程度継続するかは、臨床上的治療計画に非常に重要である。

B. 研究方法

1. IgE抗体がシグナルを伝達する受容体であるFce受容体(FceRI)のノックアウト(KO)マウスを用いてIgE上昇と掻破行動をコントロールマウスと比較検討する。
2. C57BL/6マウスの剃毛した背部と耳に、0.5%ピクリルクロライド(PC)を週に2回、3週間塗布してTh2型慢性皮膚炎を発症させ、同時に

外用薬としてFKを用いて連日外用する。最終外用後、掻破行動、皮膚炎の状態、組織像、mRNA等を日ごとに計測した。

(倫理面への配慮)

これらの研究に関する動物実験プロトコールおよび遺伝子組み換え実験については施設倫理委員会承認されている。

C. 研究結果

1. FceRIKOマウスを購入し、施設内に清潔マウスへの人工授精によるクリーンアップ作業を行った。2度目で成功し、現在交配して少数のヘテロマウスを施設移入できた。
2. FK外用により、ハプテン反復塗布による慢性皮膚炎におけるマウスの掻破行動はこれまで得られていた結果と同様に有意に抑制されていたが、外用終了1, 2, 3日後までは、ハプテンを再チャレンジしても有意に掻破行動を抑制していた。終了4日目からは次第に掻破行動の抑制効果が薄れ、6日後には無治療群と同レベルに戻った。

D. 考察

1. FceRIKOマウスは現在KOコロニーをマウスの再樹立と繁殖を目指して交配中である。
2. 今回、FK外用終了後、3日まではマウスの慢性皮膚炎の掻破行動が抑制されることがしめされた。これは臨床ではADの治療法を考えるうえで重要である。中等症、重症AD患者の病勢をコントロールする方法としてプロアクティブ外用療法が注目され、実際に大きな効果を上げている

が、病勢コントロール後、治療薬の外用間隔を空けていくことが患者の負担、副作用の低減上、重要である。我々は臨床研究でFKのプロアクティブ療法の効果を示しているが (Takeuchi S et al. Ann Dermatol, 2012) かゆみが改善した後に外用を中止した群では、全例が痒みを再発し、その中央値が3日であったことを考えると、今回のマウスによるFKの抗かゆみ効果継続期間の検証結果はほぼ一致していると思われ、非常に興味深い。

E. 結論

1. FceRIK0マウスでIgE上昇と搔破行動の関連を近日中に検証できる見込みである。

2. 今回FKの抗かゆみ効果の継続が臨床研究だけでなく、客観的なマウスモデルでも示された。かゆみは搔破行動を介してAD皮膚症状を悪化させるため、プロアクティブ療法における外用間隔としては、週に2日(約3日に1回外用)程度の外用が多くの人に無理なく継続できる外用間隔であるかもしれない。今後もマウスモデルを介してADの病態、治療のメカニズムに迫りたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeuchi S, Esaki H, Furue M. Epidemiology of atopic dermatitis in Japan. (Review) J Dermatol. 2013 accepted for publication.
2. Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiuchi Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H,

Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. J Dermatol Sci. 2013 Dec 10. pii: S0923-1811(13)00381-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.11.012. [Epub ahead of print]

3. Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, **Takeuchi S**, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. 2013 Aug;71(2):148-50. (原著). _
4. **竹内聡** アトピー性皮膚炎 -ステロイド外用剤に抵抗性のかゆみ- Dermatology Today, 2014 (in press) (総説)

2. 学会発表

1. 竹内聡. 基礎・臨床データから見た痒みのマネジメント タクロリムス軟膏の有用性 第29回日本臨床皮膚科医会総会 平成25年4月7日 ウェスティンナゴヤキャッスル 星雲の間西(第4会場)(名古屋市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。