

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

重症薬疹の予後の解析

分担研究者 阿部理一郎 新潟大学医歯学総合研究科 教授

研究要旨 重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性の疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い

これまで、本症における複数のバイオマーカーの報告がされてきたが、未だ診断や重症度予測において臨床的に活用できるマーカーの同定には至っていない。本研究で、新規のバイオマーカーの検索を行った。原因薬剤添加により患者 PBMC から産生されるタンパクの解析でバイオマーカー候補の同定を行い、数種の有望なタンパクを特定した。

A. 研究目的

重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）は時に致死性の疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い。

重症薬疹発症における重要な現象の表皮細胞死の発生メカニズムについて、これまでアポトーシスによる細胞死であると考えられてきた。しかしその詳細は未だ不明な点が多い。

本研究課題において、これらの我々の成果に基づき、新規のバイオマーカーの検索を行い、早期診断および治療法の開発に結びつけることを目的とする。

B. 研究方法

重症薬疹患者の末梢血単核球細胞(PBMC)に原因薬剤を添加し、その培養上清を採取した。上清を質量分析にて解析し、通常薬疹患者からの培養上清と比較を行った。重症薬疹上清のみに優位に含まれるタンパクの同定を行った。さらに特定のタンパクの量を選択反応モニタリング(Selected reaction monitoring, SRM)を用いて解析した。さらに ELISA 法を用いて、実際の患者血清において測定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であるが、研究の目的と概要を詳細に説明し、新潟大学医歯学総合研究科の倫理委員会にて承認を得

た。試料提供者からは本委員会で検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

C. 研究結果

これまでの研究で、重症薬疹患者 4 例の PBMC にそれぞれの原因薬剤を初回添加し、5 日後に無血清培地に置換後、再度原因薬剤を添加した。24 時間後に培養上清を採取した。同様に通常薬疹患者(4 例)の PBMC からも培養上清を採取した。

上清を質量分析にて解析したところ、重症薬疹ならびに通常薬疹上清からそれぞれ 500 種程度のタンパクが同定された。通常薬疹患者からの培養上清と比較を行ったところ 80 種程度のタンパクが重症薬疹上清のみに認められた。次にこれらの特定のタンパクの量を選択反応モニタリング(Selected reaction monitoring, SRM)を用いて解析をおこなったところ、10 種程度のタンパクで量的な上昇も確認できた。さらに ELISA 法を用いて、実際の患者血清において測定を行ったところ、健常人に比較し重症薬疹血清においてそれらのタンパク質の濃度上昇が見られた。

特に数種のタンパクは、通常薬疹と比較し、有意に血清濃度の上昇がみられ、症例を増やし検討したところ、有意に SJS/TEN で上昇の見られるタンパクとして Galectin-7 を同定した。さらに RIP-3 も同様にバイオマーカーとなることを明らかにした。さらに RIP-3 は発症に際して経時的に濃度低下すること、重症度との相関がみられることを明らかにした。

さらに症例を増やしこれらのバイオマーカーの有用性を検討している。

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

D. 考察

原因薬剤添加により患者 PBMC から産生されるタンパクのうち、特異的に重症薬疹から産生されるものがあることが明らかになった。今回使用した SRM は同時に数十種類のタンパクの相対的濃度比較を行うことができ、培養上清のみならず他のサンプルを用いた検討が期待できる。

さらに、複数のバイオマーカーを特定できているので、複数の組み合わせにより、特異度、感度の改善が期待できる。

E. 結論

重症薬疹におけるバイオマーカー探索を行い、数種の候補タンパクを同定できた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa, A. Shinkuma, S. Hayashi, R. Hama, N. Watanabe, H. Kinoshita, M. Ogawa, Y. Abe, R. RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 8(5): 1768-1771. e7. 2020.

2. Kimura, H. Hasegawa, A. Takei, I. Kawai, T. Tsuchida, Y. Abe, Y. Hayashi, R. Hama, N. Abe, R. Characteristic pathological features of keratinocyte death in a case of Stevens-Johnson syndrome manifested by an immune checkpoint inhibitor. J Eur Acad Dermatol Venereol. 35(2): e142-e145. 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)