

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2013年2月7日放送

「第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会① 会長講演
皮膚免疫学から皮膚アレルギー学への新たな展開」
東京医科歯科大学大学院 皮膚科
教授 横関 博雄

はじめに

皆さま今日は。本大会の会長を拝命しました東京医科歯科大学皮膚科の横関と申します。本学会のテーマは「皮膚免疫学から皮膚アレルギー学への新たな展開」とさせていただきます。私たちの教室では皮膚アレルギー疾患の研究として、免疫学を基盤としてモデルマウスの樹立、各種欠損マウスを用いた発症機序の解析、病態に基づいた新規治療法の開発及び臨床研究による新規治療法の臨床応用など「基礎から臨床への還元」と展開していくことを目的としております。今回の講演ではアトピー性皮膚炎の発症機序に基づいた新規治療法である核酸医薬療法(STAT6 デコイ療法、STAT6 siRNA 療法)など私たちの教室で得られた新知見をご紹介します。

新たに開発された核酸医薬について

成人発症の重症型アトピー性皮膚炎の患者が増加して社会現象の一つにもなりましたが、近年は免疫抑制外用薬の開発により沈静化してきています。一方、重症アトピー性皮膚炎の一部の症例では既存の治療法のみでは改善せず長年にわたり緩解、増悪をくり返すことがあり治療に苦慮することもございます。遺伝子治療である核酸医薬の一つとして、おとり型核酸医薬(デコイ)が開発され、冠動脈疾患などに対する遺伝子療法として幅広く試みられています。

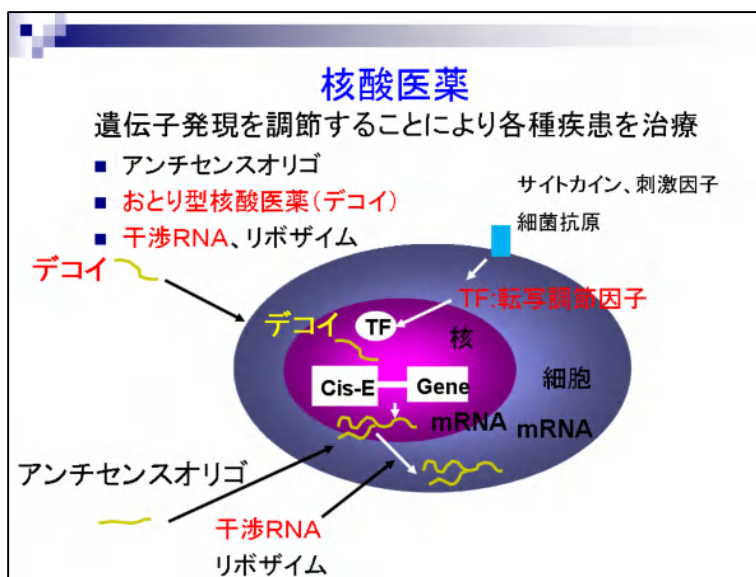
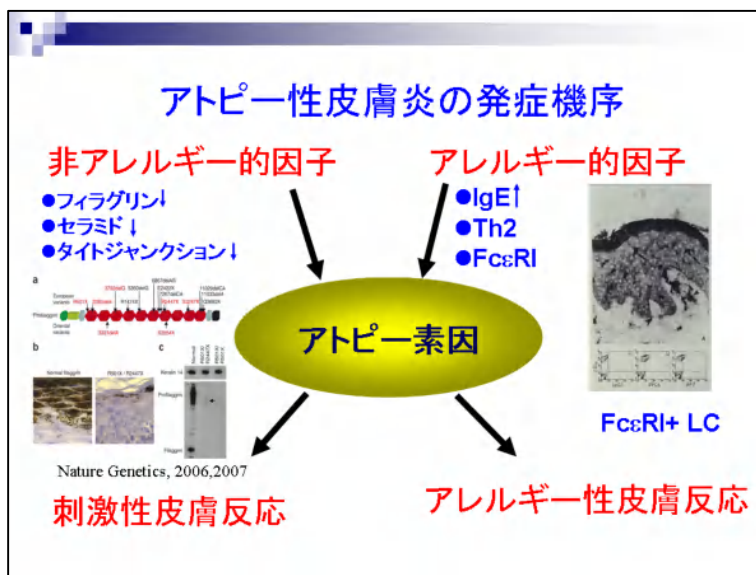
また、最近、アトピー性皮膚炎の患者の治療に NF- κ B デコイ軟膏が開発され第2相治験段階が終了しています。一方、私達の教室でも IL-4, IL-13 の重要な転写調節因子である STAT6 に対するデコイ軟膏を作製して、重症のアトピー性皮膚炎患者への臨床応用も試みられ良好な結果が得られています。さらに、RNA 干渉は近年注目されている現象であり、ターゲットとなる遺伝子と同一の配列を持つ siRNA を導入することに

より標的遺伝子がノックダウンされる現象です。最近、STAT6 をターゲットとした干渉 RNA である STAT6 siRNA を開発し接触アレルギー、アレルギー性鼻炎のモデルマウスを用いて炎症を抑制しうることを明らかにしたのでこの干渉 RNA による核酸医薬療法も紹介致します。

おとり型核酸医薬剤の一つであるデコイは、アンチセンスオリゴなどと同様に核酸医薬に属しており遺伝子発現調節剤の一つであります。デコイ核酸医薬は特定の転写調節因子の結合部(cis-element)への結合を cis-element と同じ配列の二重鎖の核酸を導入して右図のように競合的に阻害し、活性化される遺伝子群の抑制を行うものです。一方、干渉 RNA とは細胞内に二本鎖 RNA を導入する事により相補的 mRNA が切断される原理で悪性腫瘍に対する遺伝子療法として利用されています。

アトピー性皮膚炎の病態はフラグリン、セラミドなどの遺伝子異常に伴う角層バリア機能障害による非アレルギー的因子とアトピー素因、皮膚局所が Th2 反応であるというアレルギー的因子が複雑に絡み合っ起こる皮膚の炎症です。特にアレルギー的な遺伝子異常に Th2 サイトカインのレセプターである IL4 レセプターの α 鎖の遺伝子異常により IL-4,IL-13 のシグナル伝達因子である STAT6 がアトピー疾患の患者では異常に発現していることが知られています。そこで、私たちは STAT6 をターゲットとした核酸医薬である STAT6 デコイと STAT6 siRNA を開発しました。

まず、STAT6 デコイによる遅発型反応の抑制に関して動物実験を用いた研究を御紹介致します。マウスにおける抗原特異的 IgE を介した遅発型反応の誘導に STAT6 シグナルを STAT6 デコイで制御することにより遅発型反応がどのように変化するかを明らかにするため、抗 DNP-IgE 抗体の静脈内投与により感作したマウスに、STAT6 デコイ投与マウスでは scramble デコイ投与マウスに比べ惹起 1 時間後の早期反応は変

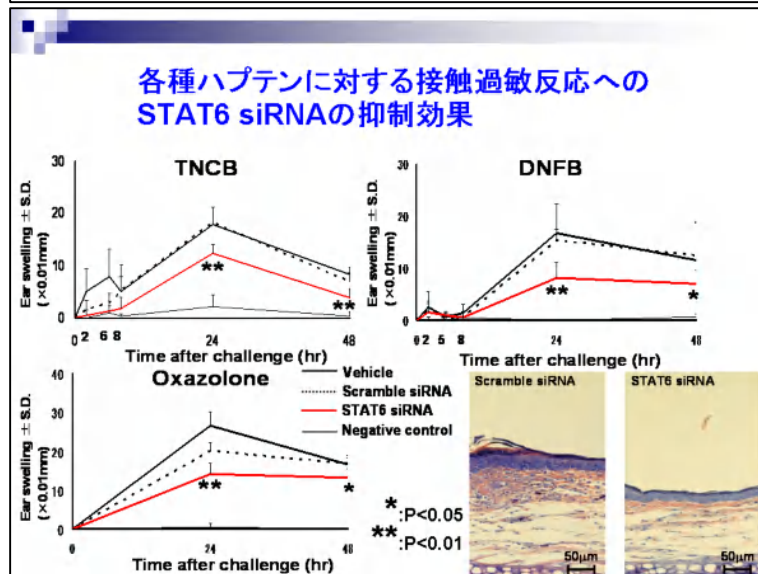
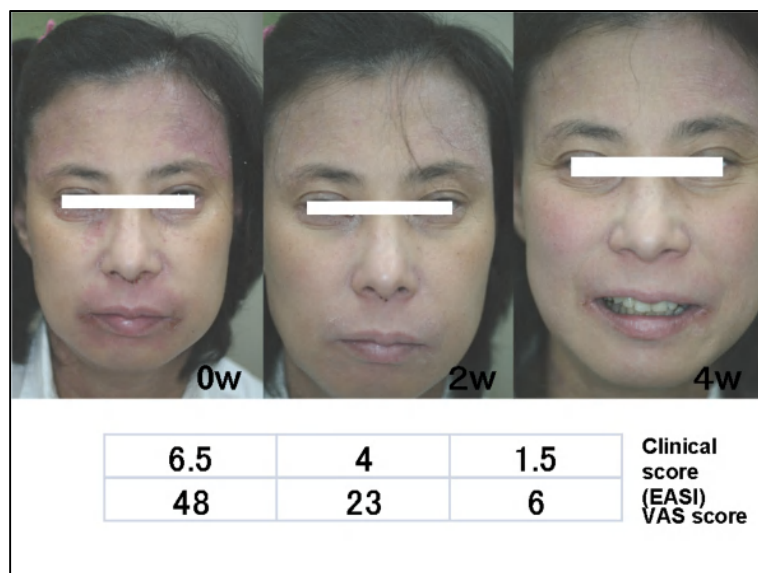
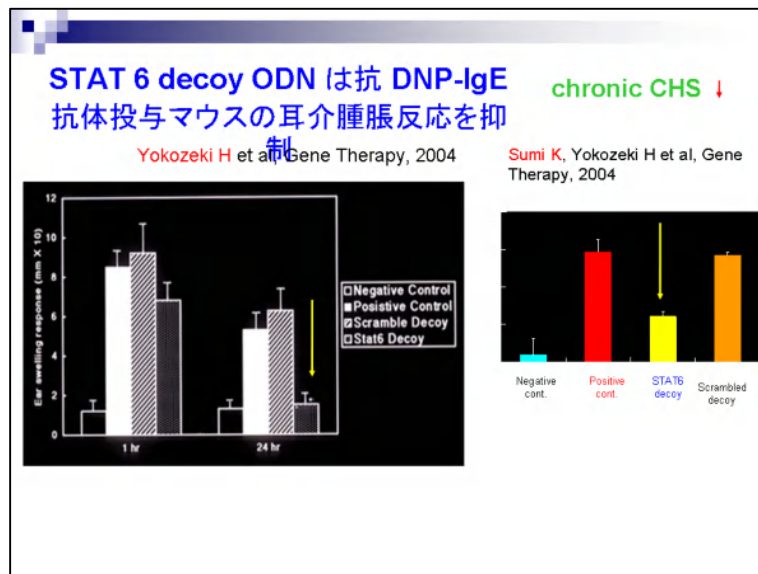


化が認められませんでした。惹起 24 時間後の遅発型反応は減弱していました。この結果は、IgE を介した耳介腫脹反応では、遅発型反応に STAT6 が関与する可能性を示唆しており STAT6 デコイが効果的であることが明らかになりました。そのほかハプテン反復塗布したアトピー皮膚炎モデルマウスでも STAT6 デコイは有効でした。そこで、STAT6 デコイ軟膏のアトピー性皮膚炎患者への臨床応用を試みました。STAT6 デコイ軟膏をアトピー性皮膚炎患者の難治性顔面紅斑に大学の倫理委員会の許可を得て外用の効果を評価していただきました。7 症例に試みた結果紅斑、痒みともに著明に改善いたしました。特に痒みは早期に改善しています。この写真は著明に改善した症例です。

干渉 RNA によるアレルギー反応の抑制

次に干渉 RNA によるアレルギー反応の抑制についてお話しします。

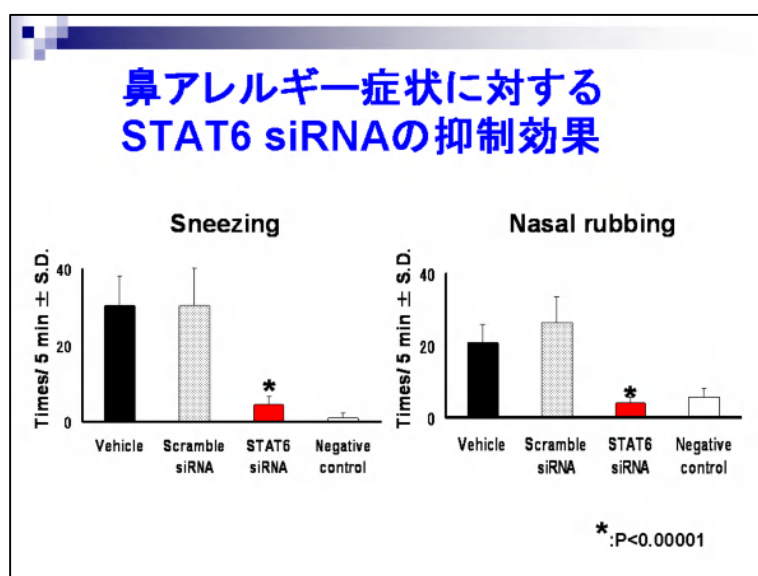
最近、私たちの教室では RNA 干渉の理論を利用して、マウス STAT6 産生を有効に抑制しうる STAT6 siRNA 核酸配列を独自に選定し、その in vitro 効果や接触過敏反応、アレルギー性鼻炎反応に対する in vivo 効果を検討しました。今回作成を試みたマウス STAT6 siRNA は 3 種類の候補(STAT6 siRNA 1, 2, 3)があり全てに線維芽細胞の STAT6 蛋白発現を抑制する効果が見られました。3 種類の中で最も効率よく STAT6 発現を抑制した STAT6 siRNA 3 を STAT6 siRNA として in vivo の検討に用いました。TNCB による接触過敏反応は、STAT6 siRNA の耳介



への皮下投与により有意に抑制されました。同様の抑制は DNFB や oxazolone に対する接触過敏反応においても認められました。TNCB に対する接触過敏反応を病理標本で検討したところ、STAT6 siRNA は真皮浮腫と細胞浸潤を顕著に抑制していました。

一方、アレルギー性鼻炎モデルマウスでも STAT6 siRNA の効果を検討しました。OVA 感作マウスの鼻腔に Days 21 から 27 にかけて連日 OVA を吸入させて鼻炎反応を誘発しました。惹起開始翌日から 3 日間

連続して STAT6 siRNA (3nmol/day) を鼻腔内に投与して、その治療効果を検討した。その結果、STAT6 siRNA の投与により、くしゃみと鼻かき運動の回数が著明に減少することが分かりました。炎症反応の抑制は好酸球を含めた細胞浸潤の減少によっても確認されました。以上の結果より STAT6 をターゲットとした STAT6 siRNA を用いて接触過敏症、アレルギー性鼻炎の著明な改善が見られ今後、STAT6 をターゲットとした遺伝子療法の開発が期待されます。



おわりに

最後に今後の核酸医薬療法の展望と方向性についてお話ししたいと思います。

今回、アトピー性皮膚炎、接触アレルギー、アレルギー性鼻炎に対する核酸医薬のデコイ、siRNA の有効性についてお話ししました。特に重症成人型アトピー性皮膚炎の顔面病変で糜爛局面のある病変に有効であることが明らかになりました。しかし、通常角質バリアは分子量 1000 を超える分子は通過できないため角質バリアの低下しているアトピー性皮膚炎の患者でも分子量 1~20000 程度のデコイは容易に通過致しません。今回、デコイ軟膏が有効であったのは皮膚の薄い顔でありさらに糜爛を伴う局面であった可能性が高いと思います。今後、デコイ軟膏、STAT6 siRNA が臨床応用されるためには角質バリアを通過できるデリバリーシステムの開発が必要と思います。今後、さらに詳細な検討が必要であるが、将来的に STAT6 を制御することによりアトピー性皮膚炎のみならずアトピー喘息、アレルギー性鼻炎などを治療する遺伝子療法を用いた戦略が可能であり今後の成果に期待したいと思います。

以上、「皮膚免疫学から皮膚アレルギー学への新たな展開」を目的とした私たちの教室の最近の知見を紹介いたしました。