

特 集

皮膚科領域における最先端医療

獨協医科大学 皮膚科学
簗持 淳

はじめに

近年のめざましい医学の発展とともに皮膚科領域においても画期的な診断法・治療法が登場してきている。皮膚科領域における最先端医療と呼ばれるべきものとして、診断法ではダーモスコピー、悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検が、治療法としては皮膚のレーザー療法、乾癬に対する生物学的製剤（バイオ製剤）、アトピー性皮膚炎の核酸医薬があげられる。本稿ではこれらについて解説する。

1. ダーモスコピー¹⁾

ダーモスコピーとは、皮膚表面や角層での光の乱反射を防止したうえで、光線を照射しながら皮膚病変の10～30倍の拡大像を観察する非侵襲的な検査法である。肉眼的には認識できない様々な形態学的所見が明瞭に認められ、特に色素性皮膚病変の診断確定に有用である。

1) ダーモスコピーの歴史

2007年に保険収載されたダーモスコピーの歴史は古く、1893年にUnnaは皮膚表面に透明な液体を乗せると光の透過性が向上することを報告している。1987年にPehambergerらのPattaen Analysis, 1990年代にはStolzらのABCDrule, MenziesらのMenzies, method, Argenzianoらの7-point check listといったメラノーマに関する診断手法が報告されている。診断法や用語の統一を図るため、2000年にインターネット上でConsensus Net Meeting on Dermoscopyが開催された。2003年にはInternational Dermoscopy Societyが創設され、2006年にイタリア・ナポリでFirst Congress of the International Dermoscopy Societyが開催された。2009年11月にはスペイン・バルセロナでSecond Congress of the International Dermoscopy Societyが開催される予定であり、日本からも多くの皮膚医の参加が期待される。

2) 研究としてのダーモスコピー

こうした世界的なダーモスコピーの発展に伴い、1997

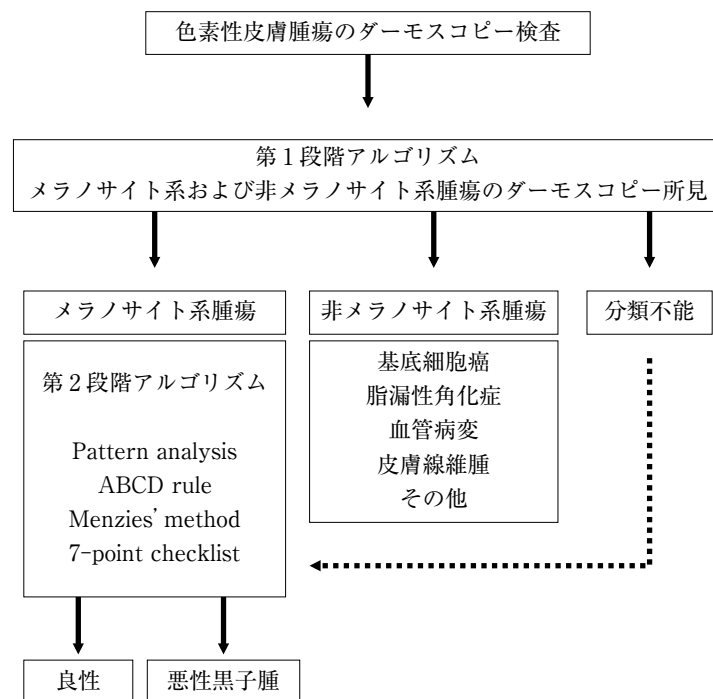
年にはPubMedで年間20編に過ぎなかったダーモスコピー関連論文が2007年には151編にまで増加している。2007年に発表された151編を筆頭著者の所属する国別に検討すると、上位からイタリア、アメリカ、スペイン、オーストラリア、ドイツとなり、ほぼInternational Dermoscopy Societyの会員数順に相当する。なお、日本は2008年4月現在の国別会員数は128人で6位、2007年の論文数で7位となっている。2007年のダーモスコピー関連論文におけるトピックスとして、共焦点レーザー顕微鏡との比較検討、コンピューター自動診断、脱毛の評価、ダーモスコピーによる疾患概念の再構築などが挙げられる。また、国境を越えた多施設共同研究による報告も増加している。その背景には、メラノーマと色素細胞母斑の鑑別や、メラノサイト系以外の色素性腫瘍病変の診断が一定の手法すなわち2段階診断法（表1）として確立されたことが挙げられる。ダーモスコピーにおける新たなブレイクスルーを模索している状態といえよう。しかしながら、ダーモスコピーには欧米を中心に研究が進められた歴史があるため日本人を対象とした研究報告は少ない。日本人における脂漏性角化症や悪性黒子型黒色腫といった疾患のダーモスコピーによる検討はほとんど行われておらず、研究テーマは依然として残されている。

3) ダーモスコピーの実際の診療と有用性

日常診療にダーモスコピーを取り入れるにあたり、ダーモスコピーの保険請求であるが、まずダーモスコピー算定対象疾患を確認しておく必要がある。算定可能な疾患として悪性黒色腫、基底細胞癌、ボーエン病、色素性母斑、老人性色素斑、脂漏性角化症、エクリン汗孔腫、血管腫等の色素性皮膚病変が挙げられている。保険請求の性格上、ある程度地域により解釈が違ってくるものと思われる。しかし日本における保険請求のしぼりとは関係なく、これまで表2に示す疾患についてダーモスコピーの有用性が報告されている。

4) 必要な道具

ダーモスコピーは、接触式と非接触式の2種類に分け

表 1 2段階診断法¹⁾表 2 ダーモスコピーが診断に有用な皮膚疾患¹⁾

メラノサイト系腫瘍	非メラノサイト系腫瘍	その他の皮膚疾患
悪性黒色腫	基底細胞癌	扁平苔癬
後天性色細胞母斑	脂漏性角化症	乾癬
先天性色素細胞母斑	血管腫	疥癬
	皮膚線維腫	Lichen aureus
	Lichen planus-like keratoses	Mucosal melanosis
	Clear-cell acanthoma	光線性汗孔角化症
	日光黒子	副乳
	エクリン汗孔癌	ポートワイン血管腫
	ボーエン病	皮膚子宮内膜症
	有棘細胞癌	ダリエー病
	色素系エクリン汗孔癌	ばら色枇糠疹

下線は多施設研究から導き出された診断基準が報告されていることを示す。

られる。接触式はエコーゼリーなどをつけたダーモスコピーを病変部に接触させるもので、脂漏性角化症の Milia-like cysts と悪性黒色腫の Blue-white veil が観察しやすいという特徴がある。しかしながら接触させるデメリットとして、感染予防のため毎回エコーゼリーをふき取り接触面をアルコール綿もしくはアルコール含有ジェルで消毒する必要があること、血管が圧排されて所見が消失する可能性があることが挙げられる。非接触式は交差偏光フィルターを入れることにより、皮膚表面における乱反射をカットする構造となっている。非接触式は取り扱いが簡便であるが、上記のように観察しにくい所見もあることに注意を払う必要がある。

2. 悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検²⁾

センチネルリンパ節とは癌細胞がリンパ流にのって最初に到達するリンパ節と定義される。歴史的には1960年に Gould らが耳下癌におけるセンチネルリンパ節と頸部郭清の適応について述べたのが初めてとされ³⁾、次いで1977年に Cabanas が陰茎癌についてこの概念を応用した⁴⁾。そして1992年に Morton らにより皮膚悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と所属リンパ節群の郭清の省略という臨床応用がなされた。このことが契機となり現在では乳癌、肺癌、消化器癌、(食道癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、) 喉頭癌 (舌癌)、甲状腺癌、子宮癌、

腎癌、前立腺癌など多くの固形癌についての検討がなされるようになった。しかも今日ではトレーサーの選択や投与方法、センチネルリンパ節の微小転移の評価法についての検討も外科医のみならず薬学部、放射線医学、病理学、分子生物学などの各専門分野の立場からも詳細な検討がなされるようになり、前述の固形癌やさらに他の癌の分野においても sentinel node concept が成り立つ可能性について総合的に検討されるようになった。1992年のMortonら⁵⁾により紹介された悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節生検 (Sentinel Lymph Node Biopsy, 以下SLNB) は、現在ではメラノーマ治療における Standard of Care となりつつある。本邦でも普及してきており、最近では多施設共同研究の結果が報告され、悪性黒色腫に対する「日本におけるエビデンス」が蓄積されはじめています。

1) 世界における悪性黒色腫のSLNBの動向

世界的には悪性黒色腫のSLNBの多施設共同無作為比較試験である Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT)-I や MSLT-II がなされている。MSLT-I⁶⁾ では、intermediate thickness (1.2~3.5mm) の臨床的リンパ節転移のない悪性黒色腫症例を対象に、SLNBを行いリンパ節転移が認められた場合即リンパ節郭清を行う群と、経過観察し臨床的リンパ節転移が明らかになった時点でリンパ節郭清を行う群に分けられた。結果、悪性黒色腫特異的生存率は両群で有意差はなかったものの、5年無再発生存率、リンパ節転移陽性例においては前者が優っていた。さらに長期的な検討がなされている。現在進行中のMSLT-II では、SLNB転移陽性例を対象に、リンパ節郭清を行う群と経過観察する群に振り分け、生存率の比較による研究が行われている。

2) 本邦における悪性黒色腫のSLNBの動向

前項で述べたことは白色人種を対象にしたものであり、人種や皮膚のタイプが異なる本邦において、結果がそのまま当てはまるとは限らない。つまり日本におけるエビデンスの蓄積と本邦独自の診療ガイドラインの作成、それをベースに、進歩した新しい悪性黒色腫の治療体系構築のためには、日本人を対象にした臨床研究が今後不可欠である。これまでに本邦においては、山崎ら⁷⁾ や高橋ら⁸⁾ は、色素法とRI法を併用して同定率が約95%であったとし、清原ら⁹⁾ は多施設共同研究の結果、同定率97.5%、偽陰性率約1%であったと、いずれも良好な数値を報告している。同定方法については、RIを使えない施設も多いため、画像を含めた new technology が発展していくことも期待される。また転移診断にお

けるコンセンサスも必要となる。研究開始当初は in situ も含めあらゆる tumor thickness について行われてきたが、in situ 症例ではSLNBに転移が認められておらず、また4mm超の症例では約60%のSLNB転移率があり、適応症例についても今後検討が必要である。SLNB施行症例の全体的な結果については、まだ長期経過観察の結果が得られておらず、単施設の報告があるのみである。国立がんセンター中央病院での106例の解析の結果、その後の再発・転移は19%、5年無病生存率はSLNB転移陽性例では31.7%、陰性例では87.3%と有意差が認められ、SLNB転移の有無と原発巣の潰瘍の有無が無病生存に関わる有意な因子であったとしている¹⁰⁾。また再発・転移に関して浅越らは、SLNB転移陽性例では31.3%、転移陰性例ではなかったとしている¹¹⁾。本邦においては、リンパ節転移のリスクがあるが臨床的リンパ節転移のない症例に対しては、議論があったものの、予防的リンパ節郭清術 (elective lymph node dissection, 以下ELND) が標準的であった。これに代わり現在ではSLNBが行われてきており、今後ELNDとSLNBの比較検討をおこない、より侵襲の小さいSLNBの非劣性を確認する必要がある。今後は本邦でのさらなる多施設共同研究の結果が待たれる。

3) 悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検の今後の展望

今後のSLNBの研究の流れとして、SLNB転移陽性例に対するリンパ節郭清の適応が検討されていくであろう。SLNB転移陽性の場合でリンパ節郭清を行っても、non-SLNBに転移を認める確率は約20%とされる。つまりSLNB転移陽性でも約80%の症例はリンパ節郭清の必要ない可能性がある。前述のMSLT-IIの結果が待たれるが、一方でSLNB内の転移の広がり (tumor burden) より non-SLNB転移を予想できないかなど、さらに個別化された治療につながる検討もされつつある⁹⁾。さらに、SLNB転移がもっとも強力な予後因子の一つであるため、SLNBを navigator とした結果の予測の可能性についても追求されてきている¹²⁾。

3. 皮膚のレーザー療法¹³⁾

レーザーは Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation という言葉の頭文字を連ねて出来た言葉で、文字どおり光を増幅したものである。従って通常の光との違いはその照射エネルギーであり、その他の点では大きな違いはない。レーザー治療はいわゆるアザを含めた皮膚色素性疾患や血管腫などの治療をはじめ、美容を目的とした脱毛などにも用いられている。しかし、

表3 レーザー光のパルス幅と波長による適応疾患の目安¹³⁾

パルス幅 (照射時間)	波長 (nm)	適 応	副作用
ナノ秒 (10^{-9} : nsec)	630 nm 以上	肝斑を除くすべての色素病変	瘢痕形成 -
	630 nm 未満	肝斑を除く表皮内の色素病変	瘢痕形成 -
マイクロ秒 (10^{-6} : μ sec)	630 nm 以上	肝斑を除く表皮内の色素病変 抜毛～脱毛	瘢痕形成 + 瘢痕形成 +
	630 nm 未満 特に 585 nm 前後	肝斑を除く表皮内の色素病変 血管腫特に単純性血管腫	瘢痕形成 + 瘢痕形成 +
ミリ秒 (10^{-3} : msec)	630 nm 以上	肝斑を除く表皮内の色素病変 脱毛 Skin rejuvenation	瘢痕形成 ++ 瘢痕形成 ++ 瘢痕形成 ++
	630 nm 未満 特に 585 nm 前後	肝斑を除く表皮内の色素病変 太い血管からなる血管腫 Skin rejuvenation	瘢痕形成 ++ 瘢痕形成 ++ 瘢痕形成 ++
秒 (sec)		小腫瘤の焼灼	瘢痕形成 +++

レーザー治療による治療率は疾患により大きく異なり、また副作用の問題など未解決の問題も多いのが現状である。ここではレーザー治療の基本原理を中心に述べる。

1) 皮膚科におけるレーザー治療の分類

皮膚科におけるレーザー治療には、特定の色素を有する細胞・組織を光によって選択的に破壊する selective photothermolysis (以下SP) と、レーザー光の有する非特異的な光熱エネルギーによって非特異的な壊死・変性をきたす治療法がある。前者はメラニンが増加するアザや、血管腫の治療に利用され、光脱毛もSPを応用したものである。後者には、炭酸ガスレーザーのようにレーザーメスとして組織の焼灼を目指すものと、photoablationを利用したlaser skin resurfacingがある。

2) selective photothermolysis (SP) とは

光照射により組織内の特定の色素構造物を選択的に破壊するためには、照射する光が以下の条件を有していなければならない。このような治療指針はSPと呼ばれている。

(1) 波長

色素病変ではメラニン、血管腫ではヘモグロビンが病変部皮膚の色調の変化をもたらす色素なので、これらの色素に選択的に吸収される波長の光を照射しなければならない。オキシヘモグロビンでは418, 542, 577 nmの光が吸収ピークを有するので、血管腫にはこの波長の光を照射しなければならない。一方、ドーパメラニンでは、波長が長いほど光の吸収効率が低下するので、可視光線

より紫外線がより効果的である。

しかし、光の深達度も考慮しなければならない。一般に光の中では近赤外線が皮膚の最深部に達し、それより波長が短くなるほど光は深部に届かなくなる。従って血管腫の治療に際しては上記の三つのピーク波長のうち、より深部に到達することが可能な577 nmの波長の光が良いことになる。さらに、最近ではより深達度が高い585 nmの光が私用されている。

(2) 照射時間 (表3)

目的とする色素に吸収されるレーザー光を照射しただけでは、色素病変を選択的に破壊することはできない。それはレーザーを照射し続けることにより、色素に吸収された熱エネルギーが周りに拡散し、目的としない周りの細胞、組織にも熱障害を及ぼすからである。それを防ぐためにはレーザー光の熱エネルギーを目的とするターゲットに局限させる必要がある。そのためにはターゲットに吸収された熱の半分が周りの組織に拡散するのに要する時間 (thermal relaxation time: 熱緩和時間、つまり熱の半減期) よりも短い時間内に照射を終了させなければならない。熱の拡散理論から、細胞レベルの選択破壊を生ずるためにはナノ (10^{-9}) 秒の短いパルス光でなければならない。つまり、皮膚科領域で私用するレーザーはパルス光でなければならない。照射時間 (パルス幅) が長いほど、瘢痕形成を生じやすく、照射時間が短いほど瘢痕形成が見られない。近年、Qスイッチレーザー治療が実用化されている。

(3) 照射エネルギー

さらに、この短い照射時間内に目的とする細胞または組織を破壊するのに十分な高いエネルギーで照射しなければならない。

3) 色素性皮膚病変異に対するSP

可視光であればどの波長の光でもメラニンに吸収されるが、血管の障害を起こさないためにもヘモグロビンに吸収されない630 nm以上の波長の光が望ましい。またメラノゾームの熱緩和時間である50ナノ秒よりは短いパルスレーザーでないと癬痕を生ずる可能性がある。

4) 血管腫に対するSP

血管腫のレーザー治療は、赤血球に吸収されたレーザー光の熱エネルギーが血管壁に拡散し、血管壁を破壊することによる。従ってあまりにも短い照射時間であると、血管壁は障害を受けず赤血球のみが破壊され、逆に照射時間が長すぎると、血管の周りの組織にも癬痕をきたすことになる。現在汎用されている色素のレーザーのパルス幅は小児の血管径から熱の拡散理論に基づいて計算されたもので、450マイクロ秒となっている。そのためこの太さの血管からなる血管種にはパルス幅を長くしたほうが良いが、パルス幅が長くなると、癬痕をきたす可能性が高くなる。またレーザー光の波長は577～590 nmであるため、皮膚深部に存在する血管腫には光が到達せず、無効である。

5) 毛に対するSP (光脱毛)

メラニンを含有している毛に可視光を照射すると、光エネルギーは毛から毛包に拡散し、毛包に存在するfollicular stem cellを破壊し、永久脱毛をきたす。follicular stem cellは外毛根鞘の最外側に存在しているので、パルス幅をミリ秒と長くしなければならない。しかしこのパルス幅では表皮の熱変性が強くなるので、脱毛効果が弱くてもエネルギー照射量を下げなければならない。

6) Photoablationとは

Photoablationは強い光(通常はレーザー光線)によるablation(表面の物質あるいは組織を剥離・除去)を意味する。Photoablationには、強力な赤外線を照射し、瞬間的に水を蒸散させることにより組織を剥離するthermal ablationと、強力な紫外線を照射することにより蛋白組織を剥離するchemical ablationがある。このPhotoablationにより、skin rejuvenation(皮膚の若返り)が行われるようになった。これはPhotoablationによりsolar elastosisに陥った真皮上層を除去・剥離(ablation)

し、その後新たに真皮を再生させることによって皮膚の若返りをはかるものである(laser skin resurfacing)。しかしこの方法は、我々黄色人種ではケロイド状癬痕となることが多い(特に頸部)。

7) Nonablative laserとは

そこで最近ではレーザー照射と同時に皮膚表面を冷却装置で冷やし、表皮の傷害をできるだけ少なくするレーザー(nonablative laser)が開発された。nonablative laserはレーザーの非特異的熱反応を利用したものであるため、真皮に到達する波長の光であればどれでも良く、パルス幅がナノ秒であると、光は色素に選択的に吸収されるため、マイクロ～ミリ秒のパルス幅の光が用いられている。当然パルス幅が長いと癬痕形成をきたすため、照射エネルギーを下げざるを得ず、その結果皮膚の若返り効果はそれほどではない。

8) レーザーメス

レーザー光線の熱作用による組織の非特異的な焼灼を目指したもので、代表的な機械に炭酸ガスレーザーがある。他のレーザーも連続照射であれば、レーザーメスとして使用することができる。しかし、可視光線領域の光は波長が長いと皮膚深部にも熱が到達するため、予想以上に深い部位の壊死を生ずる可能性があるため、注意をする。

9) 皮膚のレーザー治療のまとめ

現在、発売されているレーザー装置は数多く存在するが、上記のような理由でレーザーの種類が同じであってもパルス幅が異なれば、適応疾患は異なり、また副作用の程度も異なる。つまりレーザー使用の適応疾患は機種で決まるのではなく、レーザー光の波長とパルス幅で決定される。レーザー治療で失敗しないためには正しい診断を下すことであり、正しい診断さえつけば、どのパルス幅と波長を有するレーザーを使用すればよいか、またそのレーザーの治療効果、副作用を予測することができる。

4. 乾癬に対する生物学的製剤(バイオ製剤)¹⁴⁾

乾癬は主に成人に発症する鱗屑を伴う紅斑を主病変とする慢性の難治性の皮膚疾患である。乾癬はその病理組織像に表皮細胞の増殖や不全角化を伴う過角化を認め、表皮細胞の異常を示す一方で、真皮乳頭層にはT細胞主体のリンパ球浸潤が見られる。このT細胞と、それが産生する各種の炎症性メディエーターが、皮膚の発症のカギを握ることが種々の実験で証明されている。とくに、

乾癬の皮疹部の活性化T細胞 (Th1やTc1) が産生するTNF- α やINF- γ は、表皮細胞や血管内皮細胞の活性化や増殖をもたらす。したがってT細胞そのものか、こうしたサイトカインの働きをピンポイントに抑えれば、乾癬を効果的に治療できることになる。その道具として生物学的製剤が脚光を浴び、乾癬の治療は新しい時代を迎えている。

1) 生物学的製剤 (バイオ製剤) とは

生物学的製剤 (バイオ製剤) とはタンパク質で出来た製剤で、遺伝子工学的手法を応用して生体のシステムで作られ、特定の生物学的作用を有する。その代表は抗体医薬で、免疫を修飾する特定の分子のみを標的とするため、不要な副作用をもたらさず、細胞毒性や臓器障害もない。すでに、新世代の抗癌剤として臨床応用されているものも多い。なお、抗体医薬はその構造から、キメラ抗体 (-ximab)、ヒト型化抗体 (-zumab)、完全ヒト抗体 (-umab) に分類され、それ以外の受容体融合蛋白 (-cept) もある。

2) 乾癬の治療に応用される生物学的製剤

(1) T細胞をターゲットにした生物学的製剤 (国外のみ)

①活性化T細胞を消去するもの。②T細胞と抗原提示細胞の共刺激経路をブロックするもの。③T細胞の皮膚への浸潤を抑えるものなどがある。乾癬に対して実用化された初めての生物学的製剤であるLFA-3/IgG融合蛋白 (アレファセプト/アメビブ)、次に実用化されたT細胞のLFA-1分子に結合する抗CD11a抗体 (エファリズマブ/ラプティバ) は、期待とは裏腹に、これまでのところ、ともに有効率は低い。

(2) サイトカインをターゲットにした生物学的製剤

この戦略には①Th1型の炎症を引き起こすサイトカインの作用を直接に抑制するものと、②Th1>Th2となったサイトカインのバランスを間接的に是正するものがある。①の方法に、抗TNF- α 治療や抗INF- γ 療法があり、とくに前者が著効を示す。②には、まず、Th2サイトカインであるIL-4、IL-10やIL-11を用いる方法があり、これらを皮下注射すれば乾癬の皮疹が改善するが、投与が煩雑なわりに有効率は低く、実用化されていない。抗IL-12/23p40抗体療法は、以下に述べるように当初は予想しなかった機序もわかり、現在最も注目されている。

a. 抗TNF- α 治療

TNF- α は炎症をもたらす主要なサイトカインで、皮

膚症状だけでなく、関節症状にも関与する。TNF- α の産生源として、皮疹部の表皮や真皮内に増えている樹状細胞 (TIP-DC) も重要視されている。抗TNF- α 療法に用いるインフリキシマブ (レミケード) アダリムマブ (ヒューミラ) は抗TNF- α 抗体で、前者は点滴静注、後者は皮下注射で用いる。一方、エタネルセプト (エンブレル) は可溶性TNF- α 受容体で、皮下注射で用いる。いずれの製剤も、欧米では、関節リウマチやクローン病などに加えて、関節症性乾癬や尋常性乾癬に適応がある。日本でも、インフリキシマブとアダリムマブの乾癬に対する治療が進んでいる。抗TNF- α 療法には速効性があり、有効性も高い。尋常性乾癬のみならず、重篤な紅皮症や膿疱性乾癬にも効く。抗TNF- α 療法の課題に、コストの問題と感染症のリスクがある。後者では特に陳旧性結核を再活性化する場合があるため、使用前のスクリーニング検査や、陽性例の抗結核薬INAHの予防投与が必要である。さらに関節リウマチなどに抗TNF- α 療法を行っている時、逆説的な副作用として乾癬あるいは掌蹠膿疱症を発症することがあり、免疫操作がもたらす生体への影響が複雑なことを改めて考えさせられる。

b. 抗IL-12/23p40抗体 (ウステキヌマブ)

IL-12とIL-23の共通のサブユニットp40分子に対する完全ヒト型抗体である。IL-12は樹状細胞などの抗原提示細胞が産生し、Th細胞のTh1への文化誘導をもたらすことから、その活性を抑え、Th1/Th2となったサイトカインのバランスを上流で是正する目的で開発された。ところで乾癬の皮疹部では、樹状細胞や単球、さらには表皮細胞も多量のIL-23を産生する。IL-23には、TH-17からIL-17やIL-22を産生させる作用がある。乾癬の皮疹部ではINF- γ を産生するTh1だけでなく、IL-17やIL-22を産生するTh17も多数浸潤する。IL-17とIL-22はいずれも表皮細胞に作用し、その増殖を促進させる。このように乾癬の病態にはTh1にも増してTh17が関わり、抗IL-12/23p40抗体の作用には、抗IL-23の作用を介してのTh17の抑制効果が大きいと想像される。乾癬に対する抗IL-12/23p40抗体は欧米ではすでに承認申請されており、日本でも現在治験が進行中である。高い有効性と重大な副作用のないことが知られており、今後の開発が期待される。

5. アトピー性皮膚炎の核酸医療¹⁵⁾

アトピー性皮膚炎は増悪因子除去、スキンケア、薬物療法を3本柱とした適切な治療をすることによりほぼ大多数の症例がコントロール可能である。しかし成人型アトピー性皮膚炎の一部の重症例は難治性で根本的な治療法がないのが現状である。現在、アトピー性皮膚炎の新

核酸医薬

遺伝子発現を調節することにより各種疾患を治療

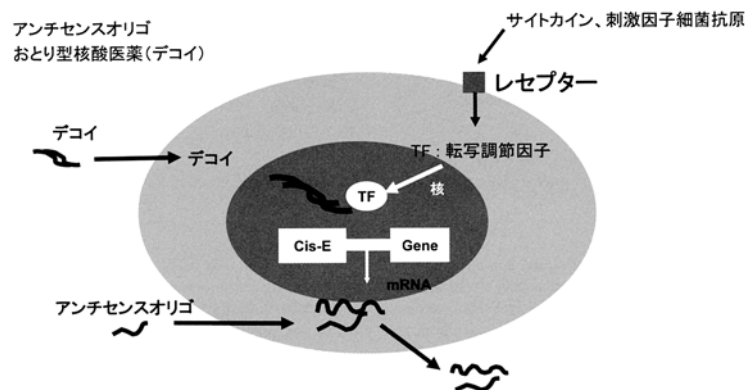


図1 デコイの機序

デコイ核酸医薬は特定の転写調節因子の結合部 (cis-element) への結合を競合的に阻害することで、活性化される遺伝子群の抑制を行う¹⁵⁾。

規治療法として抗IgE抗体療法 (Omalizumab), DNAワクチン療法などが開発されているが、まだ臨床応用には至っていない。一方、核酸医薬外用剤は現在、臨床応用されNF- κ Bデコイ軟膏は臨床試験の段階に至っている。また最近、Yokozekiら¹⁶⁾はIL-4, IL-13のシグナル伝達に重要な役割をはたす転写調節因子であるSTAT6が核内のcis-elementに結合するのを競合的に阻害するSTAT6デコイオリゴヌクレオチド (ODN: デコイ) を作成し、その投与によりアトピー性皮膚炎のモデルマウスの皮膚炎症反応を抑制することを報告した。さらに臨床研究の段階でSTAT6デコイ軟膏が一部のアトピー性皮膚炎患者に有効であることも確認されている。

1) デコイ

おとり型核酸医薬剤であるデコイは、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1つである。デコイ核酸医薬は特定の転写調節因子の結合部 (cis-element) への結合を図1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ある。デコイの特徴としては、1) 転写調節因子がクローニングされる必要がない。2) 転写調節因子がファミリーとして存在しており、結合部位に結合する転写調節因子が複数でも良い。3) 広範囲な対照遺伝子群の抑制が可能なことなどである。アンチセンス法に比してより効果的な遺伝子発現調節法であると考えられている。

2) NF- κ Bデコイ

NF- κ Bは炎症サイトカインであるIL-1, TNF- α などの重要な細胞内伝達因子であり、このシグナルを抑制することにより多くの炎症反応が抑制できる。また、ステロイドホルモンもI κ Bを増強することによりNF- κ Bが核内に入りDNAに結合することを抑制すると考えられている。Morishitaら¹⁷⁾はこのNF- κ Bのデコイを作成し虚血性心疾患の治療が可能であることをモデルマウスで明らかにした。さらに近年ではNF- κ Bを含有した軟膏がアトピー性皮膚炎のモデルマウスであるNC/Ngaマウスに外用することにより治療が可能であることが明らかになった¹⁸⁾。最近、NF- κ Bデコイ軟膏の有用性を成人型アトピー性皮膚炎の患者の顔面紅斑に対して臨床試験で検討された。その結果、プラセボ投与群とデコイ投与群では有意差が認められ、現在、第3相臨床試験が検討されている。

おわりに

今回、皮膚科領域の最新医療について述べたが、他科領域で最新医療といえば、種々の「再生医療」と言われるべきものが登場している。これは皮膚科領域においてはまだ実用化へは至っていないのが現状と言えよう。一部の施設では皮膚構成細胞を用いた創傷治癒における再生医療の研究や、培養皮膚を用いた熱傷などの創治癒への応用が推進されている。

文 献

- 1) 古賀弘志：ダーモスコピー。日皮会誌 118：2769-2771,

- 2008.
- 2) 提田新, 古川洋志, 山本有平: センチネルリンパ節生検の動向: オーストラリアと日本の比較. 日皮会誌 **118**: 2698-2699, 2008.
 - 3) Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al: Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* **13**: 77-78, 1999.
 - 4) Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* **39**: 456-466, 1977.
 - 5) Morton DL, Wen DR and Cochran AJ: Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* **1**: 247-259, 1992.
 - 6) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* **355**: 1307-1317, 2006.
 - 7) 山崎 直也: Sentinel Node Navigation Surgery—色素法と術中ガンマプローブ法の実際—. *Skin Cancer* **19**: 96-102, 2004.
 - 8) 高橋聡, 山崎直也, 山本明史ほか: 色素法, RI法併用によるSentinel Node Navigation Surgeryを施行した悪性黒色腫62例の検討. *西日本皮膚科* **68**: 274-279, 2006.
 - 9) 清原祥夫, 吉川周佐, 藤原規広ほか: 皮膚悪性腫瘍におけるSentinel Node Navigation Surgery. *癌と化療* **32**: 1191-1194, 2005.
 - 10) Yamazaki N, Uehara J, Nakai Y, et al: Clinical outcome of sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma in a Japanese population. *Ann Surg Oncol* **15**(suppl 1): 62, 2008.
 - 11) 浅越健治, 山崎修, 大塚正樹ほか: 悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節生検—結果のまとめと今後の検討課題—. *Skin Cancer* **21**: 151-157, 2006.
 - 12) Tsutsumida A, Furukawa H, Hata S, et al: Prediction of metastases in melanoma patients with positive sentinel node—histological and molecular approach—. *J Dermatol* **34**: 31-36, 2007.
 - 13) 渡辺晋一: レーザー治療の基本原理解. 日皮会誌 **118**: 2544-2546, 2008.
 - 14) 朝比奈昭彦: 生物学的製剤. 日皮会誌 **118**: 2535-2537, 2008.
 - 15) 横関博雄: 核酸医療とアトピー性皮膚炎. 日皮会誌 **118**: 2892-2894, 2008.
 - 16) Yokozeki H, et al: In vivo transfection of cis element "decoy" against signal transducers and activators of transcription 6 (STAT6) binding site ameliorates IgE mediated late phase reaction in an atopic dermatitis mouse model. *Gene Therapy* **11**: 1753, 2004
 - 17) Morisita R, Sugimoto T, Aoki M, et al: On vivo transfection of cis element "decoy" against nuclear factor- κ B binding site prevents myocardial infection. *Nature Med* **3**: 894-899, 1997.
 - 18) Nakamura H, Aoki M, Tamai K, et al: Prevention and regulation of atopic dermatitis by ointment containing NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides in NC/Nga atopic mouse model. *Gene Therapy* **9**: 1221-1229, 2002.