

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいた革新的な核酸医薬外用療法の医師指導型臨床研究

2. 研究開発代表者： 横関 博雄（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授）

3. 研究開発の成果

① STAT6 をターゲットにした新規アトピー性皮膚炎治療外用剤の開発ならびに臨床応用の試み

協力企業との共同研究により、高分子物質の皮膚浸透性を上昇させる新規 DDS である、ILTS® (Ionic Liquid Transdermal System) を利用した改良版 Stat6 decoy ODN 含有軟膏を作製した。次に、マウスを用いた前臨床試験を施行した。この際、旧来の軟膏（単純にワセリンに核酸を混合したもの）との効果の比較についても検討を行った。ハプテン（TNCB、DNFB）感作による接触過敏反応モデルにおいて、改良版軟膏事前外用群において、陽性コントロール群に比較して、30-40%程度の炎症抑制作用がみられた。また、改良版の軟膏においては、混合されている核酸医薬（Stat6 decoy ODN）が旧来のものの 1/10 から 1/100 という少量で、同等の炎症抑制効果を得ることができた。ただし、抑制効果は 1/10、1/20 量が同等で、1/100 になると減弱した。そのため、実際に臨床研究を遂行していく際には 1/10 量あるいは、1/10 量、1/20 量の 2 パターンのドースをもって行っていくことを考えている。さらに、IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis モデルを使って、改良版軟膏による皮膚炎症反応抑制効果を検討したところ、こちらは 80%程度の炎症抑制効果を得られた。最後に、TNCB 感作による接触過敏反応モデルにおいて、惹起反応をおこした後に改良版軟膏を外用したところ、24 時間後の皮膚炎症反応は、事前外用の時とほぼ同等の、30-40%程度の抑制効果を得た。これにより、本外用剤が治療の使用においても皮膚炎症反応を抑制する、ということが確認された。

これらのデータをもとにして、2016 年度中に AD を対象にした臨床研究を施行することとし、その準備をおこなう。さらに PMDA の相談を目標とし、2016 年度から 2017 年度にかけて準備を行っていく。

② 共刺激分子を標的とした新規核酸医薬品開発

ILTS®技術を利用した CD86 siRNA 含有軟膏を作成中である。また、舌下免疫療法の効果発現機構の検討を行い、舌下粘膜樹状細胞の数的および質的变化がその効果発現に密接に関与している可能性を明らかにした。

③ アトピー性皮膚炎の機序解析

mMCP-8 と mMCP-11 が好塩基球に選択的に発現していること、これらが皮膚アレルギー炎症における炎症惹起分子として機能していることを見出した。好塩基球が AD の治療ターゲットになることが示唆された。

④ 慢性痒疹の病態解析

痒疹マウスモデルを開発しその病態の詳細な解析を進めた。好塩基球由来の amphiregulin が痒疹反応成立に関与している可能性が考えられた。

⑤ アトピー性皮膚炎の痒疹の病態メカニズム解明および夜間搔破と睡眠習慣の関連性の検討

AD 患者における起痒因子として、神経栄養因子アーテミンが重要な役割を果たしていることが示された。また、重症の AD 患者の QOL、睡眠様式、睡眠時間などのアンケート調査を行っており、継続する予定である。

⑥ 外因性・内因性アトピー性皮膚炎における敏感肌の程度差の解析

AD における検討を行う前に、健康人の敏感肌における検討をおこない、敏感肌の疼痛を評価する際は、250Hz に対する CPT よりも 5Hz に対する CPT が有用であることが判明した。

⑦ 生体皮膚への機能性分子の導入法の開発と評価

核酸医薬導入法について、すでに臨床応用を研究されている AG30 という膜透過能力を持つペプチドを利用することが有用であろうと結論した。さらに、新たな皮膚への DDS 技術の開発を探索し、皮膚透過性ゲルや火薬を用いた遺伝子導入法の可能性について検討した。

⑧ 表皮バリア機能制御による皮膚への高分子導入法を利用した皮膚疾患治療薬開発に関する研究

経皮的に核酸医薬品を導入するための DDS としてデコイ含有ナノ粒子の有効性を検討し、有効と考えられた。