

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	第三世代 EGFR-TKI 服用により発症する皮膚障害患者の角層リピドミクスおよび構造評価に関する研究				
研究組織	代表者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・准教授	氏名	内野 智信
	研究分担者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	静岡県立総合病院呼吸器内科 ・医長、化学療法センター長	氏名	朝田 和博
		所属・職名	静岡県立総合病院化学療法センター ・副センター長代行（薬剤部）	氏名	中條 倫成
		所属・職名	名古屋産業科学研究所・上席研究員	氏名	八田 一郎
	発表者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・准教授	氏名	内野 智信

講演題目

オシメルチニブ皮膚障害発症患者の角層リピドミクスおよび構造評価に関する研究

研究の目的、成果及び今後の展望

【研究の目的】第3世代の上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるオシメルチニブ(OSM)は近年非小細胞肺癌の治療に使用されているが、副作用として皮膚障害(ご瘡様皮疹、皮膚乾燥、手足症候群(HFS)、爪囲炎など)を高頻度で発症する。中でも HFS については、20.0%の確率で発症していることが当研究室の臨床試験から明らかとなっている。OSM 誘発性 HFS に対する有効な治療法の開発のためには、HFS を発症した皮膚、特に皮膚バリア機能に重要な役割を果たす角層の詳細な評価が必須であるが、これまで検討はされていない。

角層は、角層細胞と細胞間脂質から構成され、さらに細胞間脂質(SCL)は、主にセラミド(CER)、脂肪酸、コレステロールから構成されている。角層がバリア機能保持の役割を果たすためには、細胞間脂質の組成や三次元的な分子集合体としての構造が重要とされている[Curr Probl Dermatol., 2016; 49: 8-26.]。アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬の患者の病変部位の角層においては、健常人と比べてセラミドあるいは脂肪酸分子の短鎖長化や三次元構造の乱れ、角層細胞間脂質/角層タンパクの比率が健常人とは異なることなどを明らかにされている[Br J Dermatol., 2014; 170: 1248-55.]。また、これまでに我々は、第一世代の EGFR-TKI であるエルロチニブ服用前後の角層をテープストリッピング法により採取し、FT-IR により角層構造を、また LC-MS/MS により角層のセラミド組成の解析を行ってきた[Cancer Chemother. Pharmacol., 2020; 86: 233-43.]。その結果、角層構造は重篤な炎症性皮膚疾患ほど乱れないものの、エルロチニブ服用後から 28 日後には服用前と比べて有意にあるセラミド種の残存率の低下、硫酸コレステロールの上昇が認められるという知見を得ている。しかし、この研究においては用いた角層はテープストリッピング法により採取した角層が少量であったため、放射光 X 線を用いた構造解析までは不可能であった。現在、我々は OSM を服用し、HFS を発症した患者角層切片を 8 症例分所有している。そこで、今年度は OSM 誘発性 HFS を発症した患者の角層切片(OSC)を用い、角層リピドミクスおよび放射光 X 線を用いた構造評価を行い、健常人角層(HSC)と比較することを目的とした。

【成果及び今後の展望】 OSC の小角 X 線プロファイルでは、HSC で観察された $S=0.16 \text{ nm}^{-1}$ 付近の短周期ラメラ構造由来のピークが消失し、 $S=0.23 \text{ nm}^{-1}$ 付近の長周期ラメラ構造に由来するピークが消失あるいは減弱した。また LC-MS/MS の結果から、HSC と OSC では CER サブクラスの相対存在率に相違が見られ、HSC と比べて CER の平均鎖長の短鎖長化が認められていた。以上の結果より、OSC と HSC では SCL の構造及び成分に明らかな相違があることが示され、これが OSM 誘発性 HFS 発症後の皮膚バリア機能低下に関与していることが示唆された。今後は、どの CER 成分が OSM 誘発性 HFS に関与しているか、より詳細な検討を重ねていきたい。