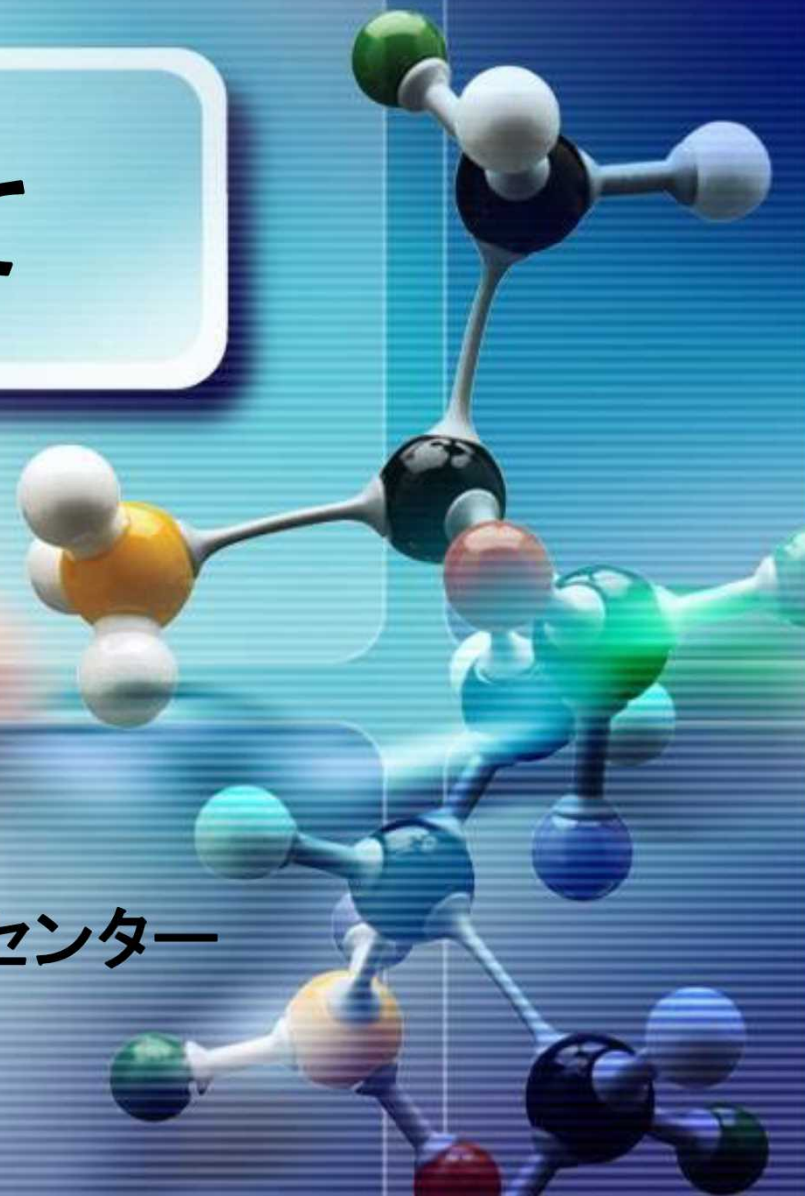


# 油症の研究について

九州大学医学部皮膚科学教室

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

辻 学



# カネミ油症：ダイオキシン類による中毒



1968年 北九州において、塩素ざ瘡、眼脂の増加、手足の痺れ、などの症状を呈する患者が集団発生した。

カネミライスオイルに**PCB**が混入した。  
さらに、PCBが加熱されて**ダイオキシン類**に変化し、  
**ダイオキシン類**による**中毒**を生じている。

# ダイオキシン類の受容体：芳香族炭化水素受容体 Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR)

カネミ油症・ダイオキシン中毒の病態解明

AHRの働きを調整する薬剤による治療法

AHRによる免疫調節機構の解明

**炎症性皮膚疾患におけるAHRの役割**

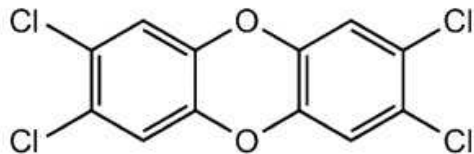
皮膚の主要な構成細胞である表皮細胞における  
AHRの働きについて研究を行う。

# アトピー性皮膚炎・乾癬の病態に影響を与える AHRの作用物質

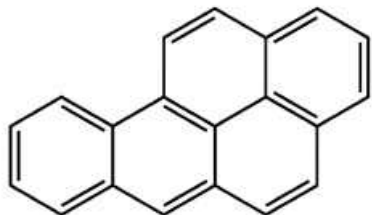
## 悪化

### 環境汚染物質

TCDD (ダイオキシン)



多環芳香族炭化水素



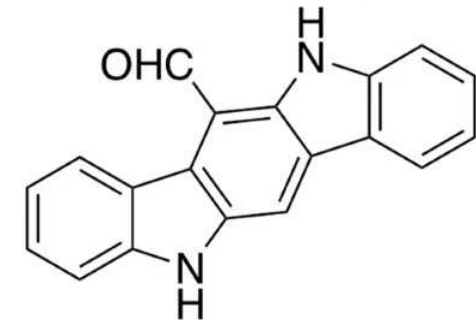
## 改善

### 治療用AHR調節薬

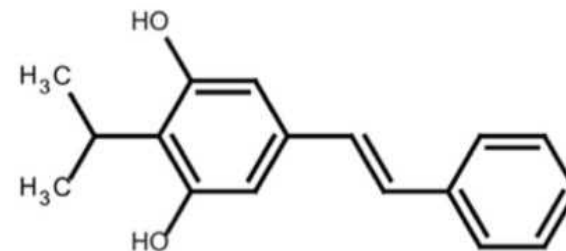
タール類

コールタール  
大豆抽出タール

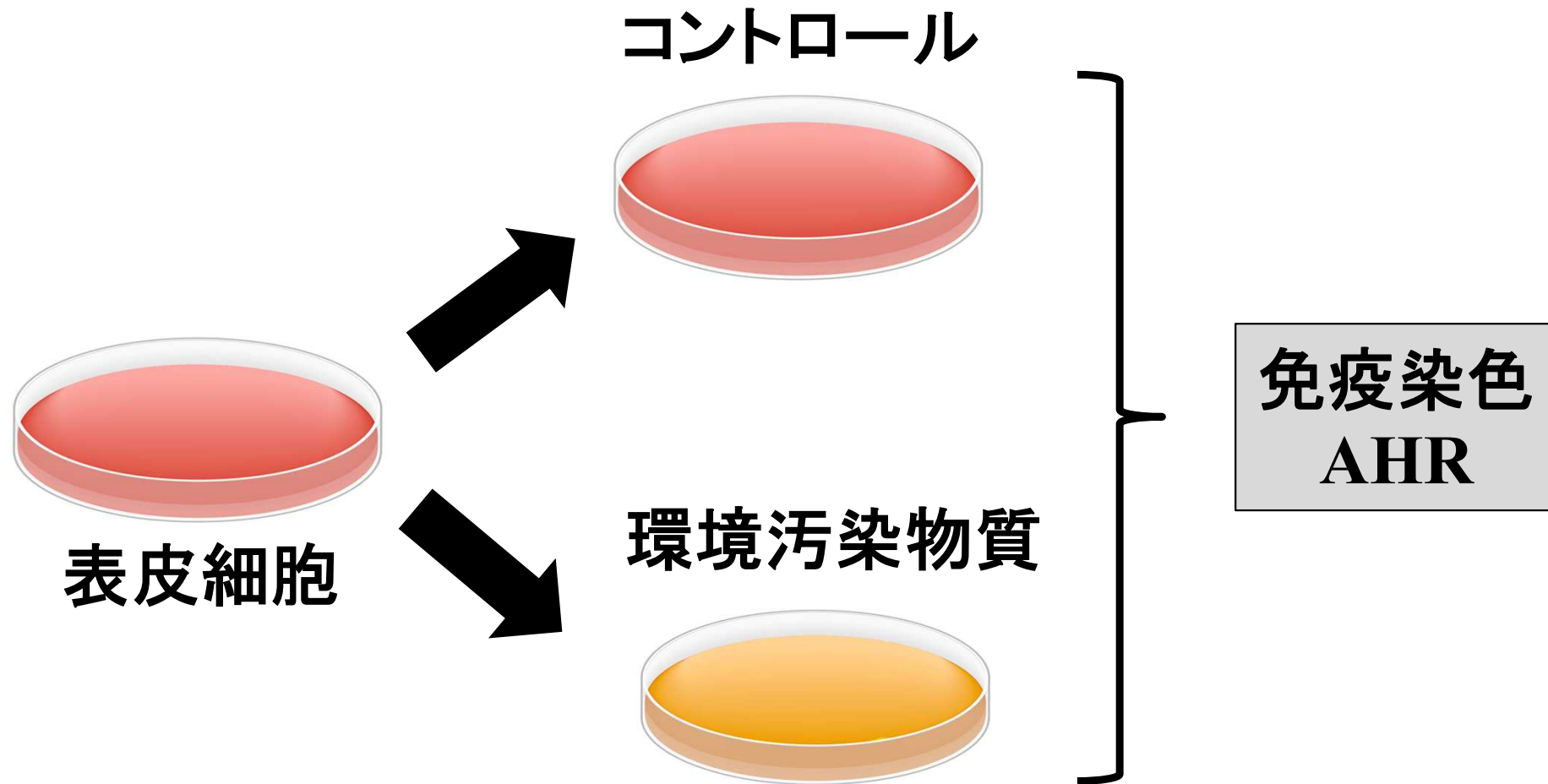
トリプトファン由来物質



タピナロフ

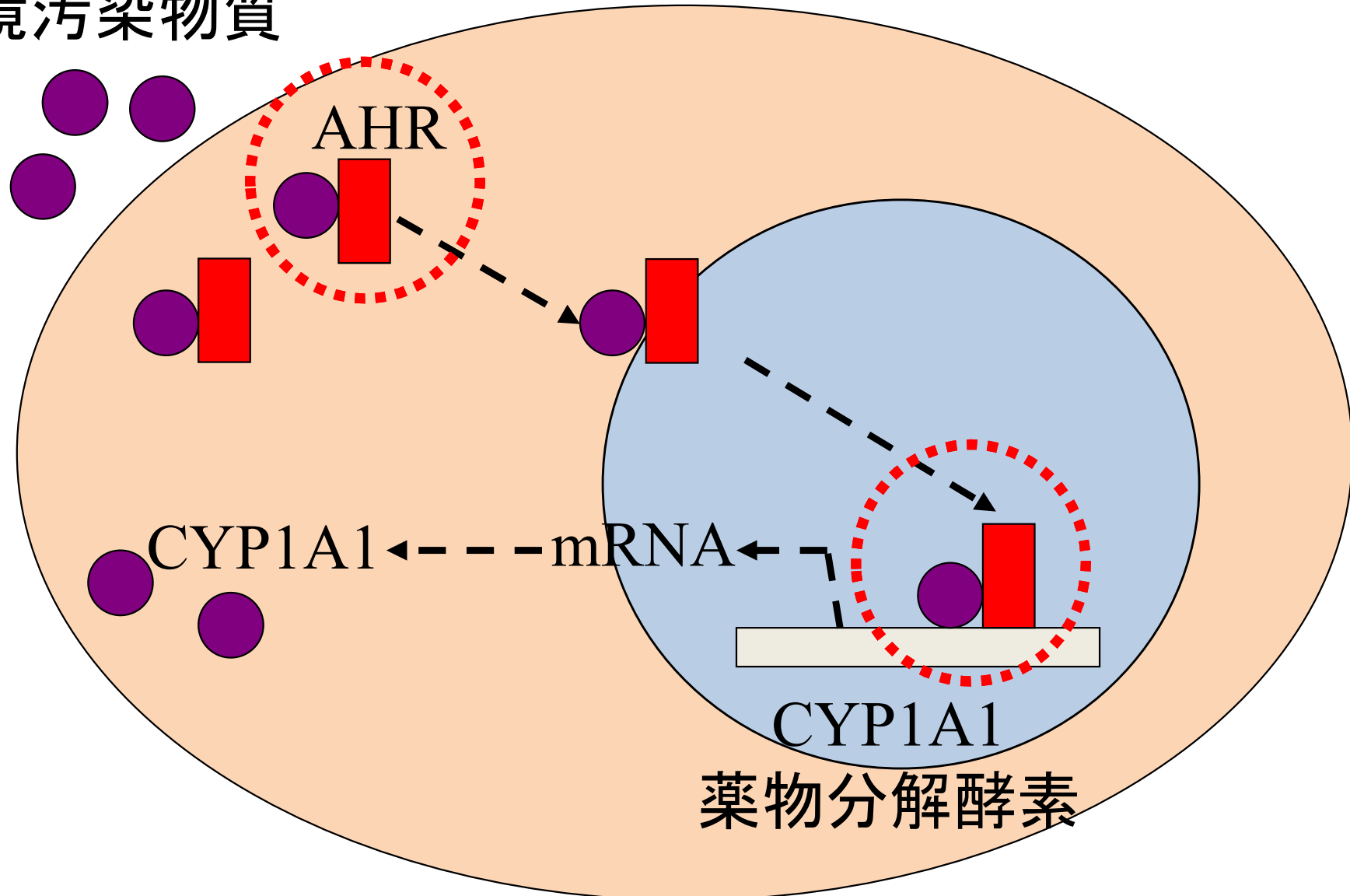


# 環境汚染物質が表皮細胞のAHRを活性化するか

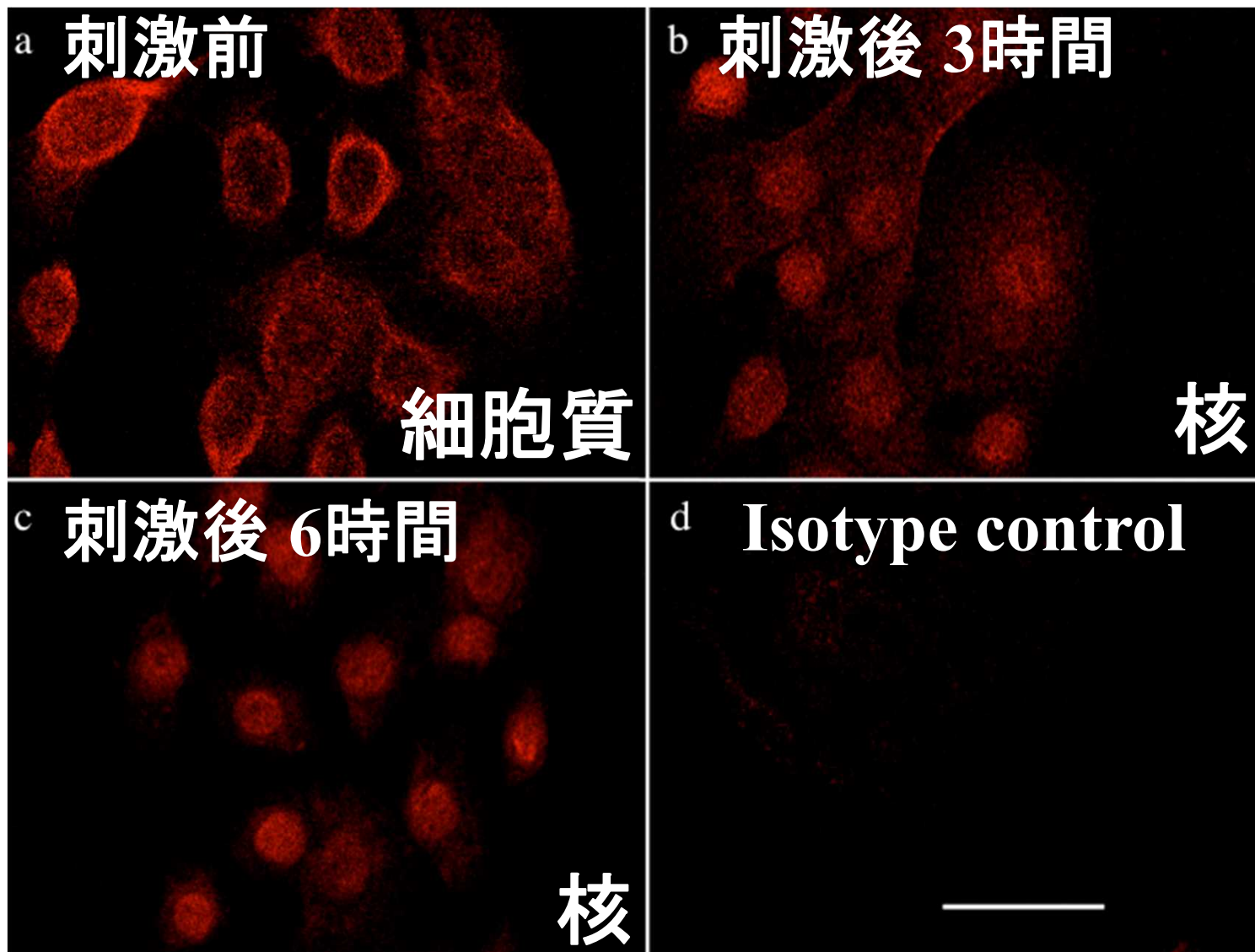


# Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) の活性化経路

環境汚染物質



# 環境汚染物質は、AHRの細胞質から核内への移行を誘導した。

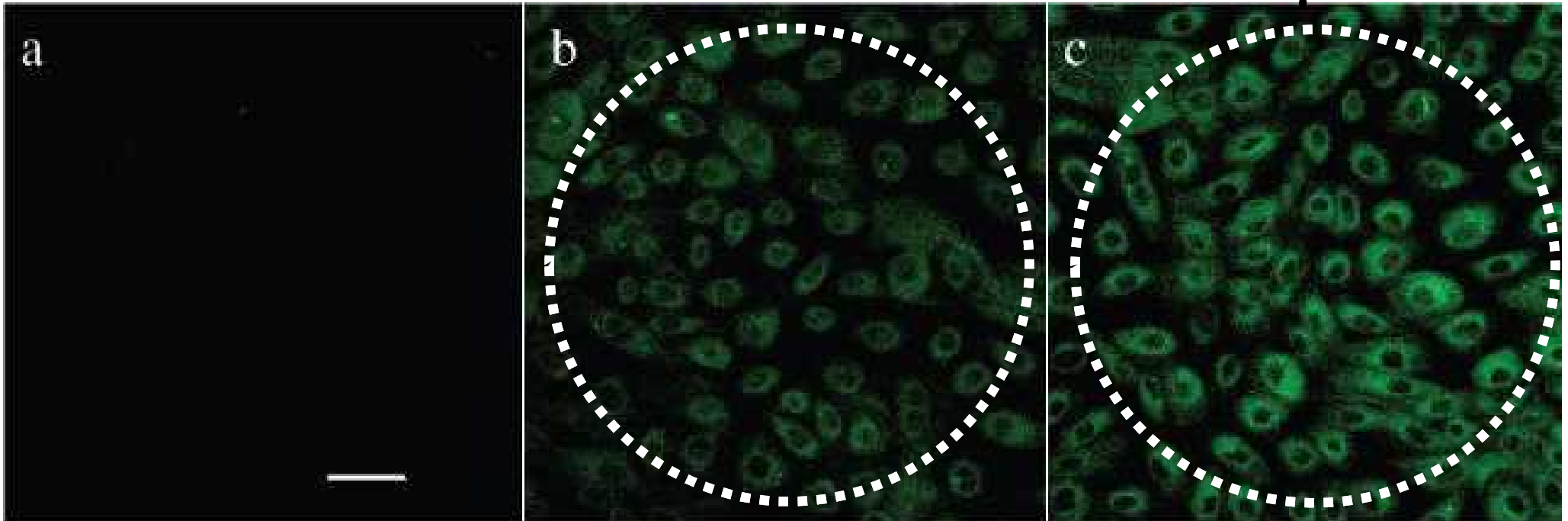


# 環境汚染物質は、活性酸素を用量依存性に産生した。

刺激前

環境汚染物質  
100 nM

環境汚染物質  
1  $\mu$ M



緑色：活性酸素



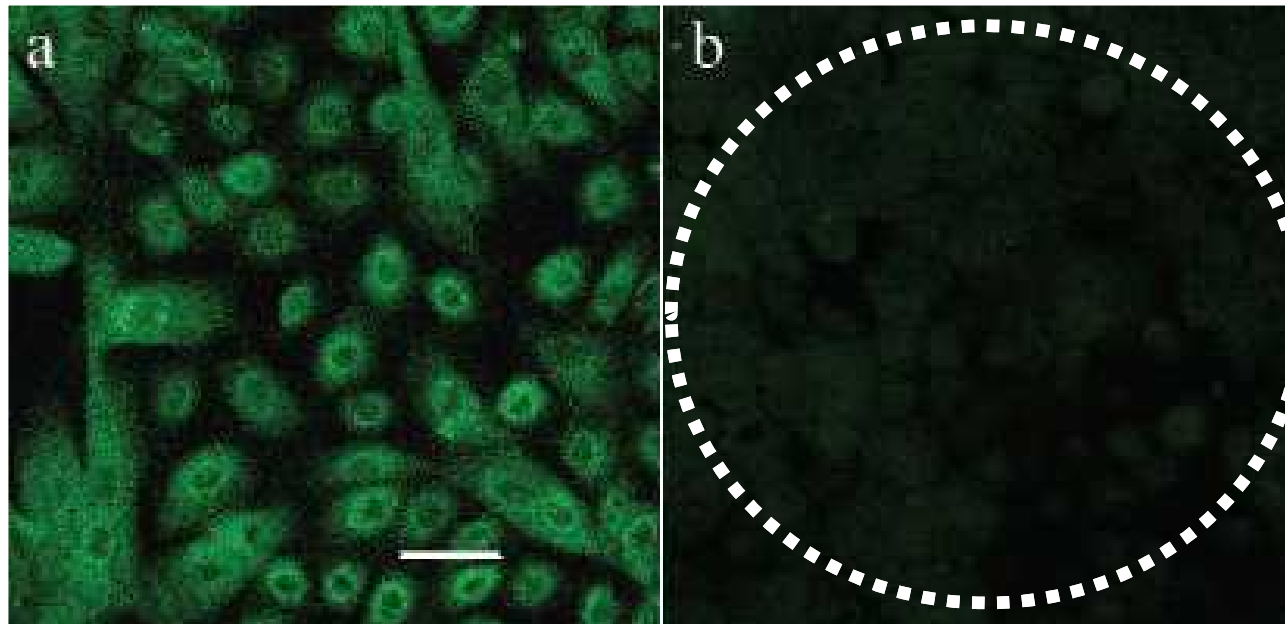
環境汚染物質は、AHR依存性に活性酸素を産生する。

## 環境汚染物質

---

コントロール

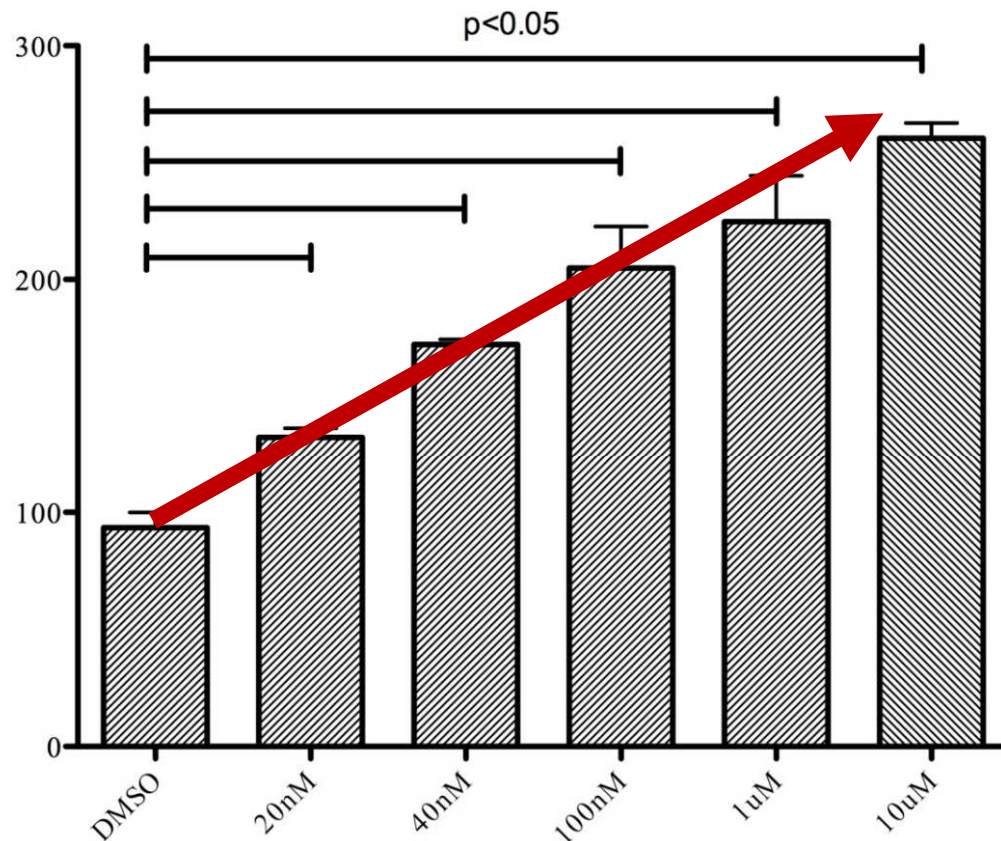
AHRの発現低下



緑色：活性酸素

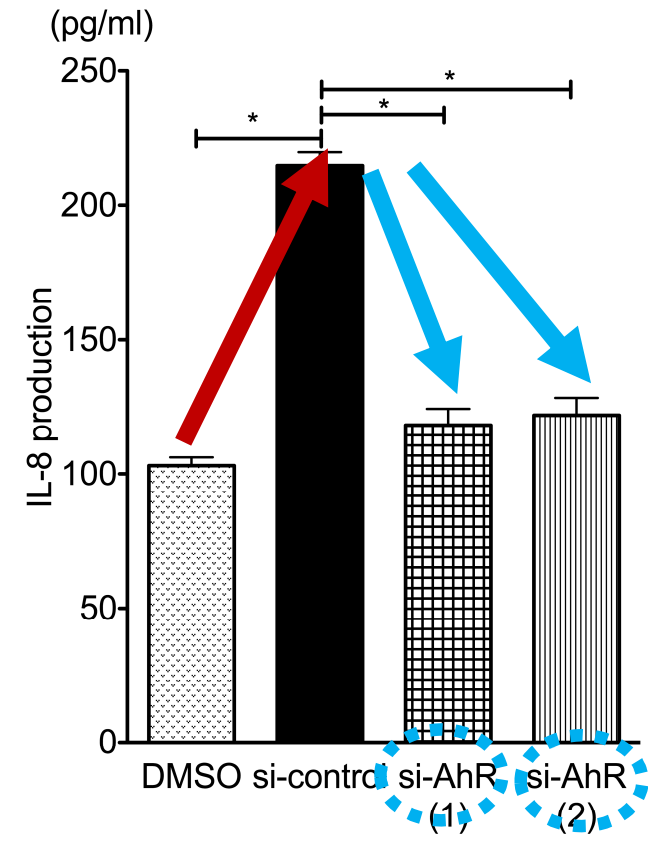
# 環境汚染物質は、AHR依存性にIL-8を産生する。

## IL-8 mRNA



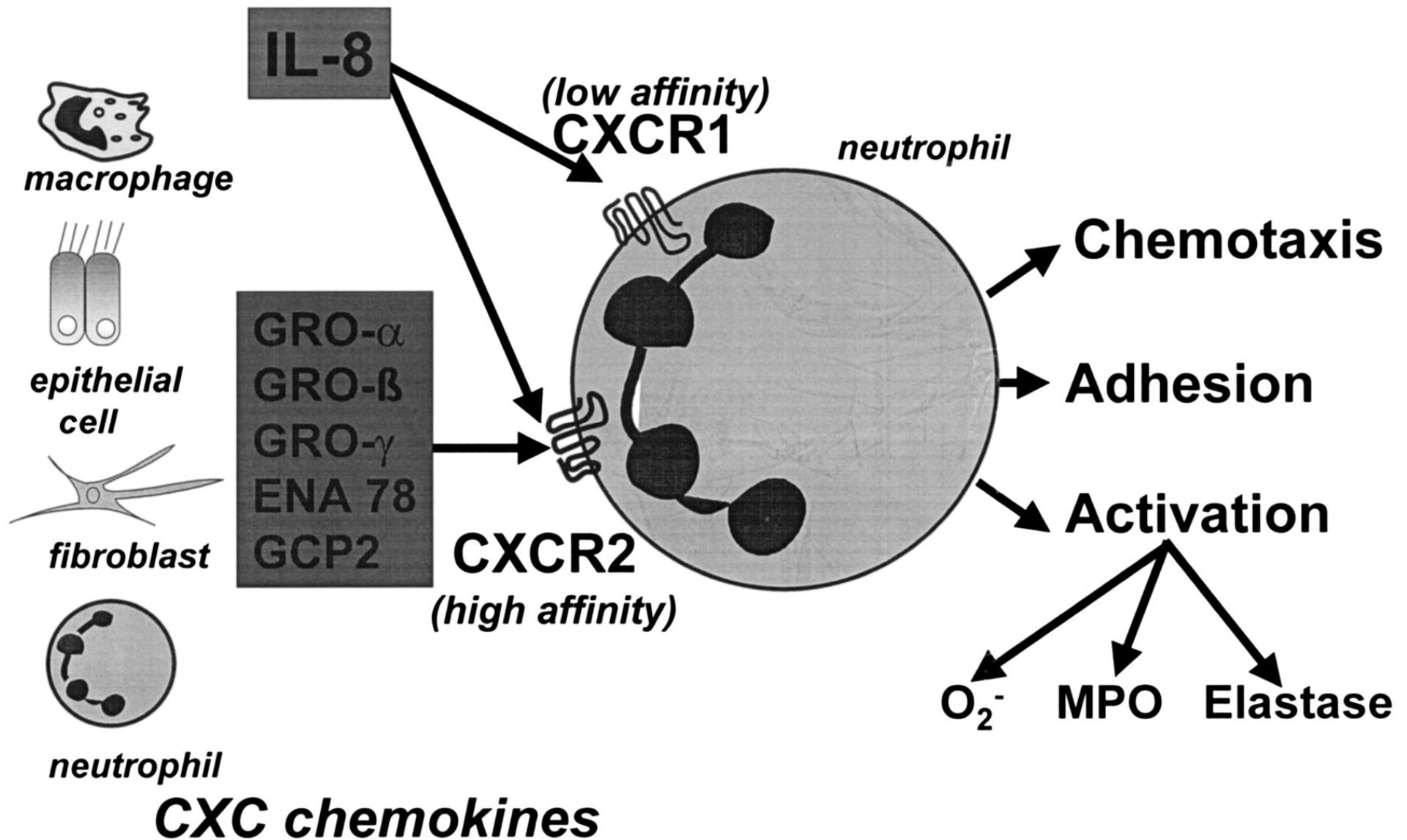
環境汚染物質

## IL-8産生量

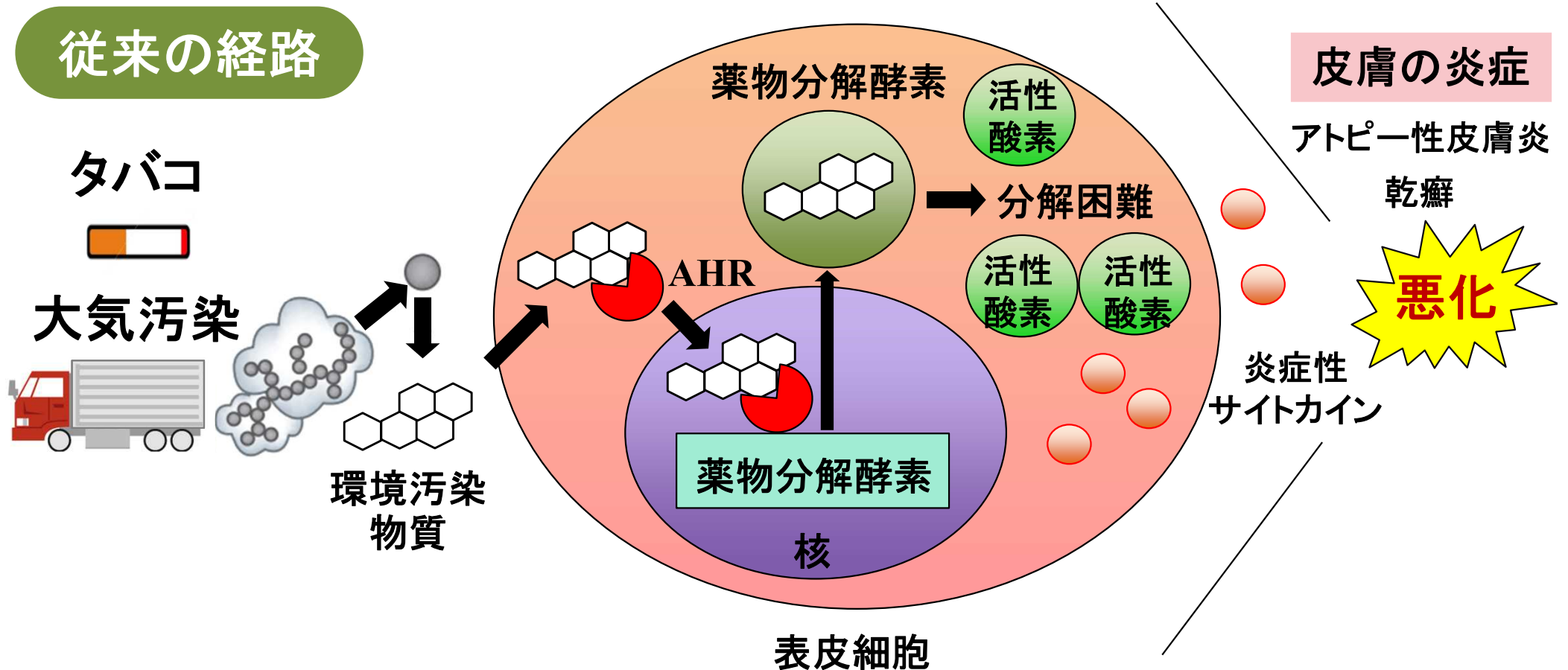


環境汚染物質

# IL-8の働き: 好中球の遊走・活性化



# AHRの研究で解明したシグナル伝達経路



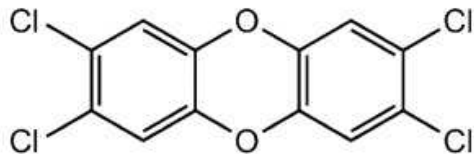
大気汚染・タバコによってアトピー性皮膚炎・乾癬が悪化する機序

# アトピー性皮膚炎・乾癬の病態に影響を与える AHRの作用物質

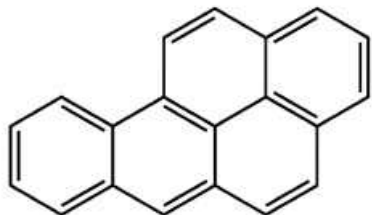
## 悪化

### 環境汚染物質

TCDD (ダイオキシン)



多環芳香族炭化水素



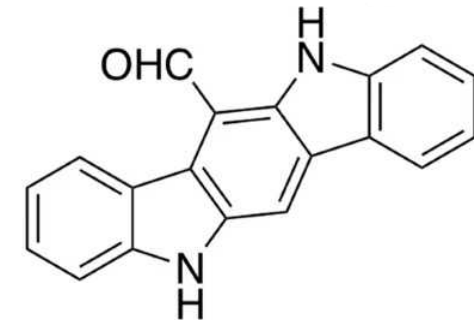
## 改善

### 治療用AHR調節薬

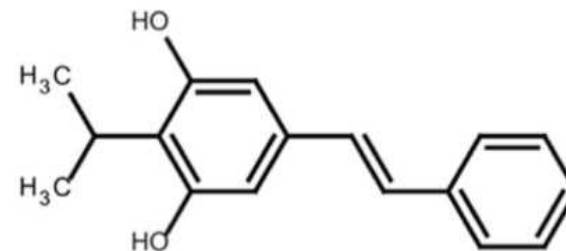
タール類

コールタール  
大豆抽出タール

トリプトファン由来物質



タピナロフ



# 治療用AHR調節薬という新しい薬剤

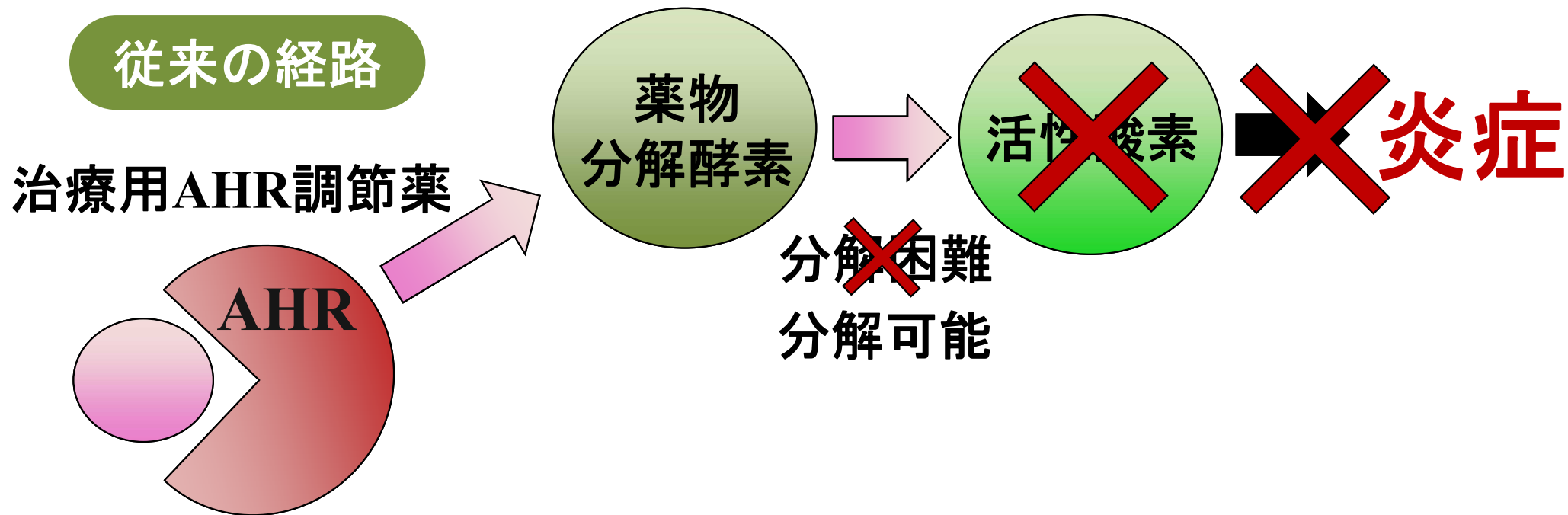
AHRへの作用する物質は、ダイオキシンやダイオキシン類といった**有害物質**がある。

AHRへの作用して、人体に**良い効果**をもたらす**化合物**が存在する。

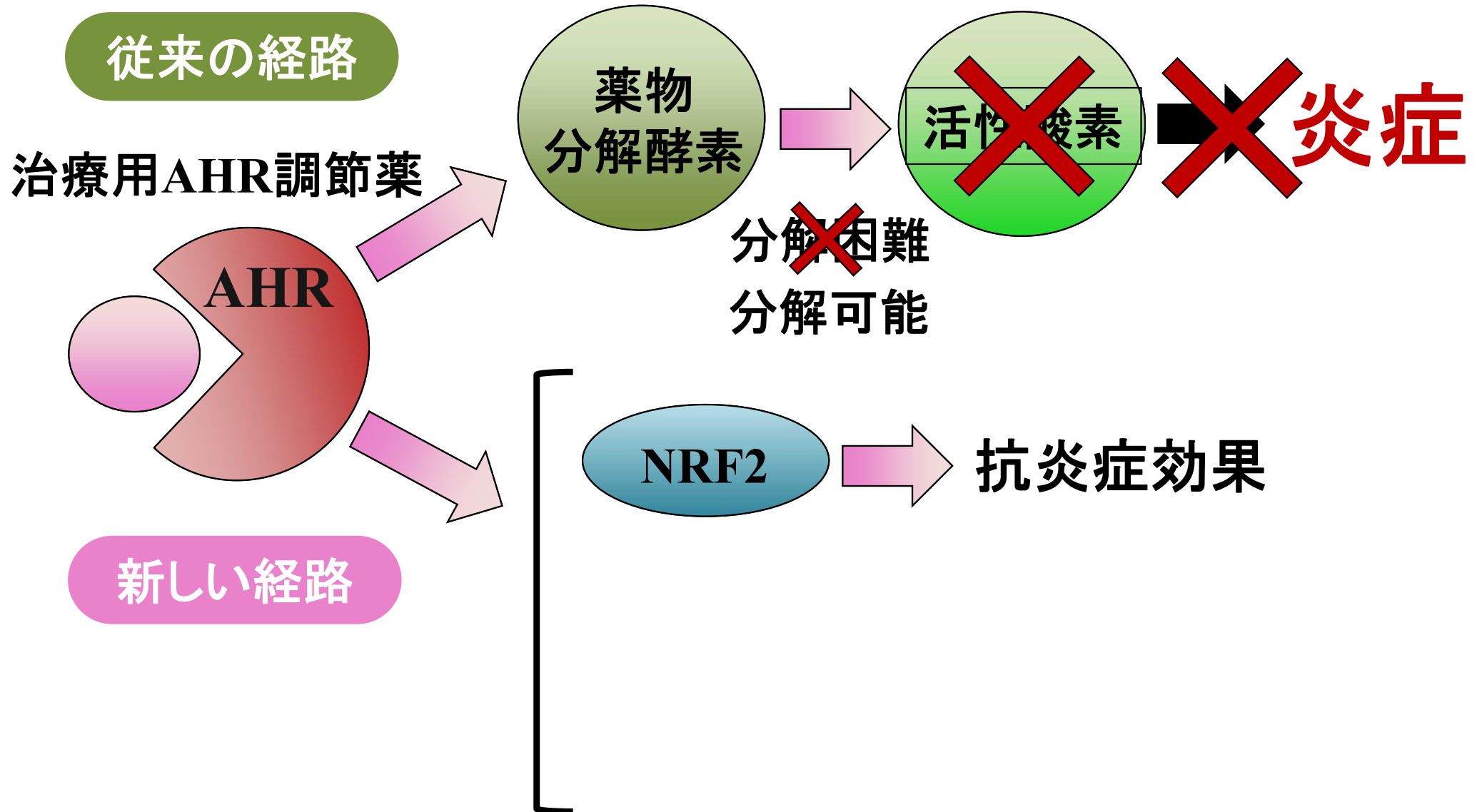
AHRへの作用を**治療目的**に利用する。

**治療用AHR調整薬**

# AHRの研究で解明したシグナル伝達経路

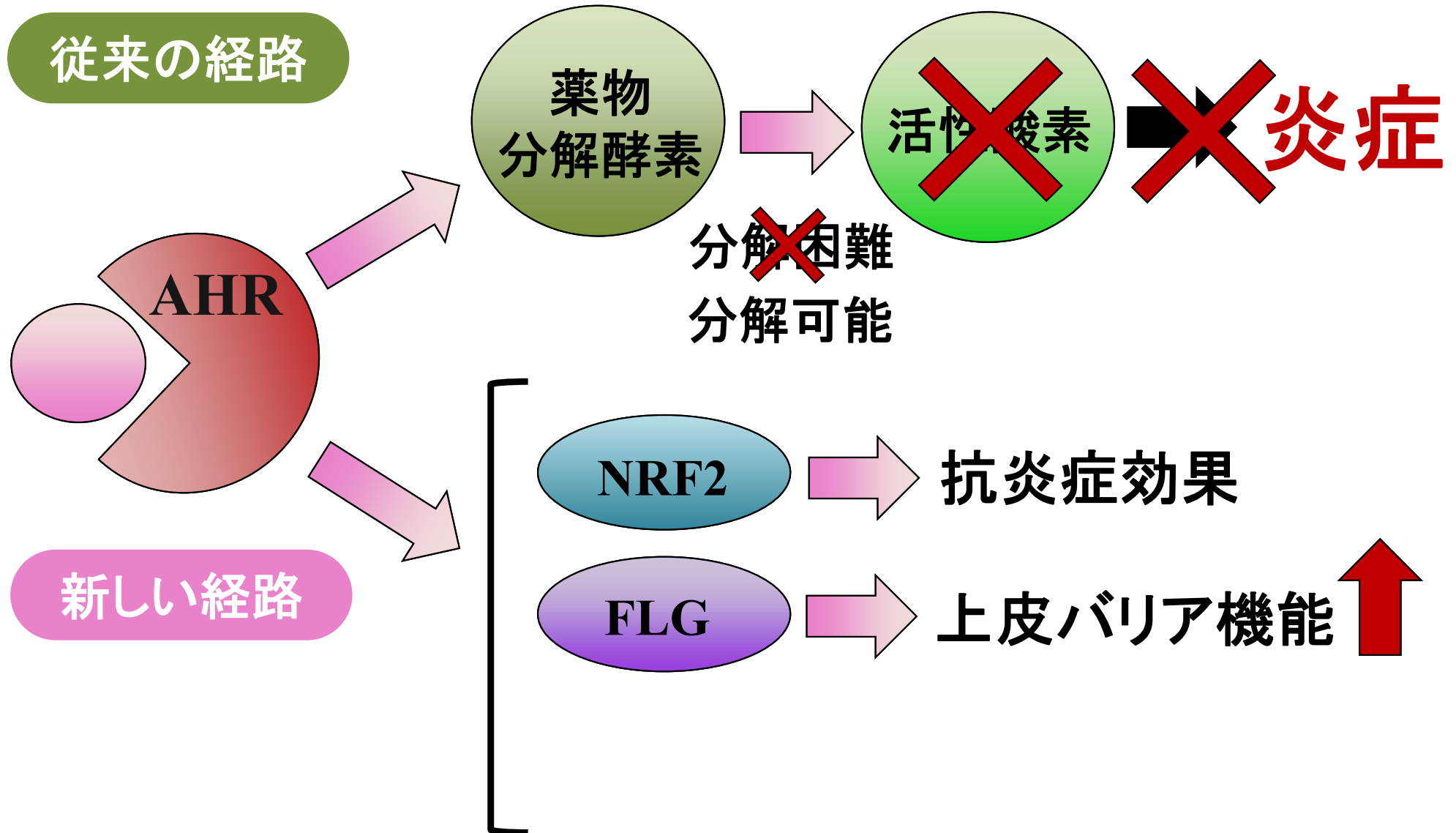


# AHRの研究で解明したシグナル伝達経路



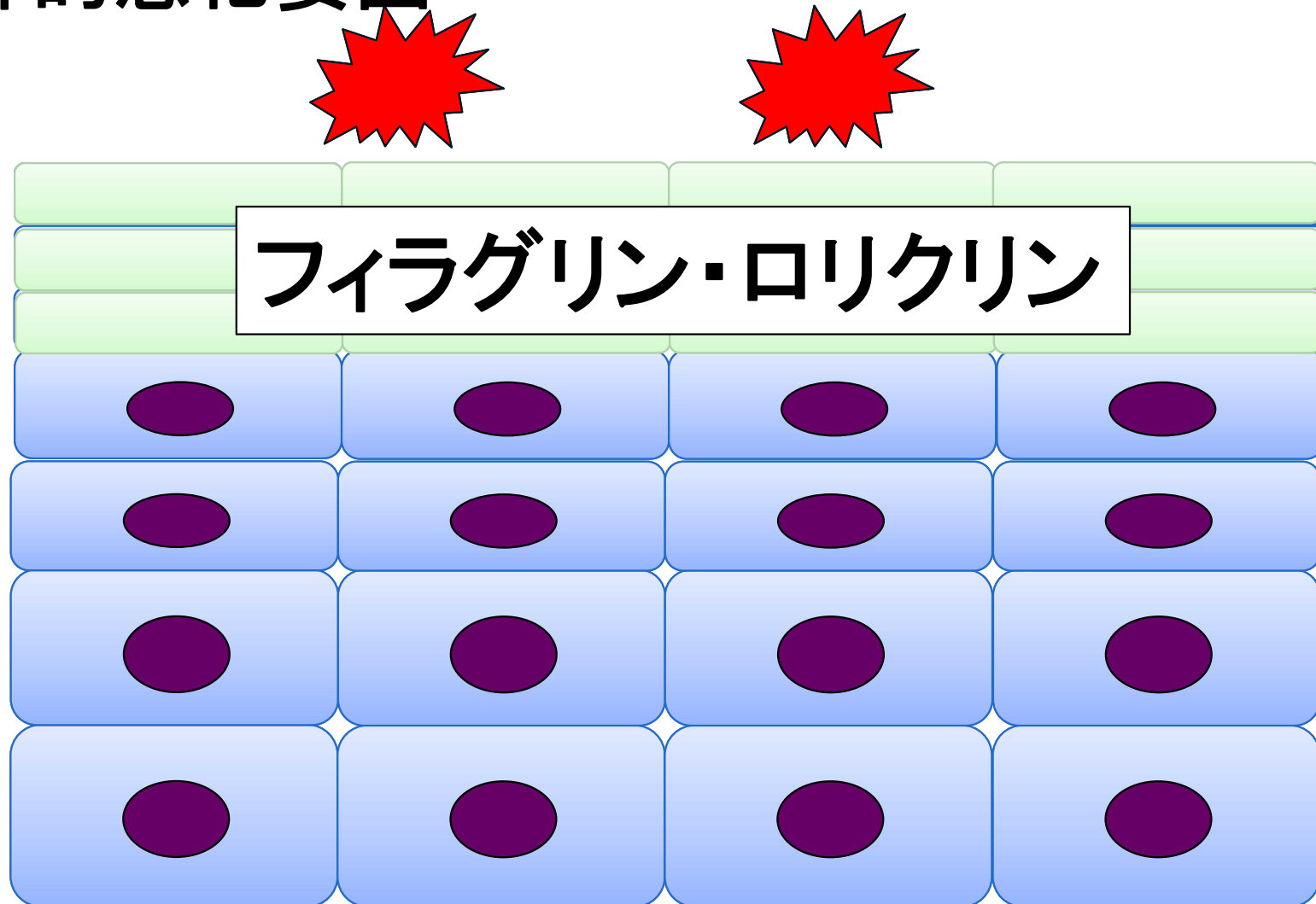


# AHRの研究で解明したシグナル伝達経路



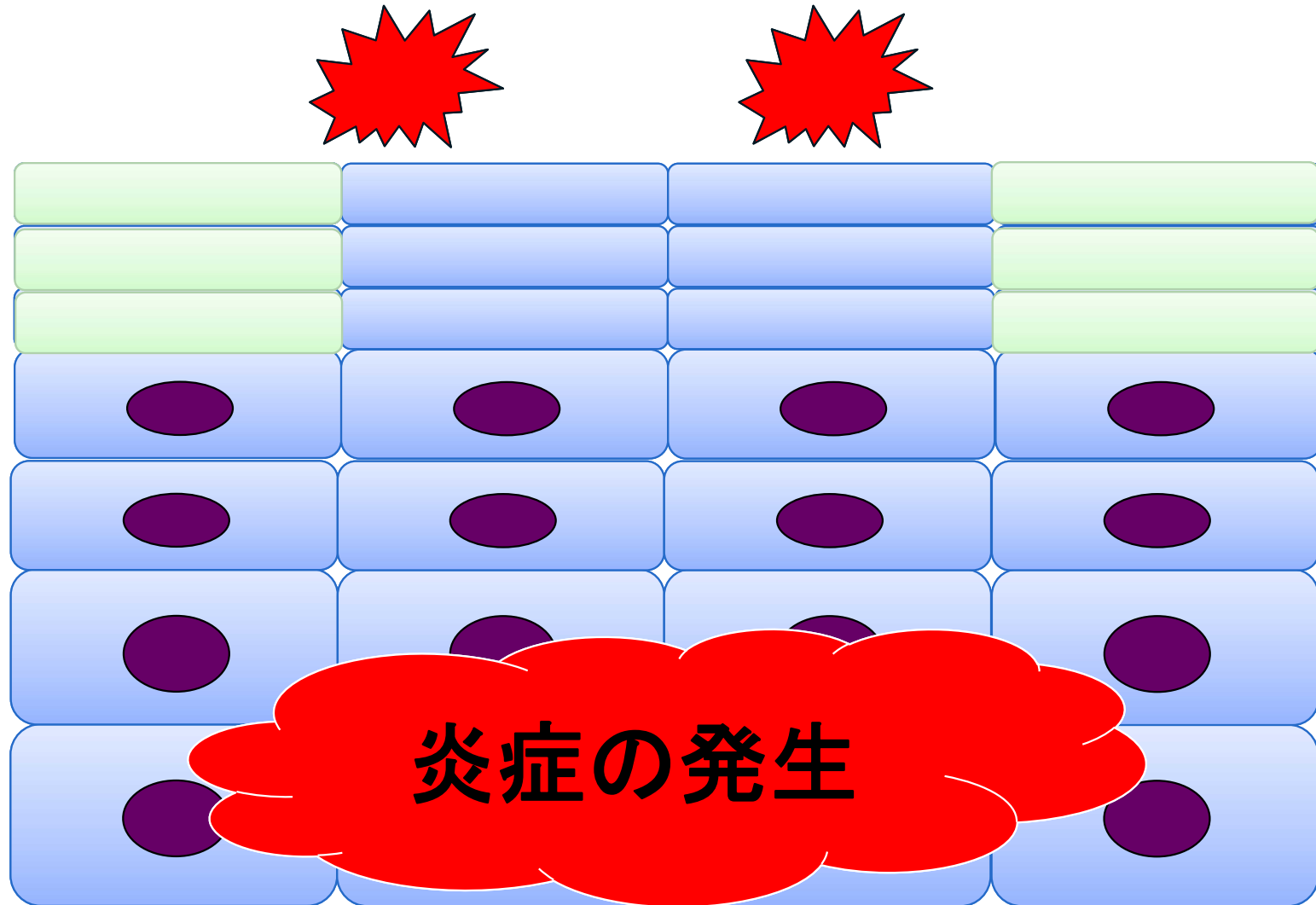
# 上皮バリア障害はアレルギー疾患の発症に寄与する

## 外的悪化要因

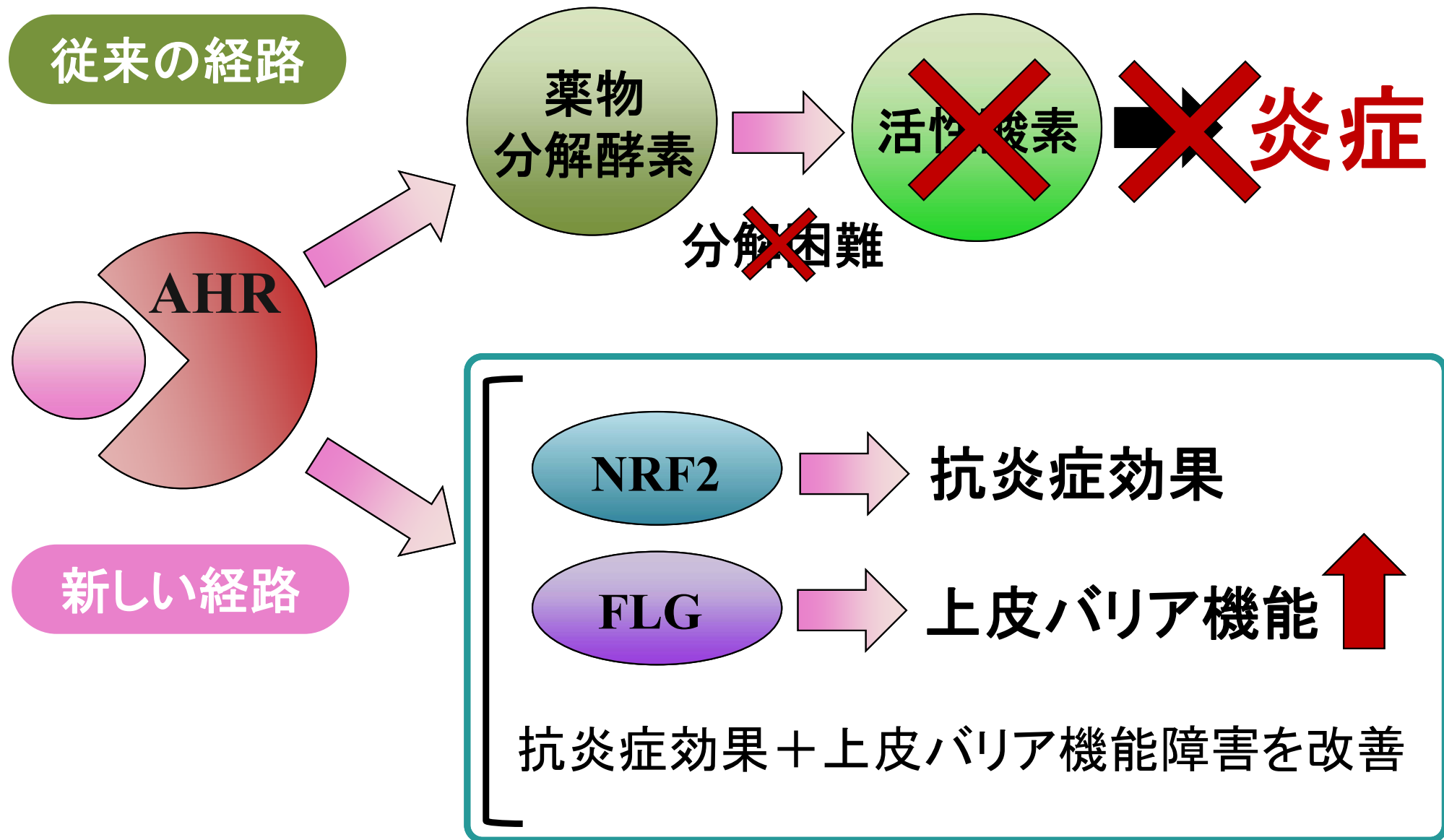


# 上皮バリア障害はアレルギー疾患の発症に寄与する

## 上皮バリア障害：フィラグリン・ロリクリンの低下

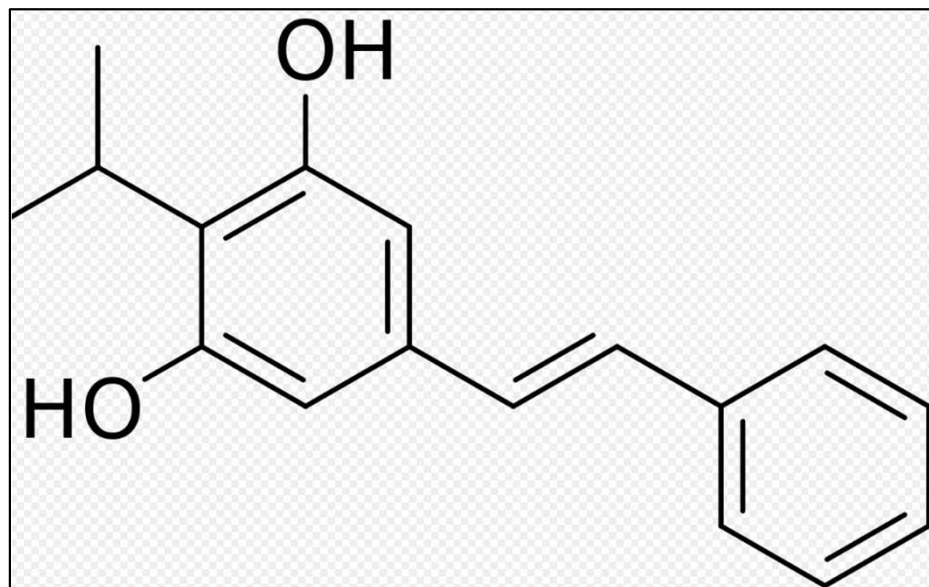


# AHRの研究で解明したシグナル伝達経路



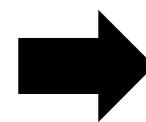
# タピナロフ: 治療用AHR調節薬

アトピー性皮膚炎・乾癬の新規外用薬  
海外では、乾癬の治療薬として承認



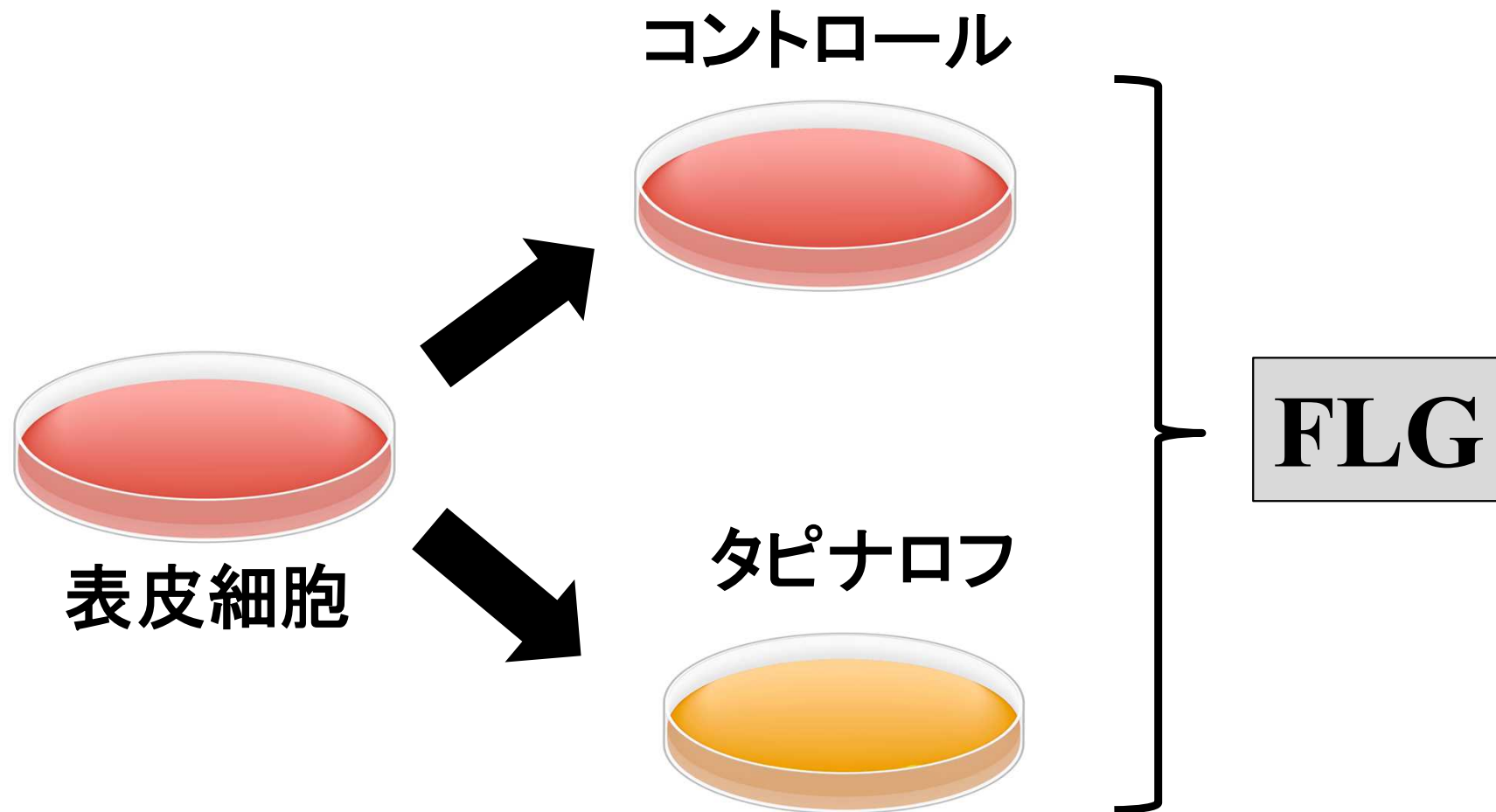
日本におけるPhase 3

乾癬 (Phase 3終了)  
アトピー性皮膚炎 (Phase 3終了)



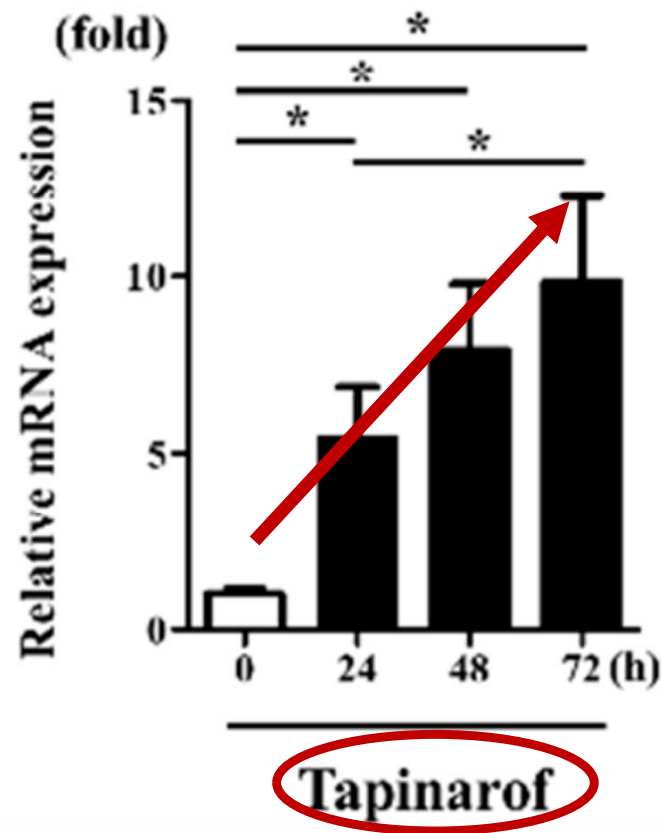
2023年7月  
承認申請

# タピナロフが表皮細胞のフィラグリンを増加させるか

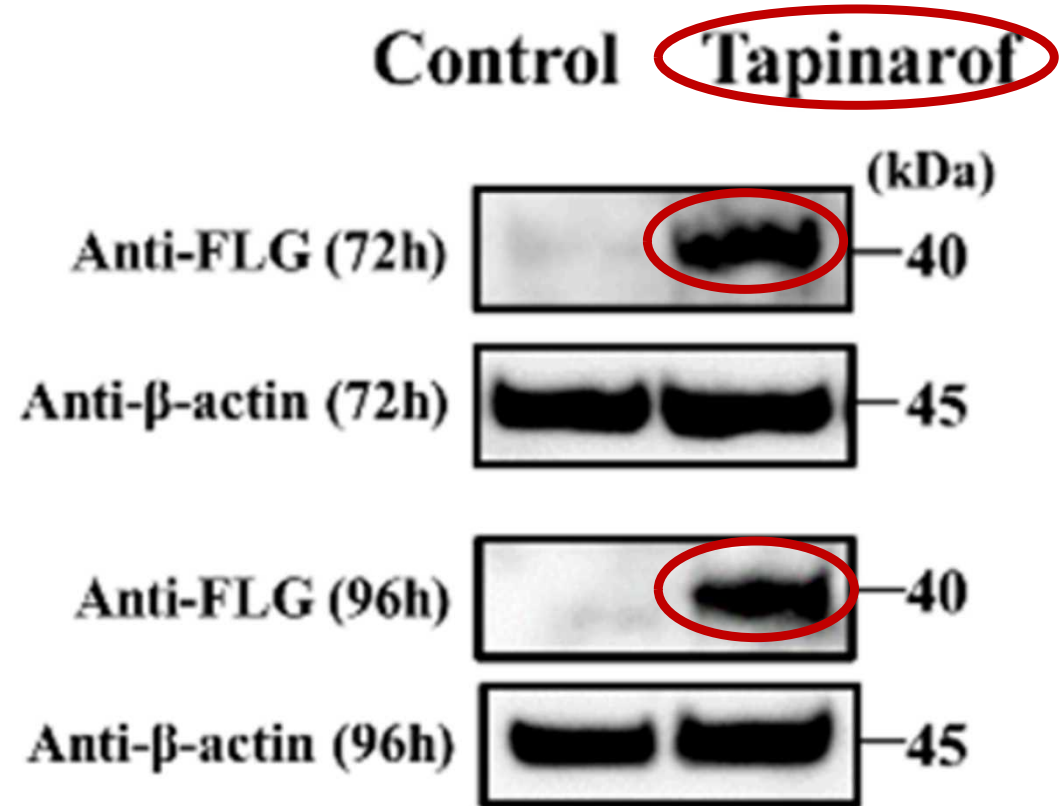


# タピナロフはフィラグリンの発現を増加させる。

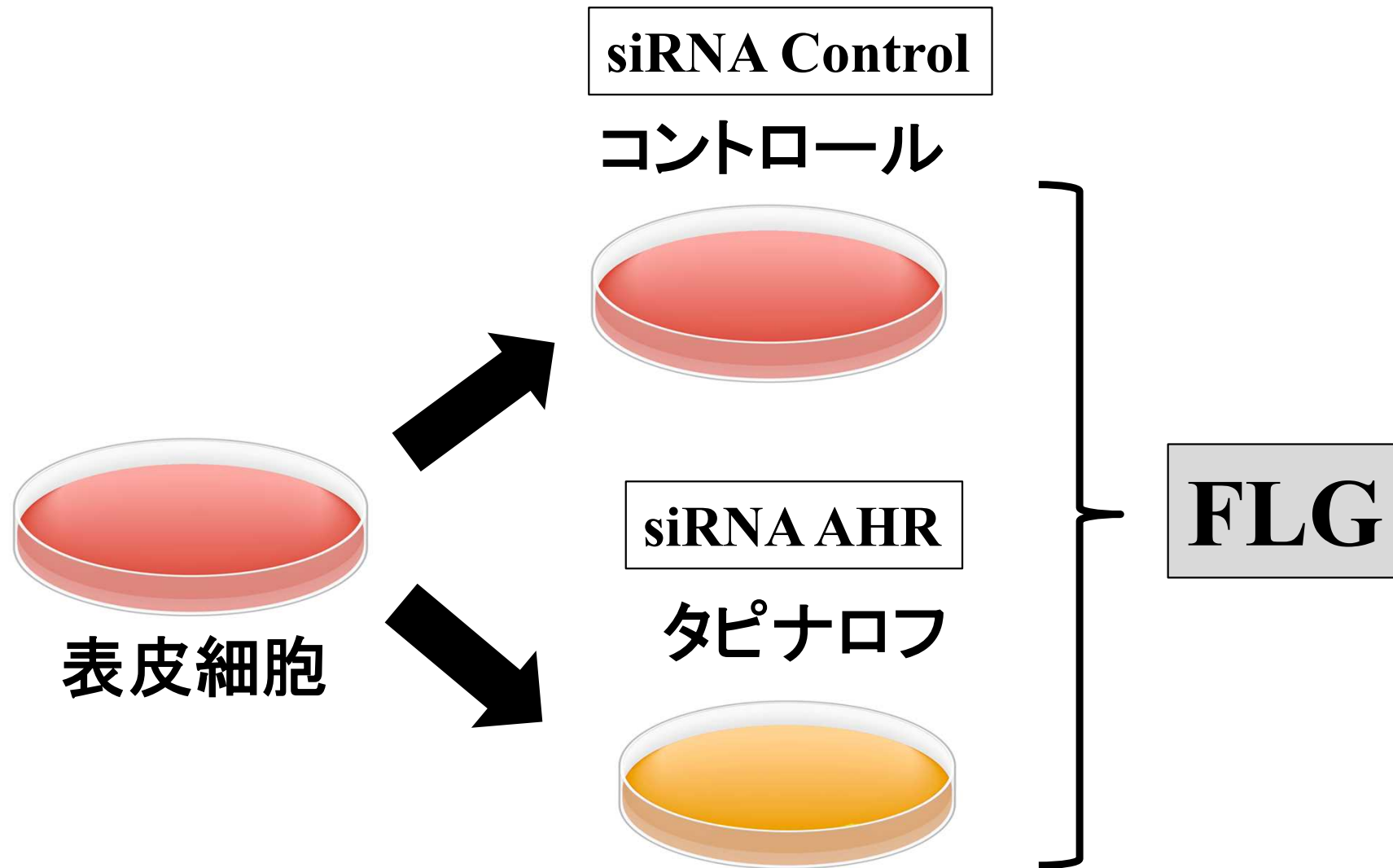
## FLG mRNA



## FLG



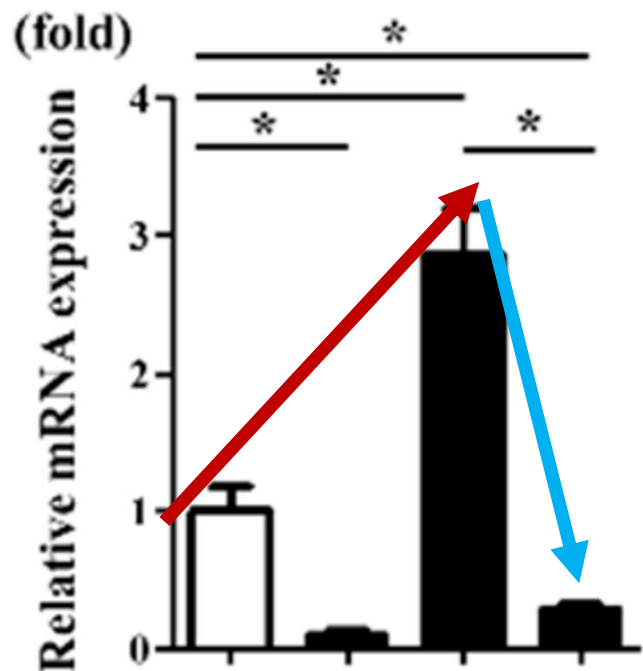
# フィラグリンを増加はAHRに依存するか



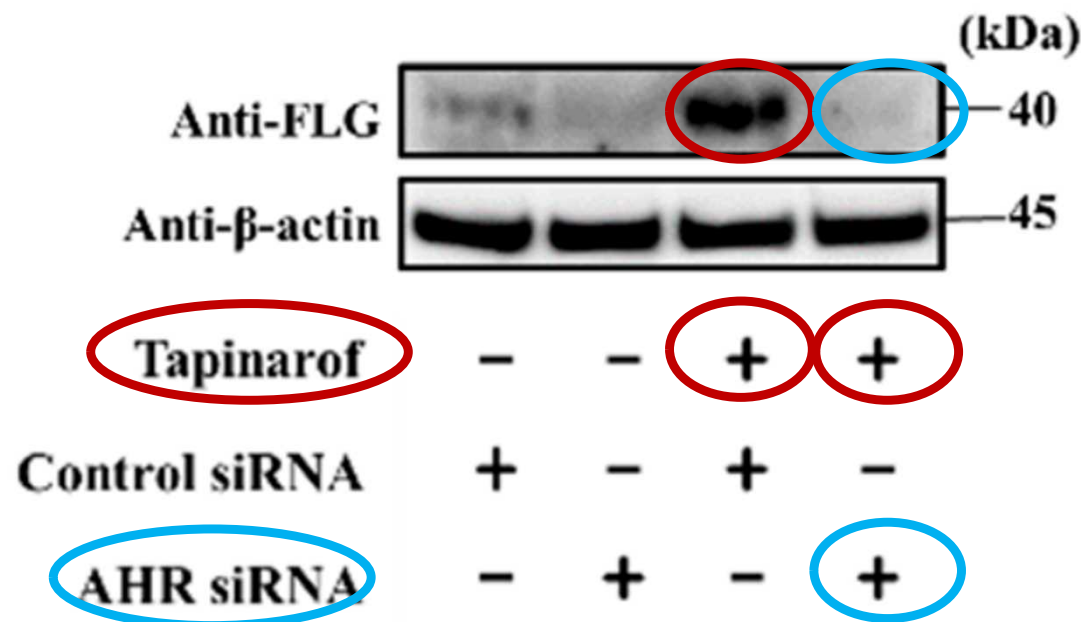


# タピナロフによるフィラグリン発現増加は AHR に依存する。

## FLG mRNA



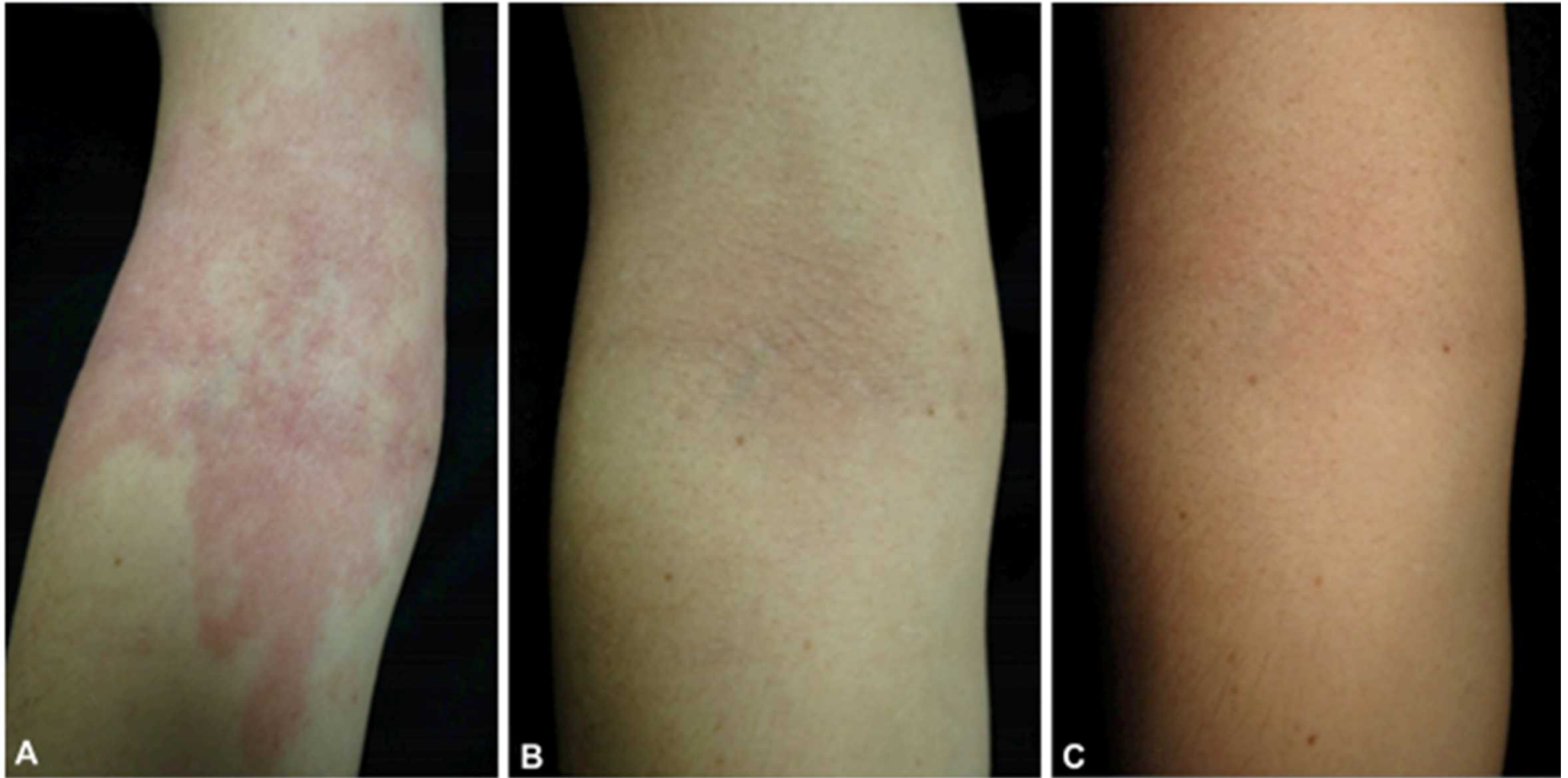
## FLG



Tapinarof	-	-	+	+
Control siRNA	+	-	+	-
AHR siRNA	-	+	-	+

# タピナロフの治療効果

## アトピー性皮膚炎



# タピナロフの治療効果

## 乾癬



# タピナロフの治療効果

BASELINE



WEEK 4



# タピナロフの治療効果

BASELINE



WEEK 4

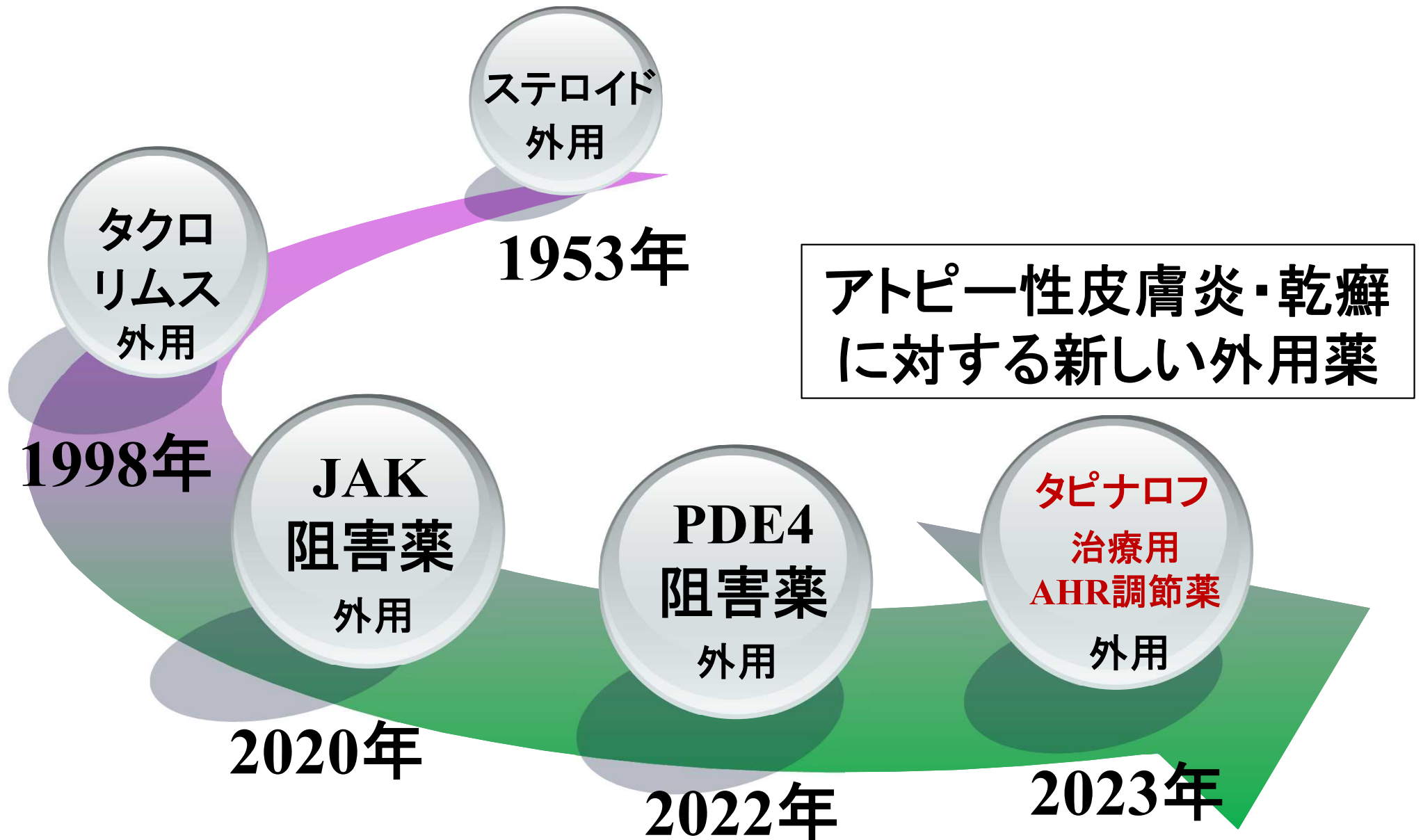


# タピナロフの有害事象



重篤な有害事象の報告はなし  
約20%の症例に毛のう炎(ざ瘡)を生じる  
外用を中断すると軽快する

# 皮膚科学における外用薬開発の歴史



# 既存の外用薬と タピナロフ:治療用AHR調節薬の違い

免疫を抑制する

ステロイド

タクロリムス

JAK阻害薬

PDE4阻害薬

抗炎症効果を増強

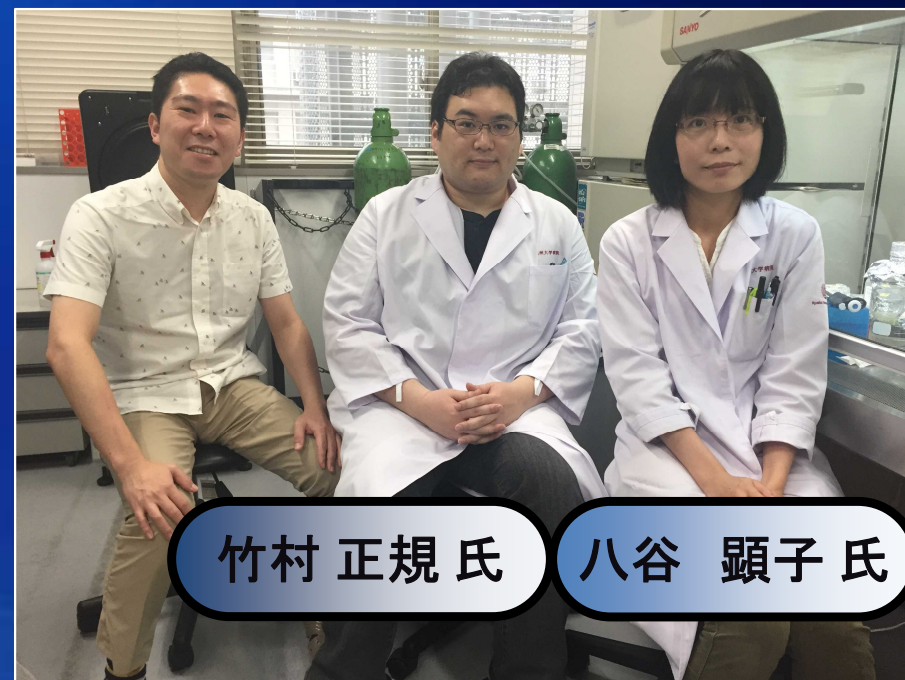
上皮バリアの回復





# 有難うございました。

古江 増隆 名誉教授  
中原 剛士 教授  
山村 和彦 先生  
冬野 洋子 先生  
河村 耕治 先生  
湯岑 綾子 先生



科研費  
KAKENHI



公益社団法人  
日本皮膚科学会  
Japanese Dermatological Association

資生堂寄付