

油症研究について

九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

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

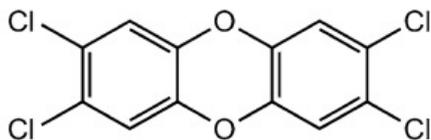
皮膚の主要な構成細胞である表皮細胞における
AHRの働きについて研究を行う。

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

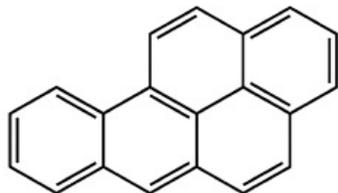
悪化

環境汚染物質

TCDD (ダイオキシン)



多環芳香族炭化水素



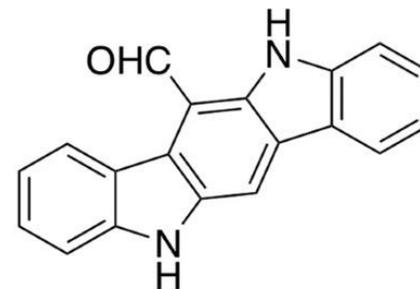
改善

治療用AHR調節薬

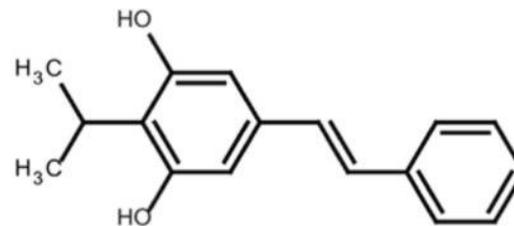
タール類

コールタール
大豆抽出タール

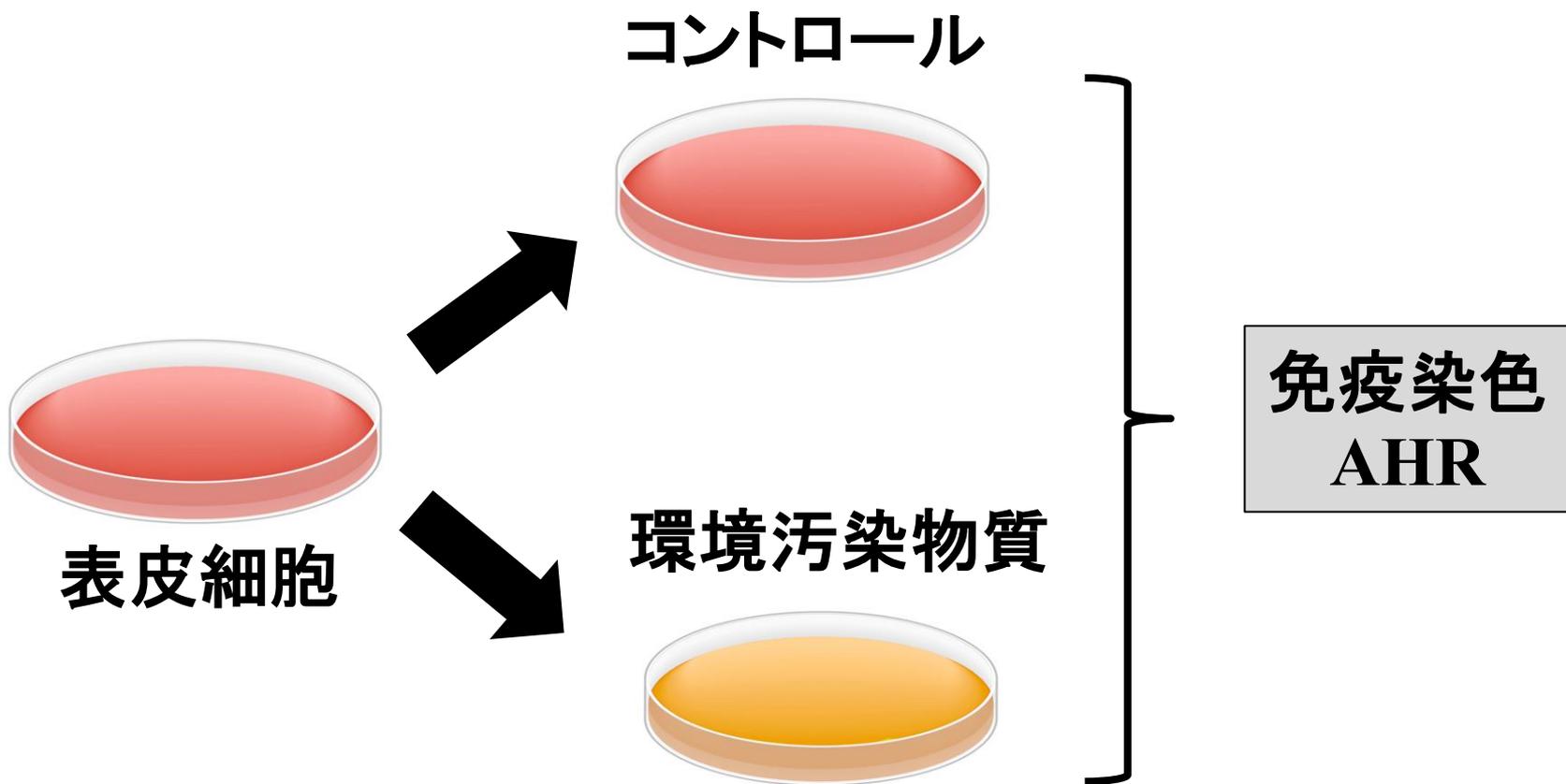
トリプトファン由来物質



タピナロフ

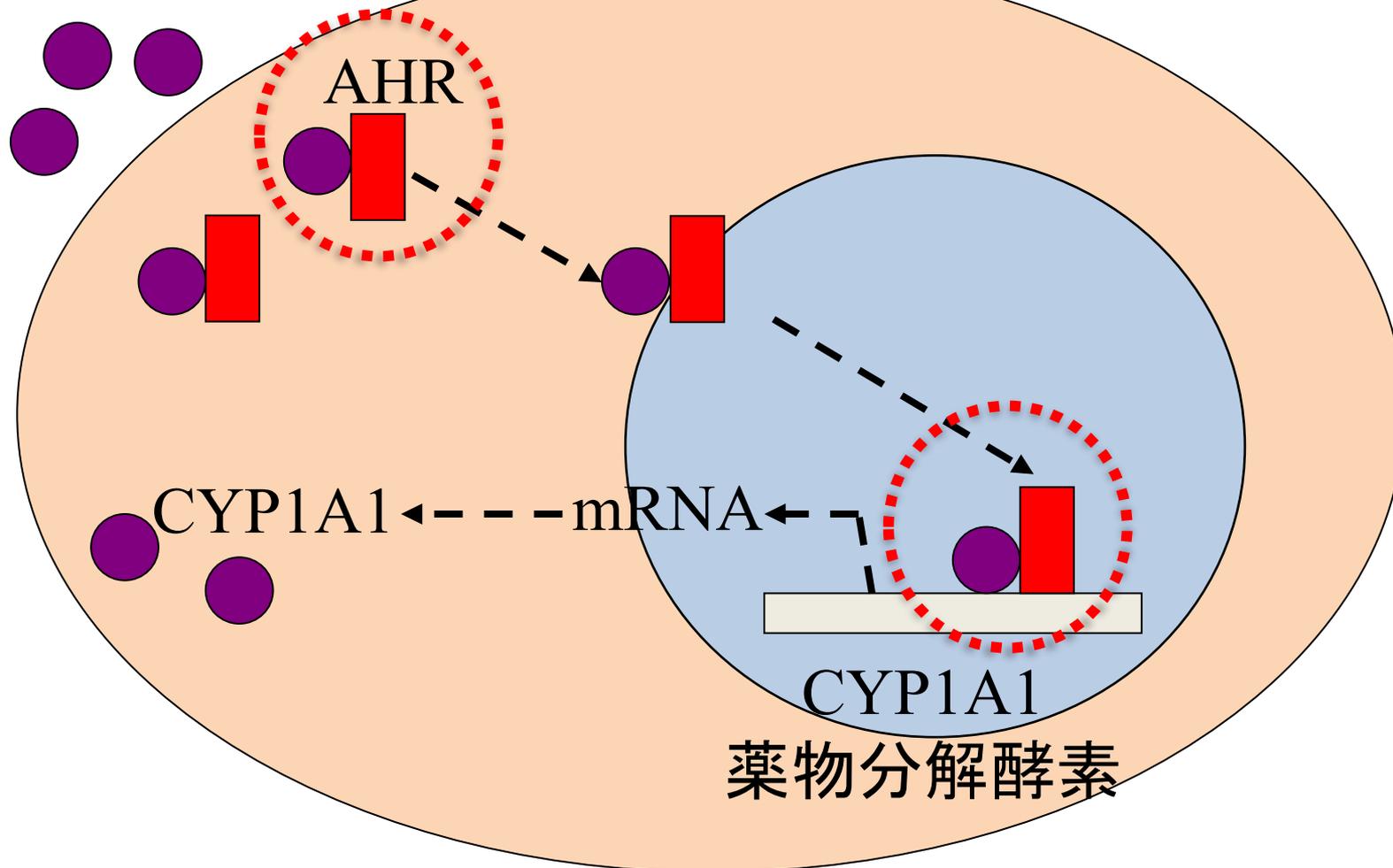


環境汚染物質が表皮細胞のAHRを活性化するか

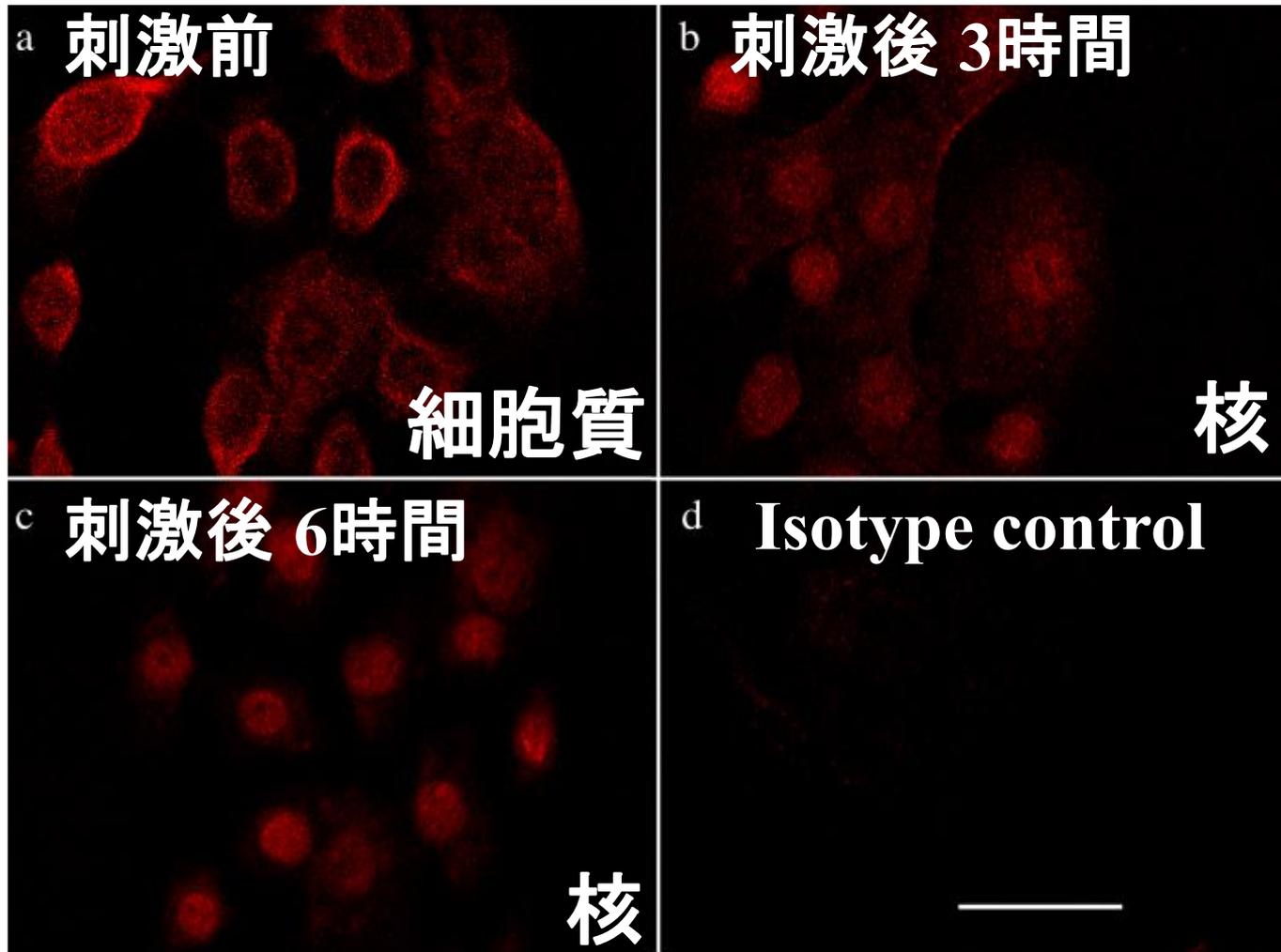


Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) の活性化経路

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。

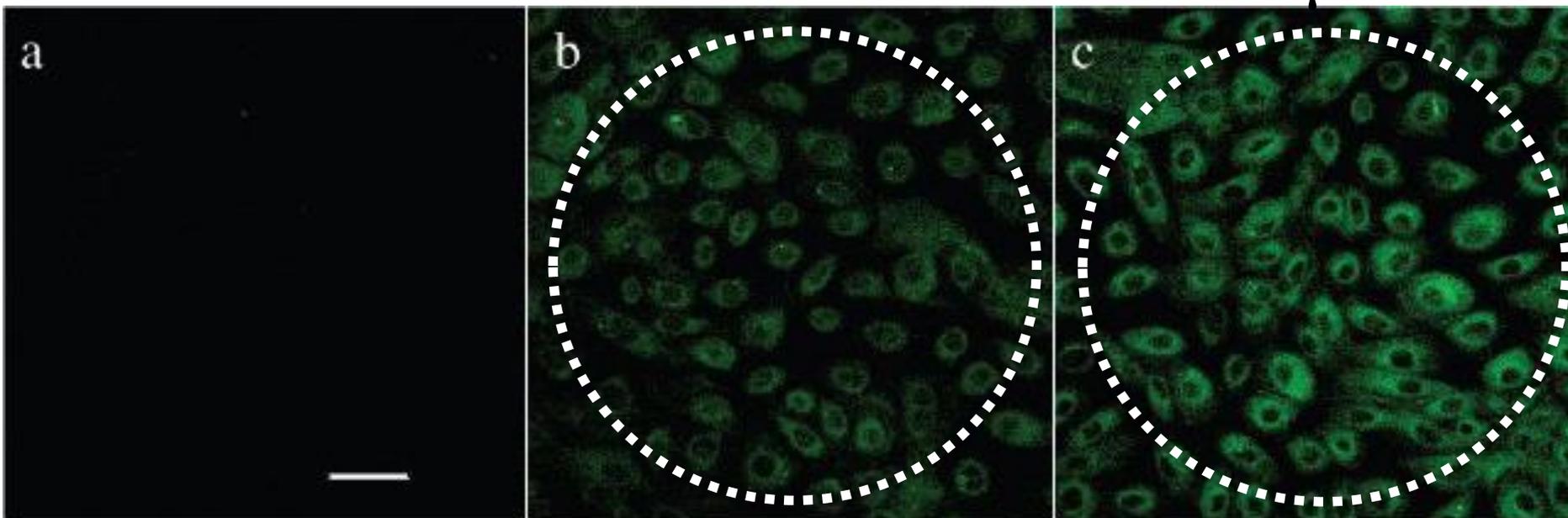


環境汚染物質は、活性酸素を用量依存性に産生した。

刺激前

環境汚染物質
100 nM

環境汚染物質
1 μ M



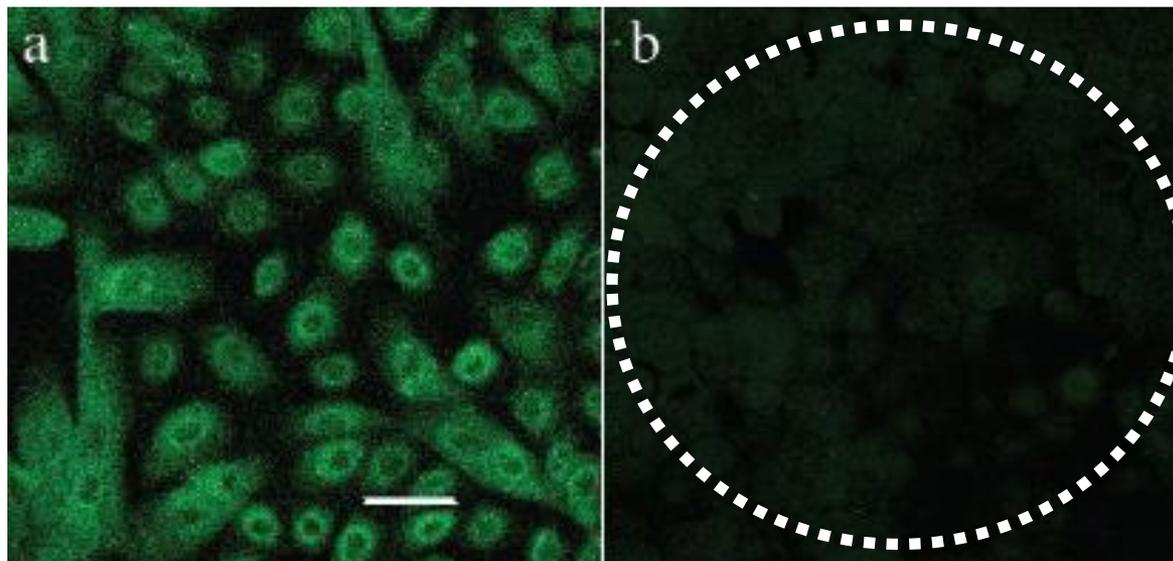
緑色：活性酸素

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

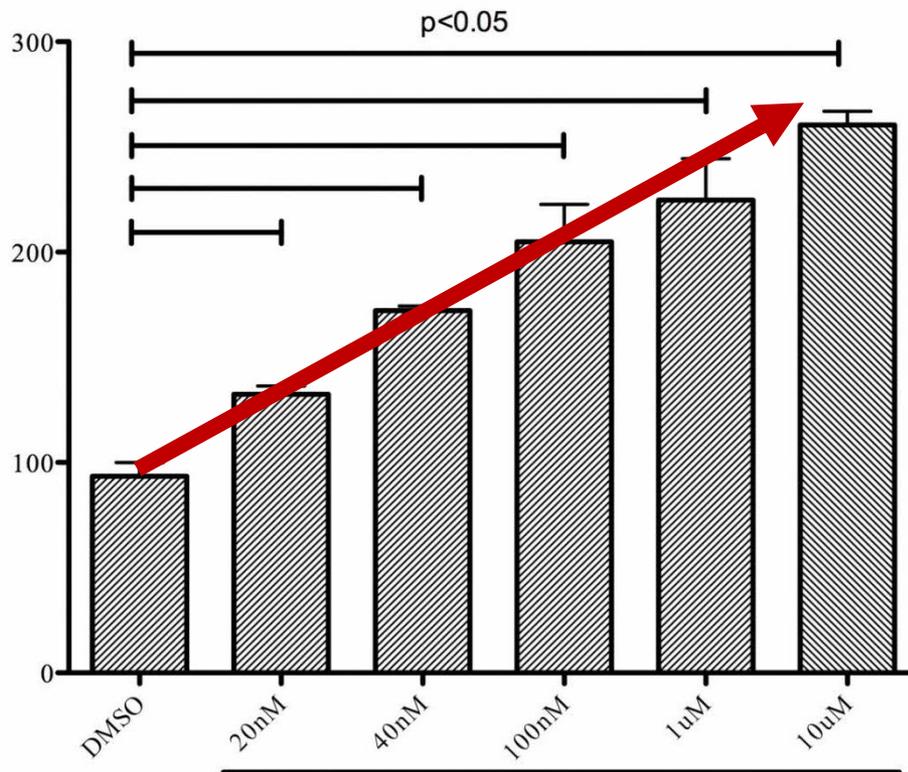
AHRの発現低下



緑色：活性酸素

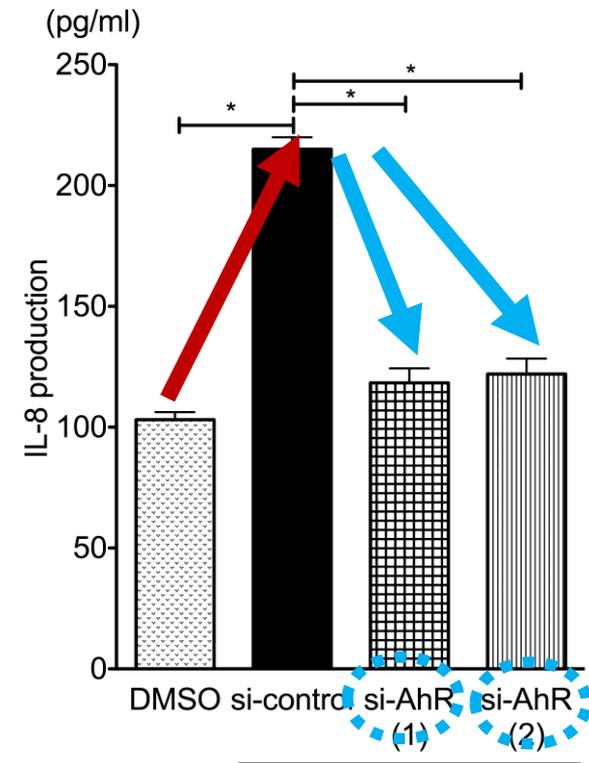
環境汚染物質は、AHR依存性にIL-8を産生する。

IL-8 mRNA



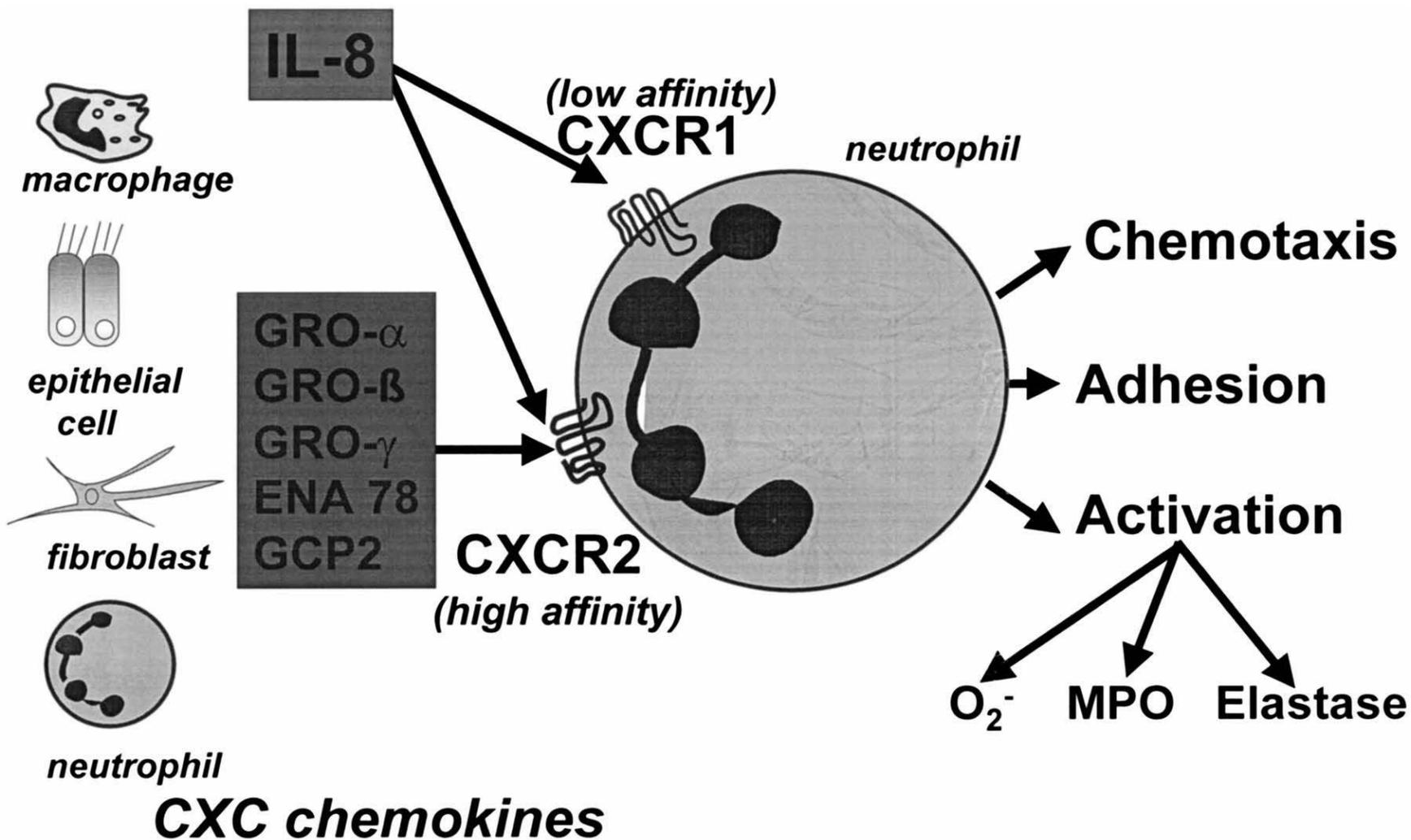
環境汚染物質

IL-8産生量



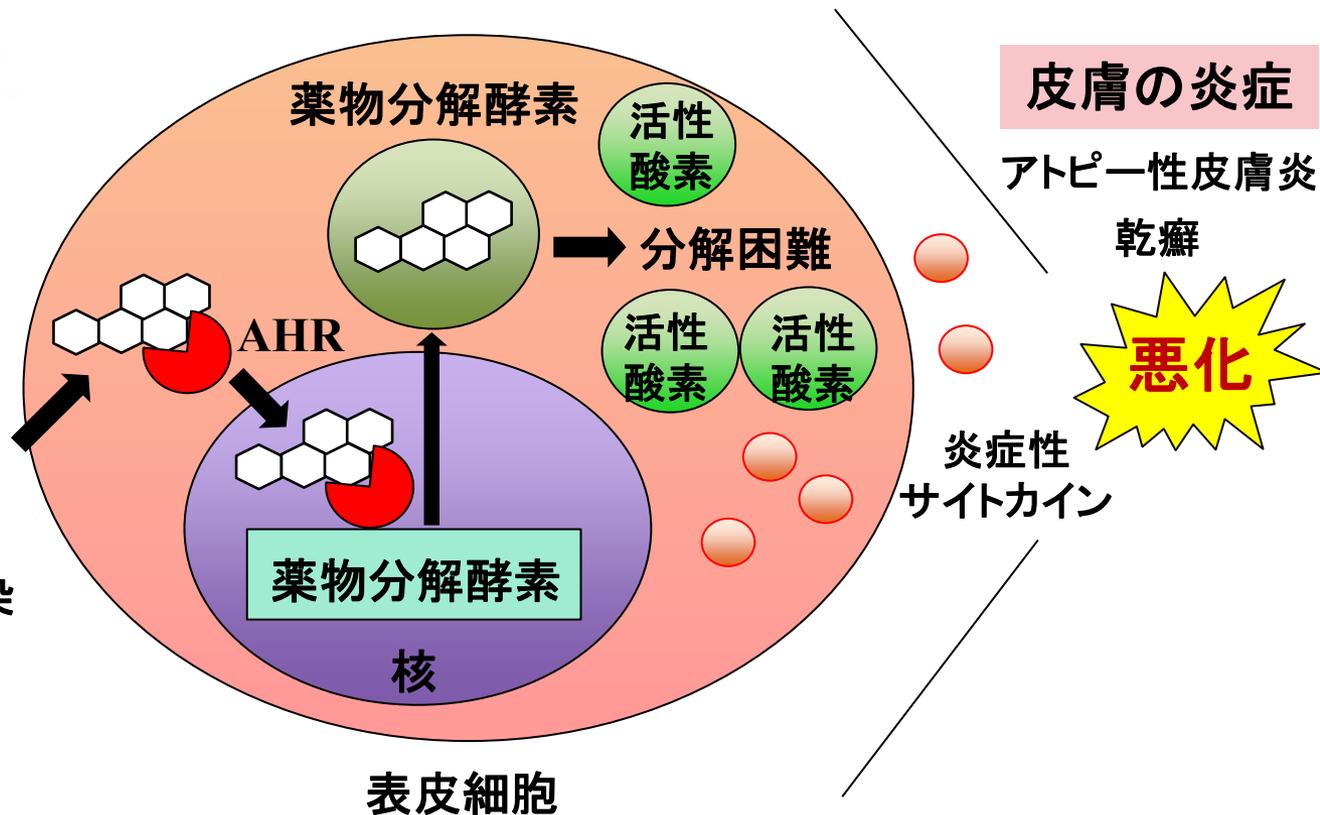
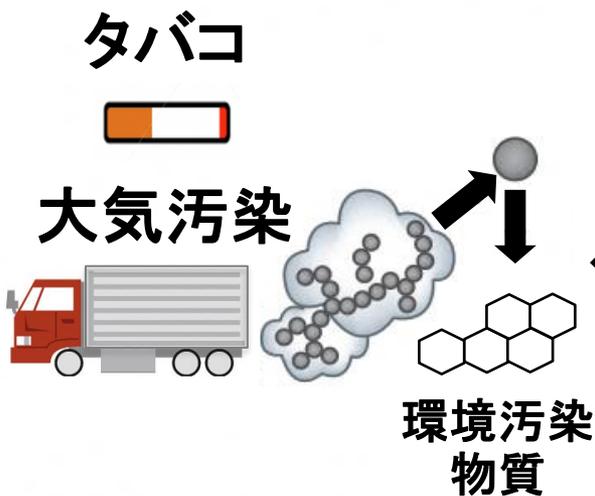
環境汚染物質

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

従来の経路



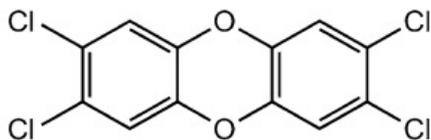
大気汚染・タバコによってアトピー性皮膚炎・乾癬が悪化する機序

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

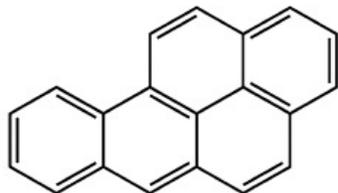
悪化

環境汚染物質

TCDD (ダイオキシン)



多環芳香族炭化水素



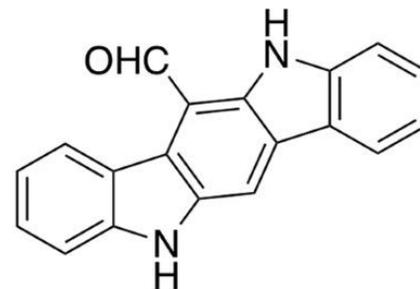
改善

治療用AHR調節薬

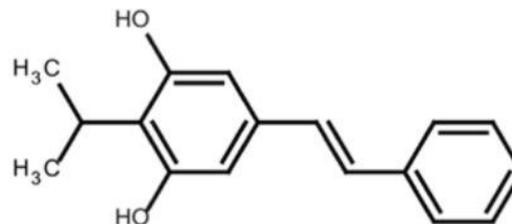
タール類

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

従来の経路

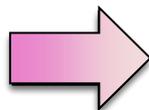
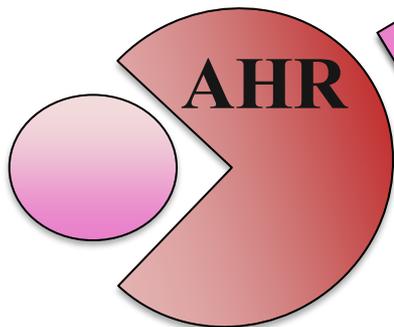
薬物
分解酵素

~~活性酸素~~

~~炎症~~

~~分解困難~~
分解可能

治療用AHR調節薬



AHRの研究で解明したシグナル伝達経路

従来の経路

薬物
分解酵素

~~活性酸素~~

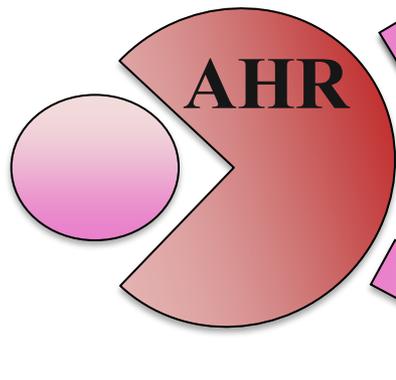
~~炎症~~

~~分解困難~~
分解可能

NRF2 → 抗炎症効果

新しい経路

治療用AHR調節薬



AHRの研究で解明したシグナル伝達経路

従来の経路

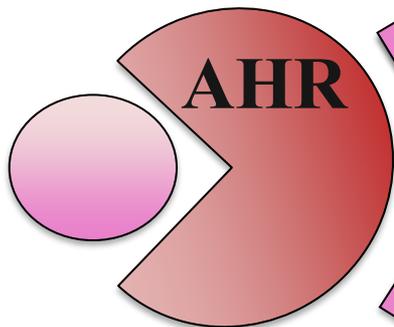
薬物
分解酵素

~~活性酸素~~

~~炎症~~

~~分解困難~~
分解可能

治療用AHR調節薬



新しい経路

NRF2

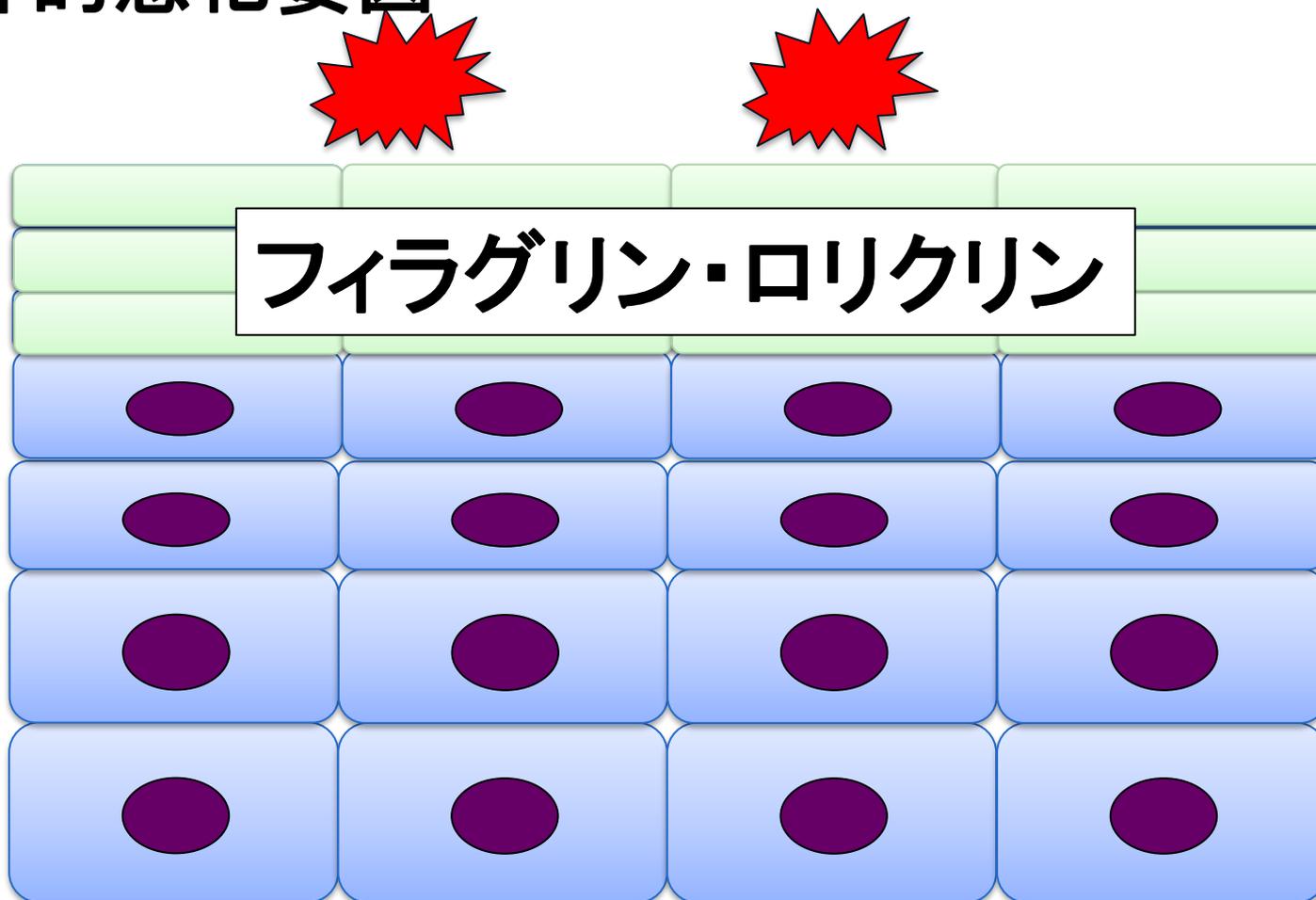
抗炎症効果

FLG

上皮バリア機能 ↑

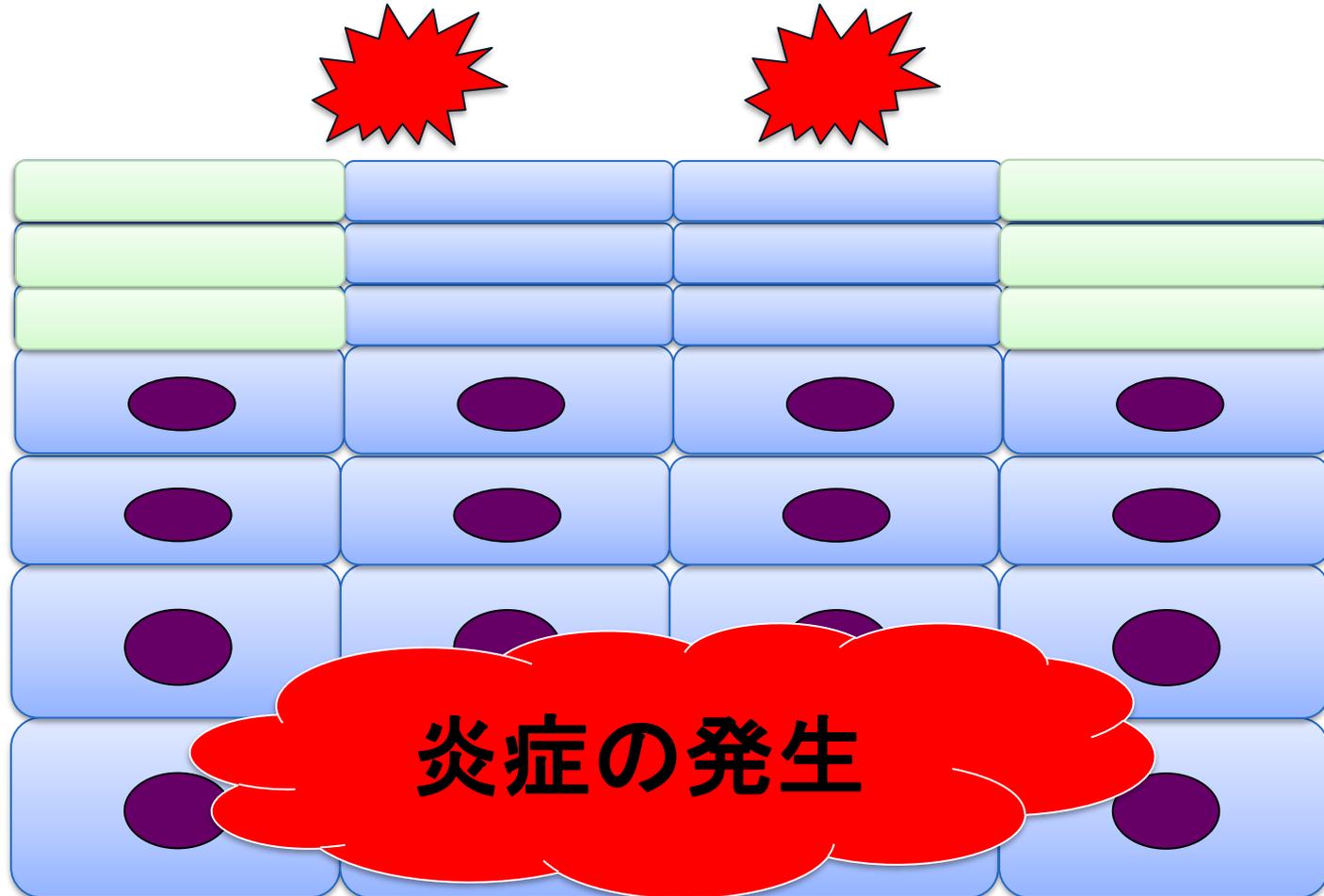
上皮バリア障害はアレルギー疾患の発症に寄与する

外的悪化要因

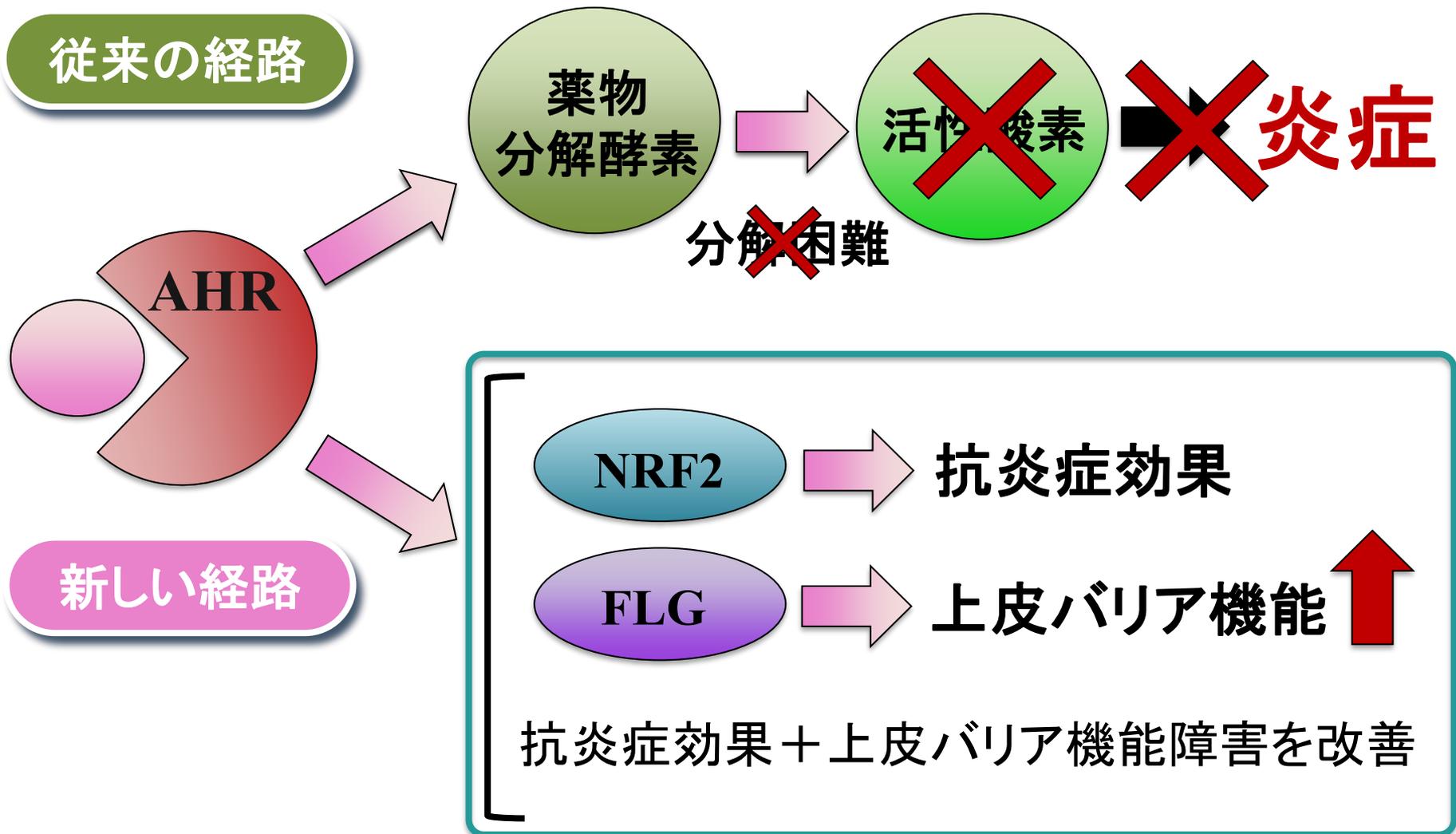


上皮バリア障害はアレルギー疾患の発症に寄与する

上皮バリア障害：フィラグリン・ロリクリンの低下



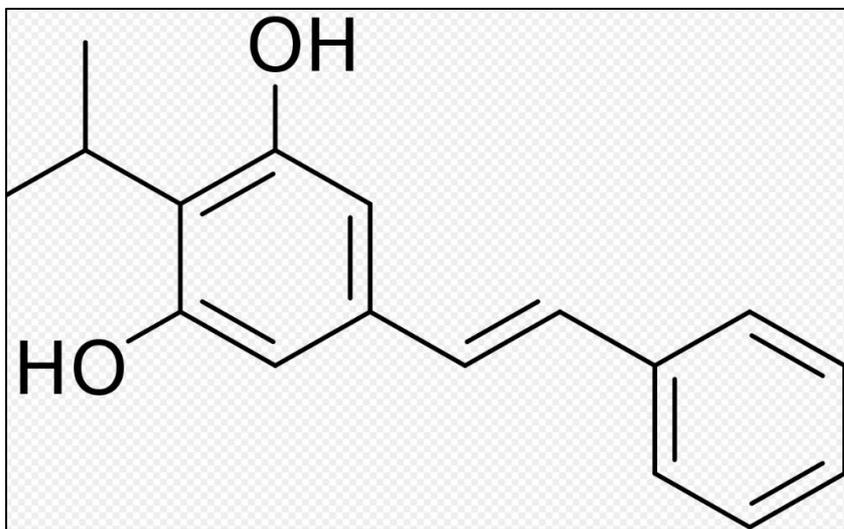
AHRの研究で解明したシグナル伝達経路



タピナロフ: 治療用AHR調節薬

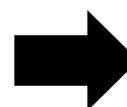
演者作成

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



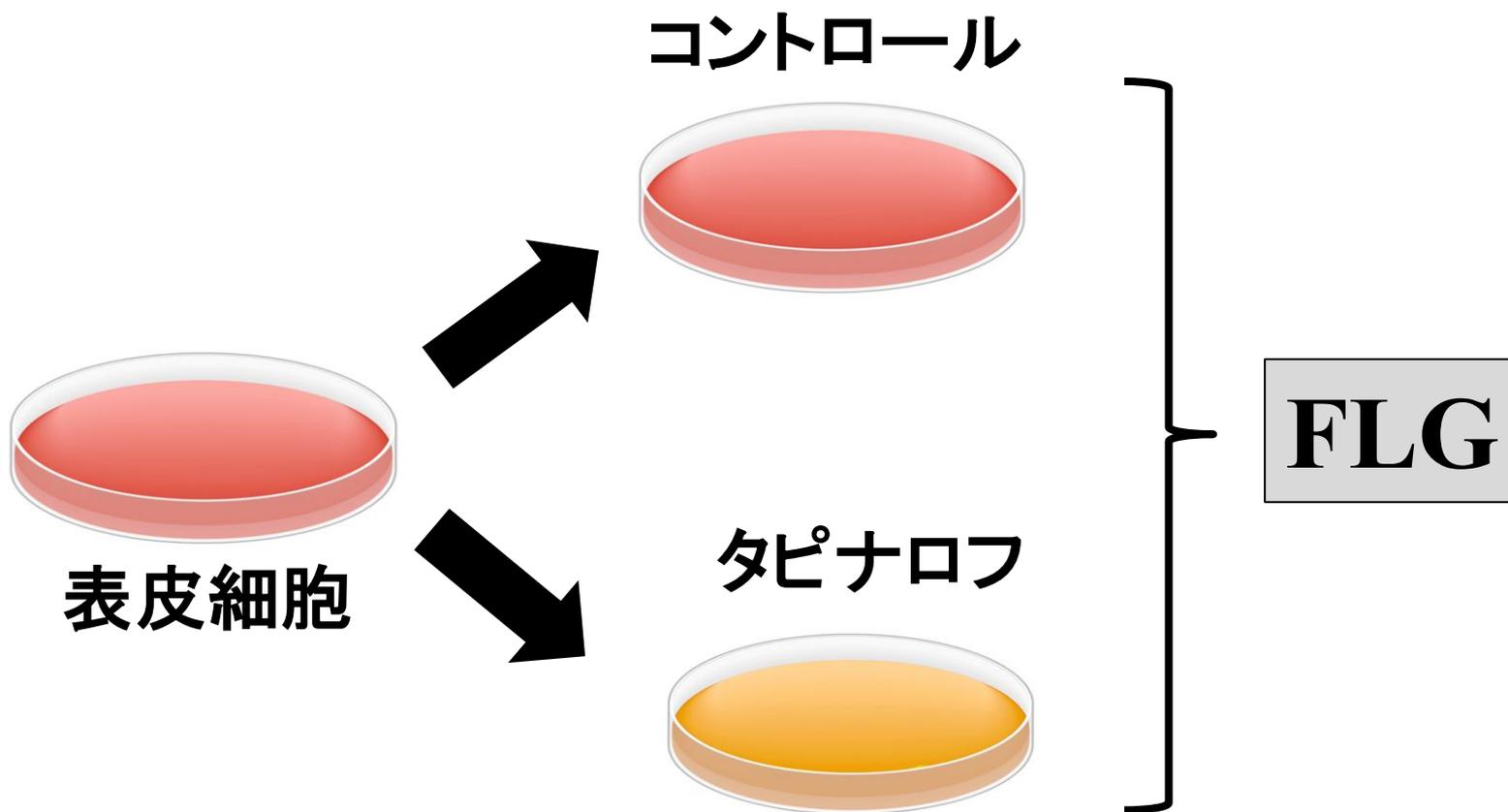
日本における臨床試験

アトピー性皮膚炎(国内第3相試験終了)
乾癬(国内第3相試験終了)

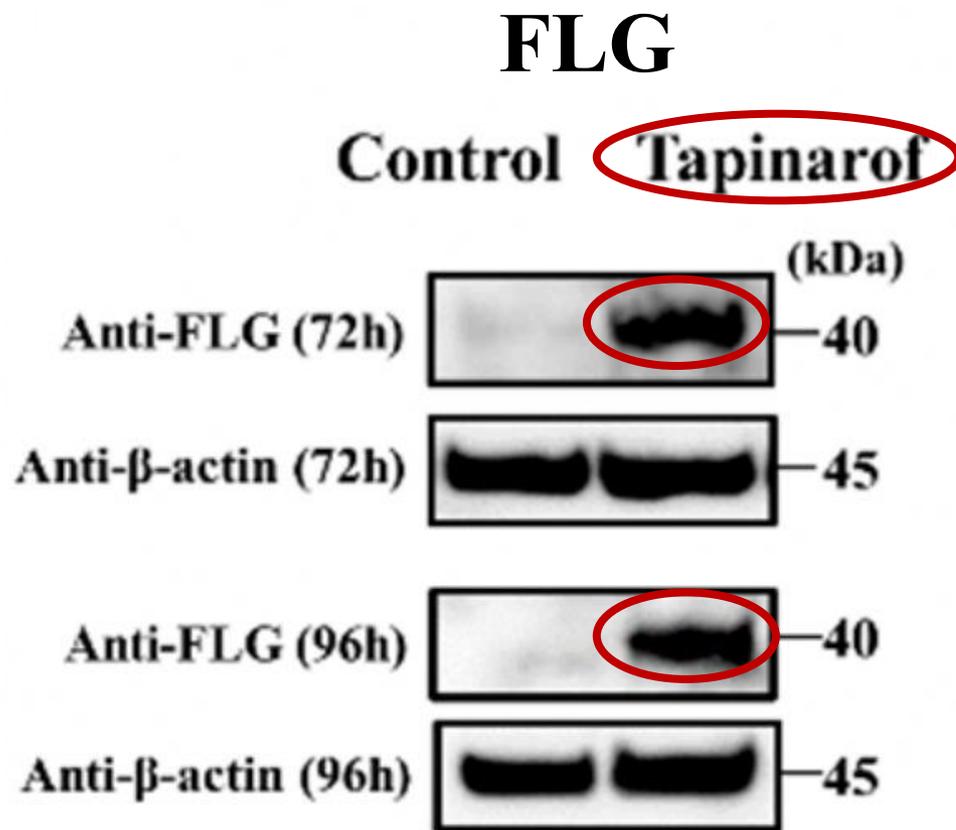
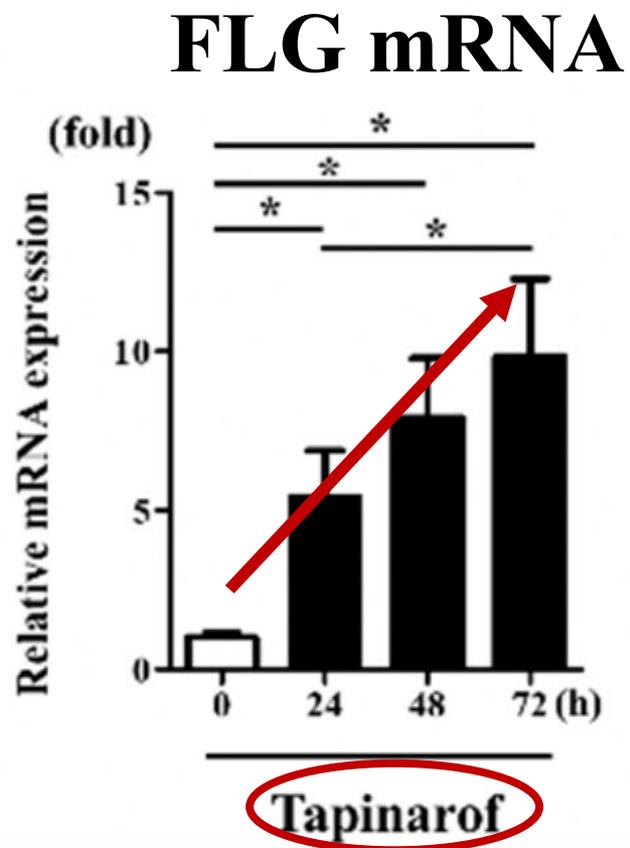


2024年10月
処方開始

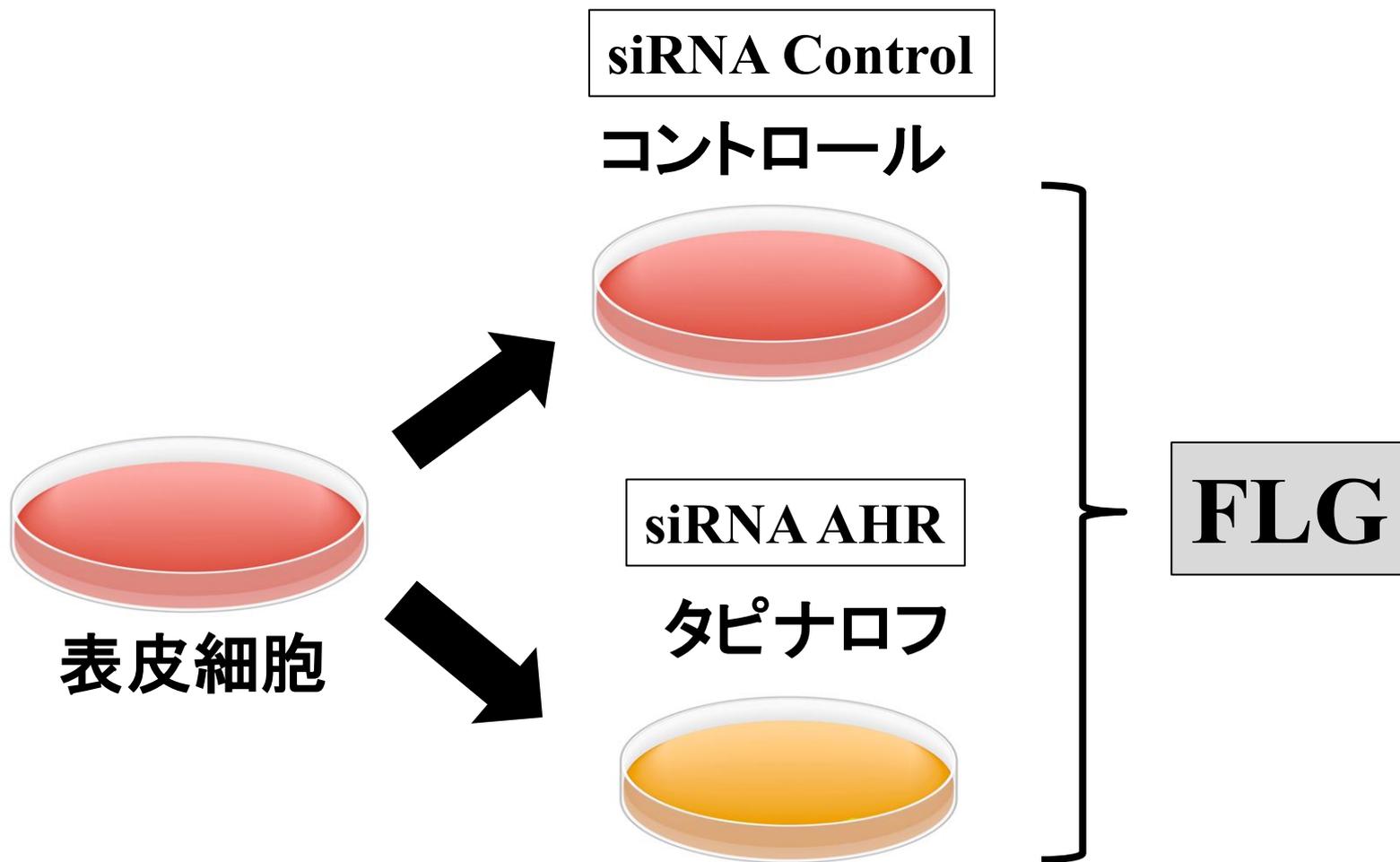
タピナロフが表皮細胞のフィラグリンを増加させるか



タピナロフはフィラグリンの発現を増加させる。

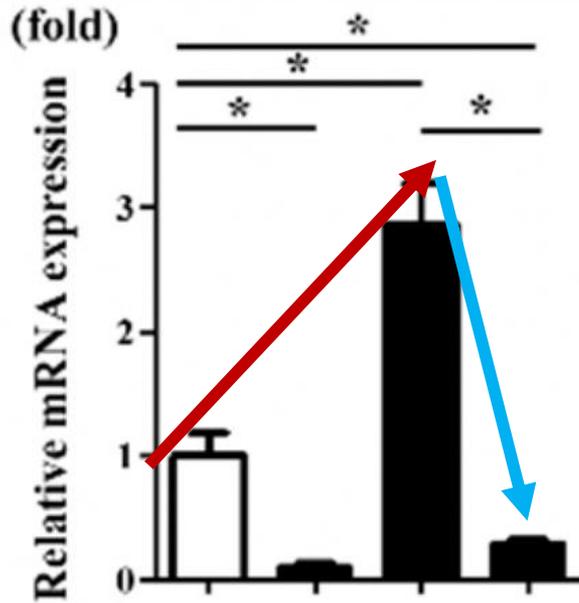


フィラグリンを増加はAHRに依存するか

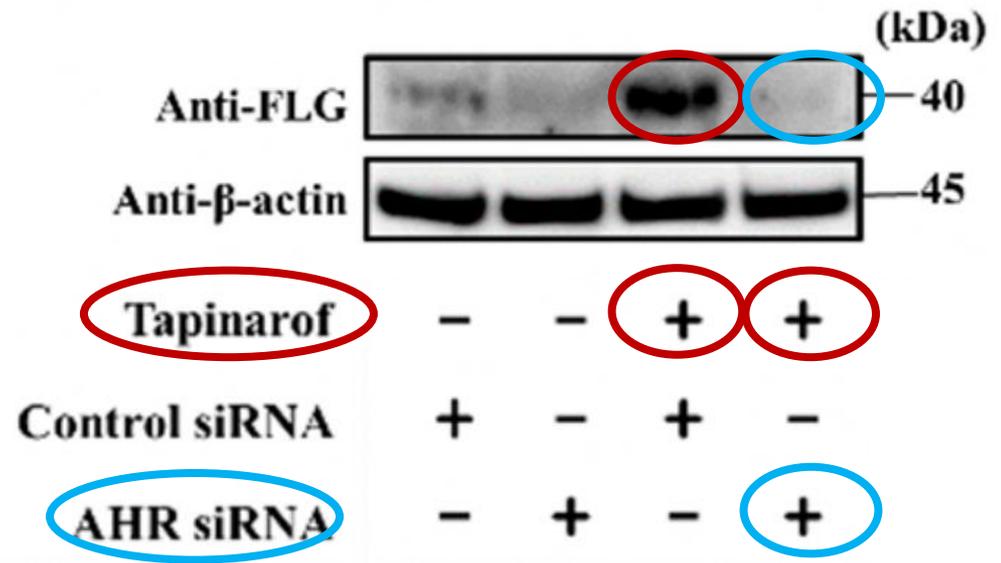


タピナロフによるフィラグリン発現増加はAHRに依存する。

FLG mRNA



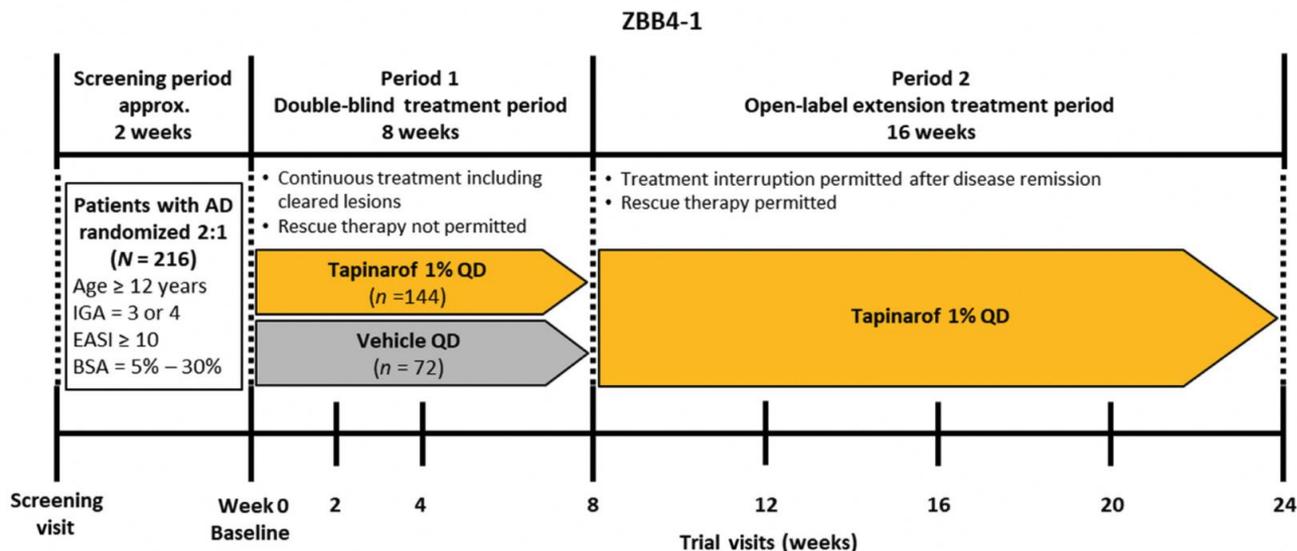
FLG



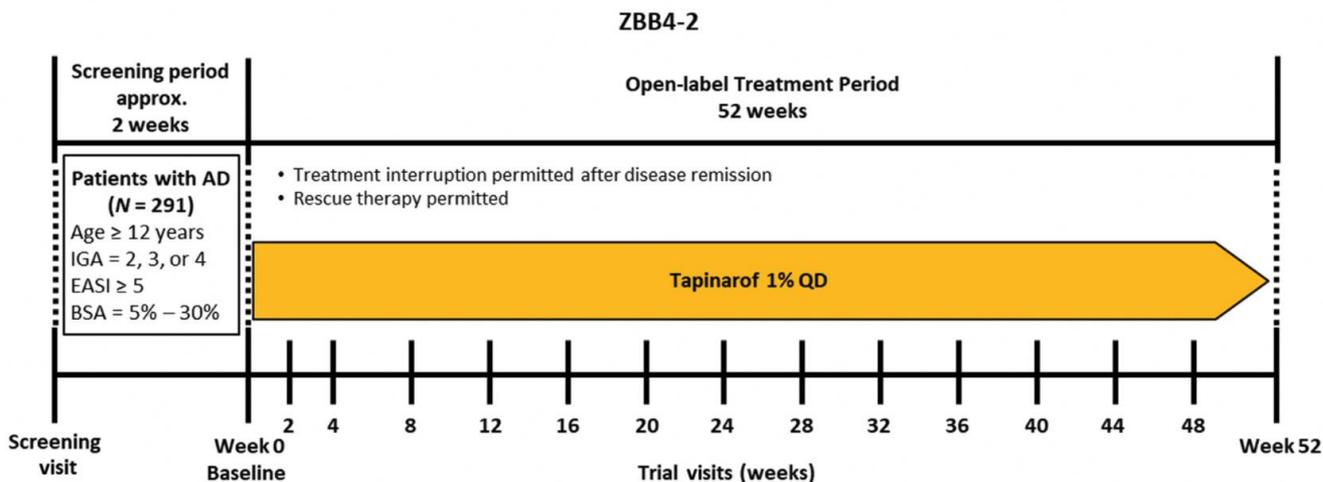
Tapinarof	-	-	+	+
Control siRNA	+	-	+	-
AHR siRNA	-	+	-	+

国内第3相試験 (アトピー性皮膚炎)

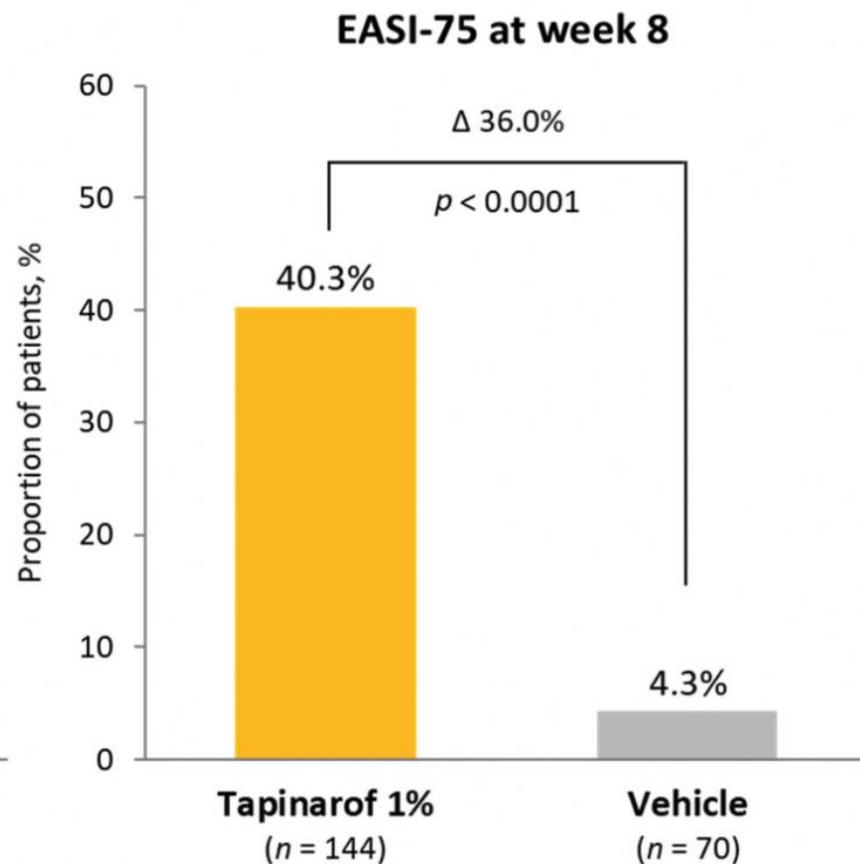
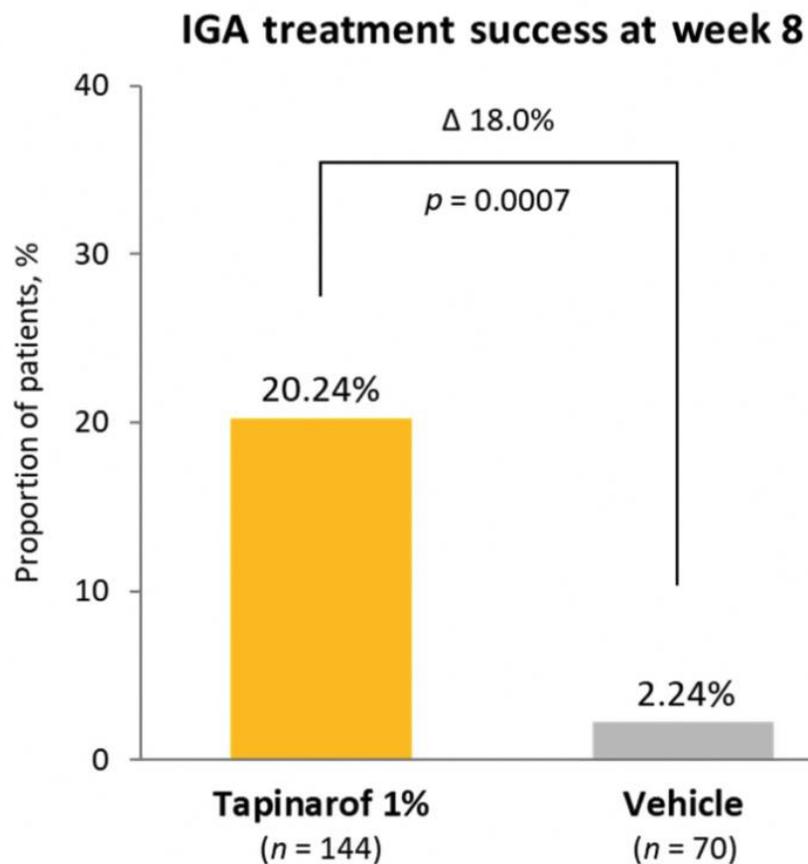
8週間



52週間

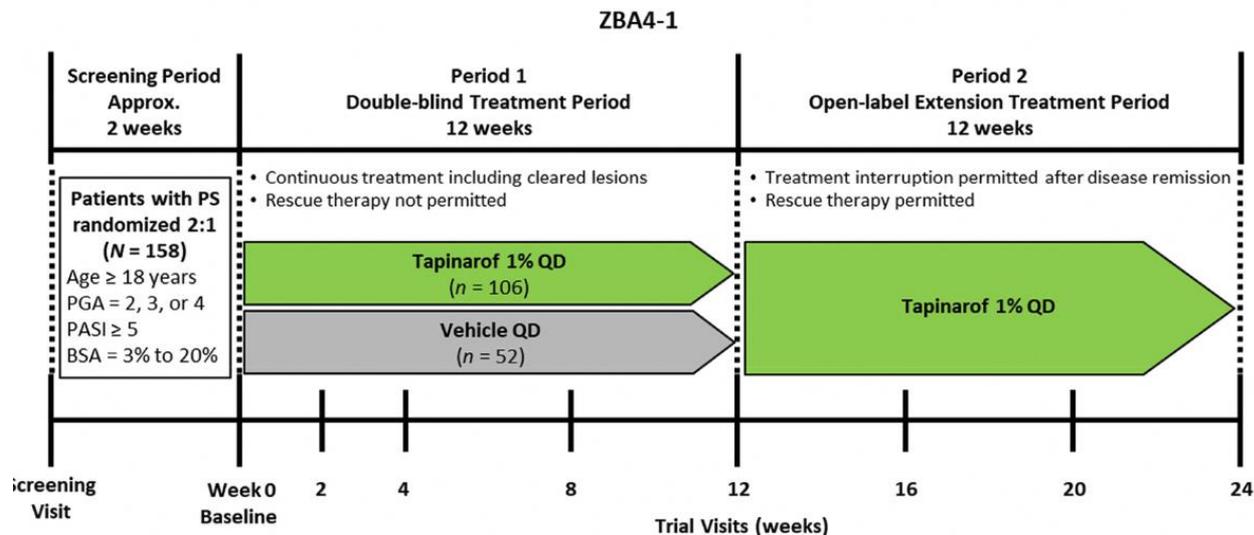


主要評価項目を達成した

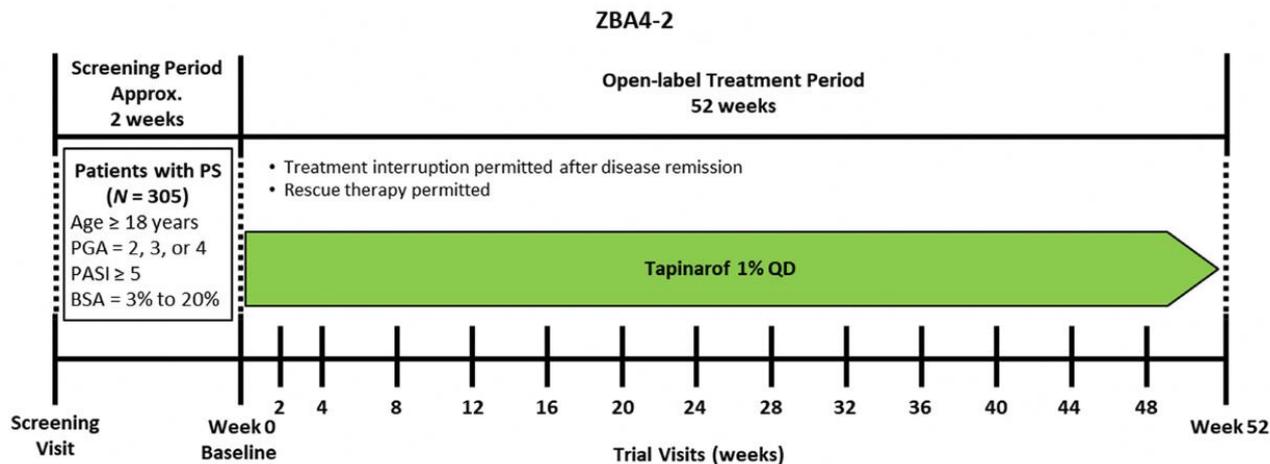


国内第3相試験 (乾癬)

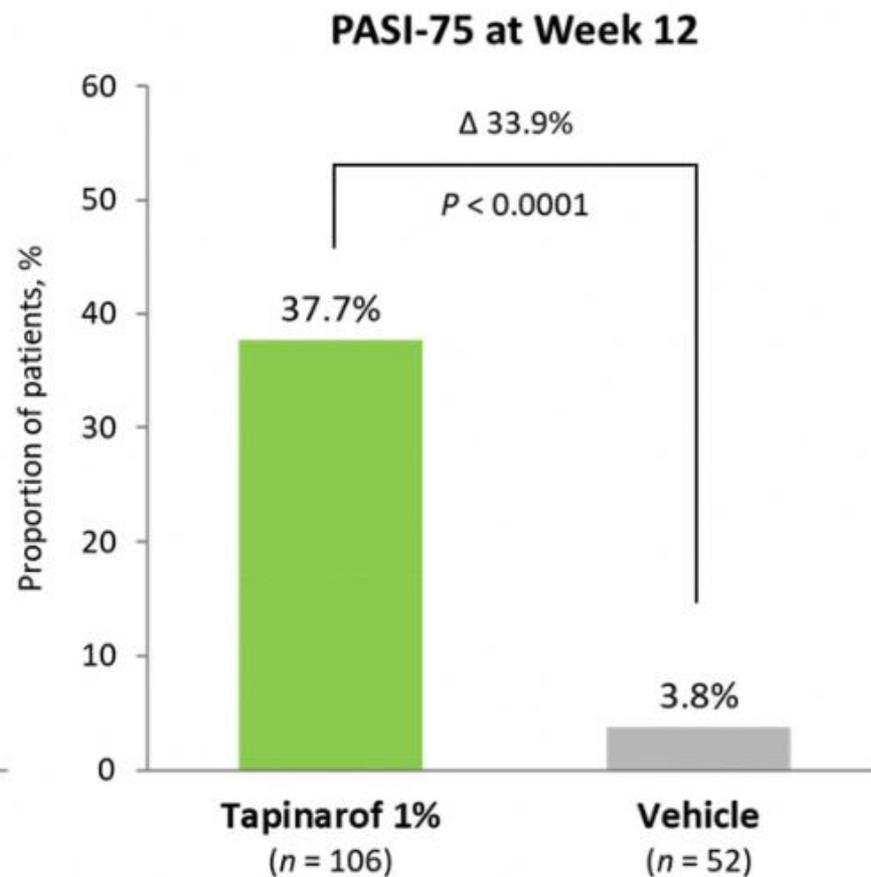
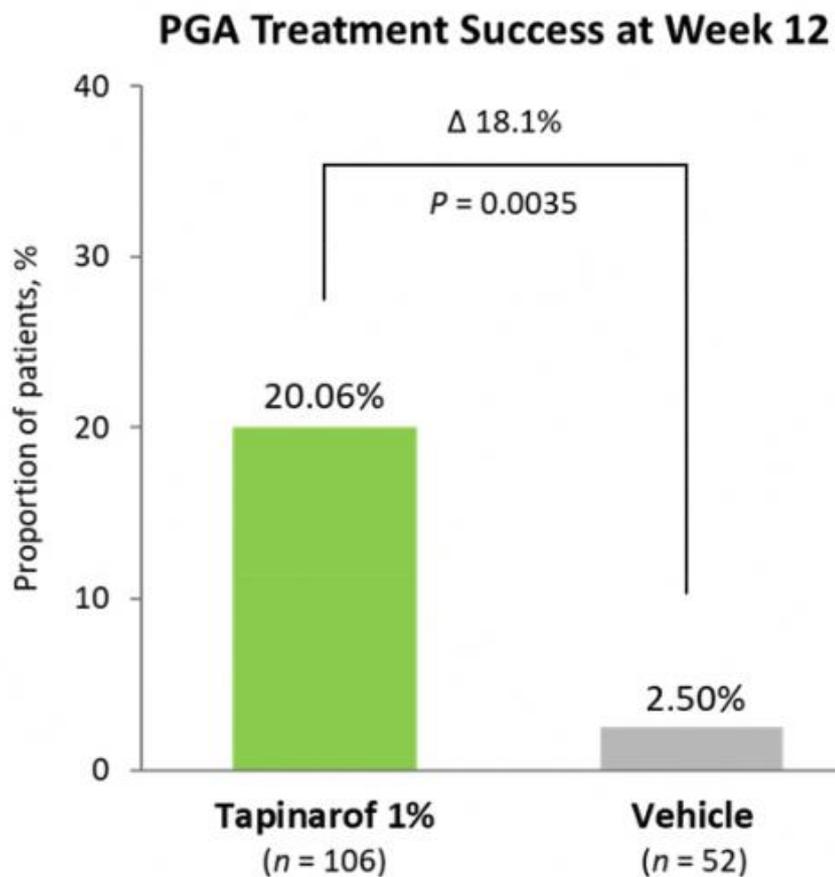
12週間



52週間

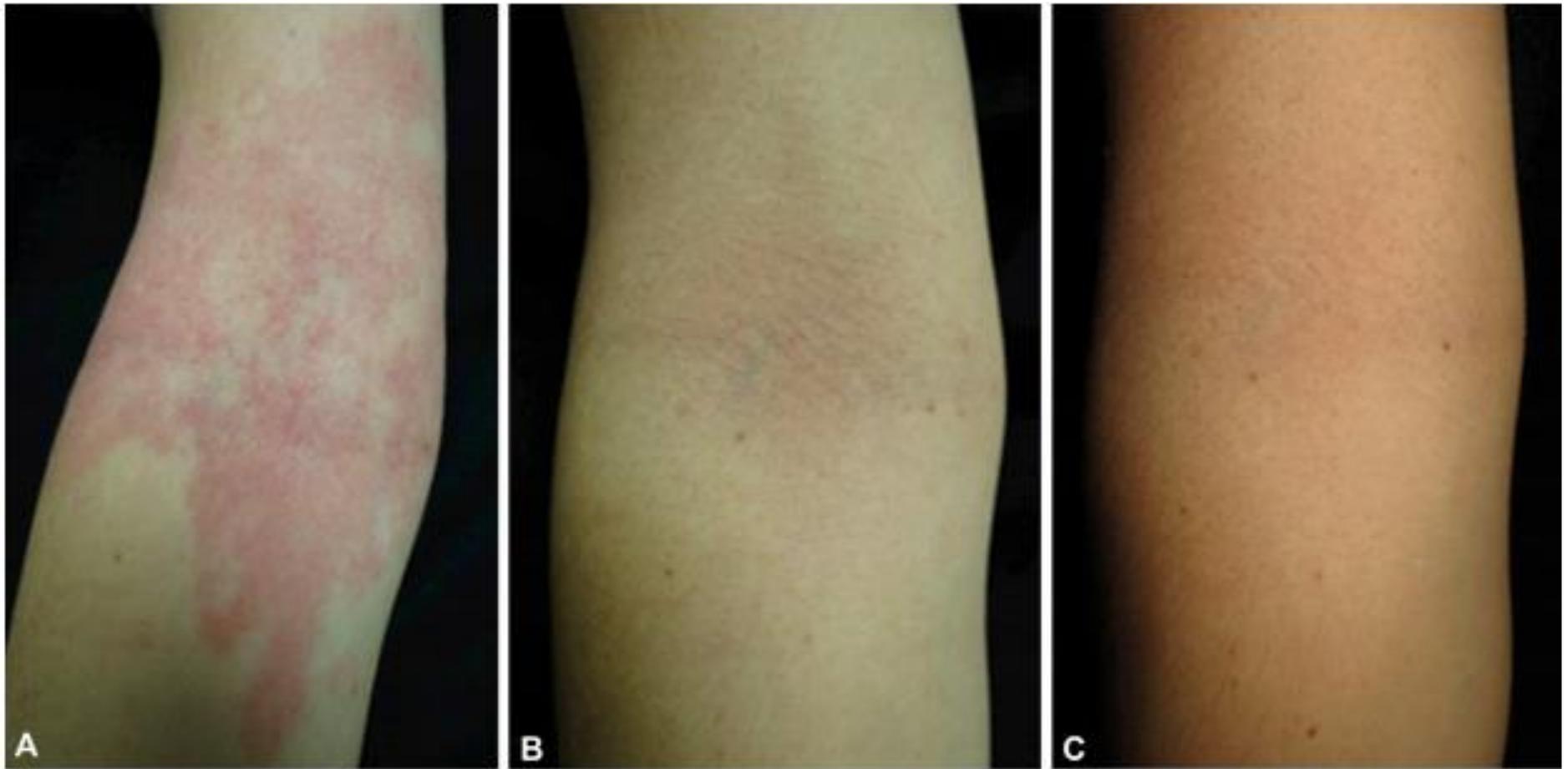


主要評価項目を達成した



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

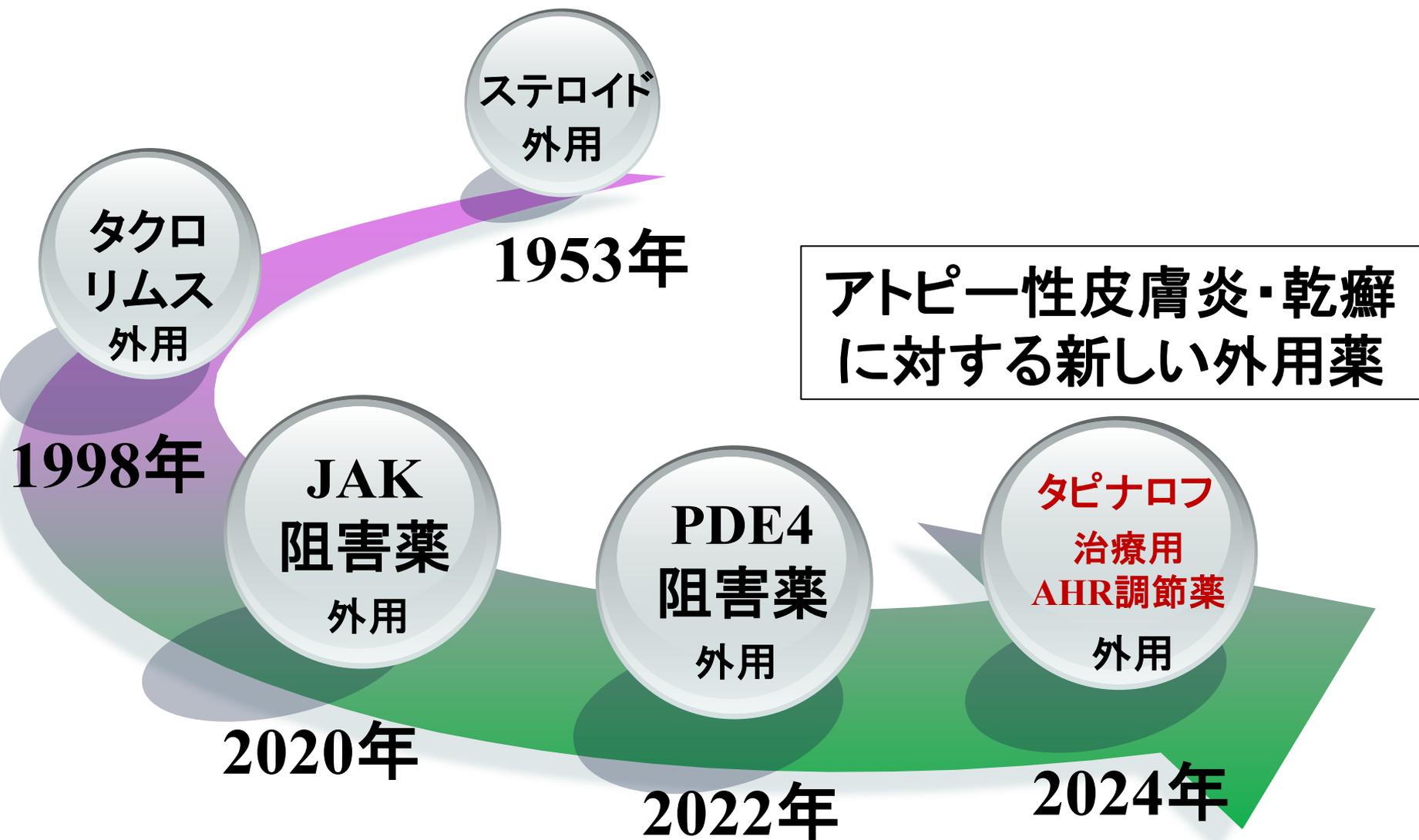


タピナロフの有害事象



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

中原 真希子 先生

伊東 孝通 先生

湯岑 綾子 先生

山村 和彦 先生

冬野 洋子 先生

河村 耕治 先生



科研費
KAKENHI



公益社団法人

日本皮膚科学会

Japanese Dermatological Association