

先天性魚鱗癬様紅皮症に対する新規治療法の開発

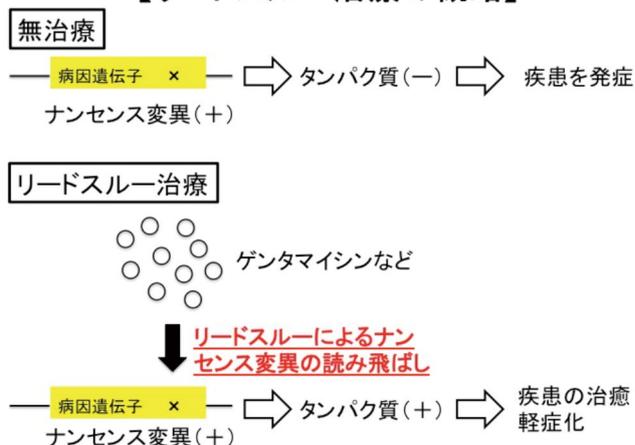
北海道大学病院皮膚科 助教 乃村 俊史



先天性魚鱗癬様紅皮症は極めて稀な皮膚病ですが、生まれたときから全身の皮膚が真っ赤（紅斑）でガサガサ（鱗屑）になり、皮膚バリア機能が高度に障害される重篤な病気です。また、外観上の問題も生じ、患者さんの生活の質を著しく低下させます。この病気の原因は長らく不明でしたが、分子生物学の進歩に伴い、2000年代から次々に解明され、今では約10個の病因遺伝子（病気の原因となる遺伝子）がみつかっています。しかし大変残念なことに、治療法の進歩はほとんど見られず、現在も根治的な治療法は存在しません。すなわち、20年前も現在も同じような治療を行っているという、患者さんにとっては大変厳しい現状があるのです。

そこで、今回私は先天性魚鱗癬様紅皮症の病因に基づいたより根治的な治療法の開発を目指すことにしました。今回の研究で用いた治療法は、「リードスルー治療」という方法です。この方法は、遺伝子に生じたある特定の変化（ナンセンス変異）を「無視」することで正常なタンパク質が作られ、症状が改善するというもので、すでに種々の病気で試されていますが、魚鱗癬などの角化症（先天的に皮膚が硬くなる病気の総称）ではその有効性がこれまで検討されていませんでした。そこで今回の研究では、リードスルー治療がナンセンス変異を持つ角化症に有効かどうか検討しました。

【リードスルー治療の概略】



今回の研究では、まず角化症患者さんに認められるナンセンス変異が本当にリードスルー治療により読み飛ばされて正常なタンパク質ができるかどうかをcDNAという材料を使って検討しました。その結果、ゲンタマイシンやG418といった抗生物質の一種（アミノグリコシド系抗生物質）の投与によりナンセンス変異を持つcDNAから正常なタンパク質が産生されるようになることを明らかにしました。一方、海外で複数の遺伝性疾患に対して治験が進められているPTC124 (Ataluren®) という薬剤ではリー

ドスルー効果を認めませんでした。これらの結果は、アミノグリコシド系抗生物質が角化症に有効な可能性を示唆しています。しかし、cDNAというのは実際の患者さんの細胞の状態とは異なりますので、次に、実際の角化症の患者さんから採取した皮膚細胞でも同じように効果が認められるかを検討しました。先ほどの実験と同様、アミノグリコシド系抗生物質であるゲンタマイシンやG418を投与して治療してみたところ、興味深いことに、患者さん由来の皮膚細胞でも正常なタンパク質が作られるようになりました。ゲンタマイシンは、点滴や塗り薬ですでに世界中で利用可能な薬剤ですから、今後さらに研究が進めば角化症に対する新しい治療法として使えるようになるかもしれません。

しかしながら、ゲンタマイシンを用いた治療も完璧な治療法というわけではありません。ゲンタマイシンの点滴には腎障害や聴力障害という副作用がありますし、塗り薬の治療も全身の皮膚に使うと同様の副作用が起きるかもしれません。従って、将来的にはゲンタマイシンよりもさらに安全性が高く有効性が高い「リードスルー薬」の開発が期待されますが、少なくとも今回の研究により、短期間のゲンタマイシンの点滴や、局所的なゲンタマイシンの外用が先天性魚鱗癬様紅皮症などの角化症に有効である可能性が示されました。本研究が患者さんの治療に直接的に役立つ日が来ることを願ってやみません。

【謝 辞】

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました難病医学研究財団の関係者の皆様、ならびに同財団へのご寄付を賜りました皆様に厚く御礼申し上げます。

