

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

研究テーマ	バイオ医薬品治療過程における乾癬患者の角層細胞間脂質の構造および組成の評価				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	宮寄 靖則
		所属・職名	静岡県立総合病院・皮膚科主任医長	氏名	八木 宏明
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信

講演題目	バイオ医薬品治療過程における乾癬患者の角層細胞間脂質の組成の評価
------	----------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

【目的】乾癬は、表皮細胞の増殖と分化異常を特徴とする非感染性の炎症性角化症の一つであり、乾癬患者においては皮膚バリア機能の低下、保湿機能の低下などが認められている。皮膚バリア機能の保持のためには、最外層にある角層が重要な役割を果たしている。角層は、角層細胞と細胞間脂質から構成され、さらに細胞間脂質は、セラミド(CER)、脂肪酸(FFA)、コレステロールから構成されている。中でも、CERはFFA骨格([N]、[A]、[EO])とスフィンゴシン骨格([dS]、[S]、[P]、[H])から成り、その組み合わせにより12種類のサブクラスに分類され、さらにFFA炭素鎖長の違いによって区別されることから、実際には角層には300種以上のCERが存在している。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おり、アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患では健康人と細胞間脂質成分や構造が異なっていることが報告されている[Biochim Biophys Acta., 2014; 1841: 295-313.、Curr Probl Dermatol., 2016; 49: 8-26.]。

近年、中等度以上の重症度の乾癬患者に生物学的製剤(BP)による治療が行われている。BPを投与すると、多くの症例において臨床状態として寛解期に到達し、バリア機能の改善が認められる傾向がある。しかし、臨床症状が改善されていても角層が分子レベルでどのような状態になっているかは全く情報が無い。そこで、本研究では、BP前後の乾癬患者の病変部の角層を経時的にテープストリッピング法により採取し、角層細胞間脂質の構成成分を解析した。

【成果】本研究は、静岡県立大学および静岡県立総合病院の臨床倫理審査委員会の承認後に実施した。対象患者は、静岡県立総合病院皮膚科を受診し、BPで治療を開始する乾癬患者17名とした。文書による同意取得後、BP投与前(Day 0)および14、28、56、112、140(Day140)日経過後の患者の病変部より角層をテープストリッピング法により採取し、角層中のCER、FFAを超高速液体クロマトグラフィー-飛行時間型質量分析法により解析した。CER[NS]および[AS]レベルについては、Day 0と比較してDay 140ではそれぞれ49.43 および 48.13 %と有意な減少が認められた( $p<0.05$ )。また、CER[NP]、[AP]レベルはいずれも経時的に増加する傾向が観察された。また、CER[NS]と[NP]、CER[AS]と[AP]の相関関係について検討したところ、いずれにおいても強い逆相関関係が観察された ( $r=-0.939$ 、 $-0.855$ )。CER、FFAの鎖長については、Day 0と比較してDay 140において、炭素数34(C34)の短鎖長CERレベルの有意な減少( $p<0.05$ )、C16、C18の短鎖長のFFAレベルの減少傾向が認められ、一方、C26、C28の長鎖長のFFAレベルに有意に増加が見られた( $p<0.05$ )。以上の結果から、BP投与による乾癬患者の臨床症状の改善はBP投与に伴い乾癬患者のCERおよびFFA合成酵素の活性が是正されたことによって、細胞間脂質の組成が健康人の組成に近づくことに由来しているものと示唆された。

【今後の展望】今後は、症例を重ねるとともに、角層構造の解析も行いたい。