

好中球を標的とした Stevens-Johnson 症候群の治療機序と新規薬剤の創出

木下真直

山梨大学大学院 医学工学総合研究部 医学学域臨床医学系 皮膚科学講座

【研究の背景】

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の病態は、これまで薬剤特異的 CD8⁺T 細胞などによる獲得免疫反応で説明されてきた。我々は、好中球が Neutrophil extracellular traps (NETs) を形成し、表皮細胞死を惹起するという自然免疫機序を明らかにした。

【目 的】

SJS 治療薬のうち、ステロイド、TNF- α 阻害剤、免疫抑制剤は薬剤誘導性獲得免疫反応を抑制するが、これら既存薬の自然免疫系への作用は不明である。さらに本邦で頻用される免疫グロブリンの作用機序も不明である。

本研究では NETs を中心とする自然免疫病態に対する SJS 治療薬の作用機序を解明する。さらに NETs を抑制する新規治療薬創出を目指す。

【方 法】

まず、既存治療薬が NETs に与える影響を調べるべく、ステロイド、免疫グロブリン (IVIG)、TNF- α 阻害剤、免疫抑制剤 (シクロスポリン) が、*in vitro* で誘導した NETs に与える影響を調べた (実験 1)。

次に、NETs を分解する DNase に着目した。患者血清ならびに水疱内液における DNase 濃度を ELISA により調べた (実験 2)。SJS は 5 人/100 万人/年の発症率であり、患者サンプル数を十分確保することが課題となる。自施設のみでは検体数が不足すること、全国 6 大学の皮膚科学講座に協力を依頼し、各大学で保有または新たに採取する患者血液の提供体制を取り、測定した。

次に DNase が低下する機序に迫るべく、NETs を誘導したマウスにおける DNase 産生臓器由来の DNase 産生量ならびに DNase 活性を測定した (実験 3)。

【結 果】

実験 1 からは、SJS でみられる NETs は、高濃度免疫グロブリン (IVIG) で抑制されるが、ステロイドや免疫抑制剤では抑制されないことを明らかにした。

実験 2 からは、SJS 患者血清ならびに水疱内液では内因性 DNase である DNase1 濃度と DNase1L3 濃度が低下していることが明らかとなった。

実験 3 からは、NETs により各種臓器からの DNase 産生量や活性自体には変化がないものの、血液中の DNase 活性が低下していることが明らかとなった。

【考 察】

既存治療薬のなかで IVIG は唯一 SJS の NETs を抑制する薬剤であることが明らかとなった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

SJS では DNase が消費されており、DNase の補充は NETs を効率的に分解することから、SJS の有望な治療法となりうる。

【参考・引用文献】

Neutrophils initiate and exacerbate Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Kinoshita M, Ogawa Y, Hama N, Ujiie I, Hasegawa A, Nakajima S, Nomura T, Adachi J, Sato T, Koizumi S, Shimada S, Fujita Y, Takahashi H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Nagao K, Abe R, Kawamura T. *Science Translational Medicine*. 2021; 13(600)