

接触皮膚炎への p38 mitogen-activated protein kinase の関与機構の解明

粕谷 善俊

千葉大学大学院 医学研究院分子生体制御学

【目的・背景】

Mitogen-activated protein kinase (MAPK)ファミリーは、細胞外からの刺激を核内の転写機構制御にまで変換・伝達するリン酸化酵素群であり、細胞の増殖、分化、形質転換、生存、アポトーシス等の様々な生物現象において中心的役割を演ずる重要な酵素である。哺乳類における MAPKs は Extracellular signal-regulated kinase (ERK)、c-Jun N-terminal kinase (JNK)、p38 MAPK (p38) の3つに分類することができる。p38 は特にサイトカイン、UV等の細胞外ストレスにより活性化されるとともに、サイトカインの産生にも積極的に関与している。したがって、炎症を伴う病態伸展に密接に関与すると考えられ、p38 をターゲットとしたサイトカイン抑制が炎症性疾患治療の良好な strategy になることを示唆している。一方、p38 阻害剤の適用は場合によっては一部のサイトカインの産生をむしろ上げるといった報告もあり、p38 をターゲットとすることに異論を唱える説も登場している。これらの議論があるにもかかわらず、現時点では、炎症性病態伸展への p38 の関与様式を個体レベルで証明した研究はほとんど存在しないとともに、炎症性皮膚疾患に関連した研究報告は存在しない。そこで我々は、2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB)によるマウス接触皮膚炎 (Contact Hypersensitivity : CHS) モデルを用い、p38 阻害剤の効果を検討するとともに、p38 α ノックアウトマウス (ヘテロ接合体 ; ホモ接合体は胎生致死) の DNFB による CHS 誘導に対する応答を、野生型マウス (Wt) と比較検討し、p38 の CHS への関与機構を分子レベルで解明し p38 阻害剤の適用法を含めた新たな治療法の開発を目的とした。

【結果・考察】

CHS モデルは、DNFB を背部に塗布 (感作) し、5日後、DNFB を耳介部に塗布し (惹起) 作製した。CHS の所見としては耳介部腫脹、リンパ球を主体とした単核球細胞等の炎症細胞の組織内浸潤と表皮細胞間浮腫、耳介部でのサイトカイン (IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-1 β 、IL-18、TNF- α) およびケモカイン (IP-10、MCP-1) の発現誘導が認められた。p38 阻害剤 : SB202190 の経皮的投与は、これら一連の病態的所見を抑制するとともに、サイトカイン (IL-4 を除く) およびケモカインの発現誘導を有意に抑制した。一方、p38 α +/-では、DNFB による耳介部腫脹、単核球細胞等の組織内浸潤が有意に抑えられていた。また、耳介部のサイトカインの発現誘導は、IFN- γ 、IL-5 および IL-18 が抑えられており、ケモカイン (IP-10、MCP-1) の発現誘導は顕著に抑えられていた。以上の結果から、p38 が CHS の発症に密接に関与することが示唆され、p38 阻害剤が経皮的投与という簡便な投与方法で CHS に治療効果を発揮する可能性が示された。また、p38 の関与様式としては、少なくとも局所におけるサイトカイン-ケモカインネットワークの産生制御を介して CHS の成立に寄与していると考えられた。p38 には、 α 、 β 、 γ 、 δ の4つのア

イソフォームの存在が知られている。このうち、様々な種類の細胞に広汎に存在するのは α および β であり、p38 阻害剤が効果を発揮する対象も α および β である。したがって、本研究で示された、p38 阻害剤の CHS の病態進展に対する抑制効果および p38 α +/- では CHS 発症が抑えられたことを考慮すると、p38 の 4 つのアイソフォームのうち、少なくとも α が中心的な役割を演じていることが考えられた。

本研究において、p38 阻害剤は DNFB による惹起直前に投与したが、惹起後の p38 阻害剤投与による効果の検討が、治療応用の実用性を考える上で重要となる。また、ステロイド剤の繰り返し投与で確認されるような病変増悪効果が、はたして p38 阻害剤では成立しないか否かも今後の課題として検討が必要であろう。