

博士論文(2024年3月)内容の要旨および審査結果の要旨

鈴鹿医療科学大学大学院 薬学研究科

氏名 まるやま きよこ 丸山 清子

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博(薬)甲第15号

学位授与の日付 令和6年3月8日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目「非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)による皮膚生理機能への影響に関する研究」

論文審査委員(主査)教授 定金 豊 博士(理学)

(副査)教授 中山 浩伸 博士(薬学)

准教授 榎屋 友幸 博士(医学)

論文要旨

氏名	丸山 清子
----	-------

論文の題名

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による皮膚生理機能への影響に関する研究

論文の要旨

緒論

超高齢社会である日本では、骨折や関節痛が急増し、NSAIDsの需要が高まっている。NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、プロスタグランジン (PG) の合成阻害により消炎鎮痛効果を発揮する薬剤である¹⁾。COXにはCOX-1、COX-2というアイソフォーム²⁾が存在し、COX-1は常時体内に存在するが、COX-2は炎症により発現誘導される。COX-1選択性の高いNSAIDsでは、PG合成阻害により胃・十二指腸潰瘍の発現リスクが高まるが、COX-2はそのリスクが低いため³⁾、高齢者に対して安全性が高いと言える。今回、NSAIDs投与後に発現する皮膚生理機能の変化について、研究を行うこととした。

第1章

非ステロイド性抗炎症薬インドメタシン投与によるPPAR γ を介して誘発される乾燥皮膚発現メカニズムの解明

2014年当該研究室では、NSAIDs投与による小腸炎症発症に伴う乾燥皮膚発現について報告した⁴⁾。その報告では、COX-1選択性の高いインドメタシンの投与によって、小腸炎症が発現し、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-1が上昇したことで、I型コラーゲンは減少し、マスト細胞の増加がみられた。この結果により、マスト細胞の脱顆粒が生じたと思われたが、どのシグナルにより脱顆粒が生じたのかについては不明であった。そこで、本研究では、マスト細胞の脱顆粒発現機序を明らかにすることとした。

インドメタシンは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) γ のリガンドとして働くことが知られている⁵⁾。PPAR γ は、脂肪組織やマクロファージに高発現しているタンパク質であり、リガンドとの結合により活性化され、糖代謝や脂肪蓄積に関与し⁶⁾、炎症には抑制的に作用する⁸⁾。また、インドメタシンは、PPAR γ を活性化し、B細胞の発現を増加させ、免疫グロブリン (Ig)E抗体の増加を促すことが知られている。マスト細胞は、細胞表面に発現している

Fcε 受容体に IgE 抗体が結合している状態で待機している⁹⁾。アレルギー反応は、IgE 抗体に抗原が結合することにより脱顆粒が開始し、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが放出されることで惹起される。また、脱顆粒の発現要素として IgE 抗体の急増がトリガーになることも報告されている。

本研究では、インドメタシン群において、ロキソプロフェン群やセレコキシブ群と比較して、IgE 抗体が著しく増加していることから、脱顆粒のトリガーとなったと考えられた。インドメタシンは、IgE 抗体の発現を誘導し、マスト細胞の脱顆粒を促し、放出されたケミカルメディエーターは循環血流に乗り全身を巡り、皮膚では、乾燥皮膚発現を惹起したと考えられた。

第 2 章

加齢マウスにおけるインドメタシン投与によるジアミンオキシダーゼ (DAO) と皮膚生理機能低下の発現メカニズムの解明

炎症や痛みを回復させる恒常性がうまく機能しないとき、NSAIDs が使用される。加齢による恒常性機能の低下と NSAIDs の副作用との関係に着目した報告は少ない。

本研究では、薬剤による炎症が生じた際に働く防御機構の因子の 1 つであると考えられる DAO と加齢との関連性について検討した。DAO は小腸絨毛組織の先端部で生成され、炎症で過剰分泌されたヒスタミンの影響を軽減化し、ヒスタミンのコントローラーとしての役割を担う¹⁰⁾。小腸生理機能評価にも使用される血清 DAO 活性は、小腸粘膜傷害により低下することが報告されている^{11,12)}。NSAIDs 投与による皮膚生理機能の変化と恒常性維持に働く DAO の変化について、加齢マウスと若齢マウスを比較検討したところ、加齢マウスのみ、インドメタシン投与による小腸絨毛組織の挫滅が生じており、DAO 活性も著しく低下していることが明らかになった。以上の結果から、加齢による恒常性の低下は、インドメタシン投与による小腸炎症を増悪させる可能性が示唆された。第 1 章 でインドメタシン投与による乾燥皮膚発現にヒスタミンの関与を明らかにしており、加齢による DAO 活性の低下は、ヒスタミンの影響の増大を招き、乾燥皮膚発現の増悪の原因の 1 つと考えられた。

第 3 章

加齢マウスにおけるセレコキシブ投与による乾燥皮膚発現メカニズムの解明

COX-2 選択性の高いセレコキシブは、高齢者に対して安全性が高いと考えられている。しかし、本研究では、セレコキシブを投与した加齢マウスにおいて、皮膚の肥厚が認められ、クレアチニン値の上昇が確認された。これは、セレコキシブ投与によって急性薬剤性腎障害が発現していると考えられ¹³⁾、腎障害による腫瘍壊死因子 (TNF)-α の発現により、乾燥皮膚が発現した可能性が示唆された。薬剤性腎障害による乾燥皮膚発現は、セレコキシブ投与に加えて、加齢の要因も考慮に入れておく方がよいと考えられる。

結論

若齢マウスにおいて、インドメタシンの投与による乾燥皮膚発現メカニズムは、インドメタシンが PPAR γ を活性化し、IgE 抗体の過剰発現により、マスト細胞の脱顆粒を促し、その結果コラーゲンが減少し、乾燥皮膚発現に至ったことを明らかにした。また、ヒスタミンコントローラーの DAO は、加齢と小腸炎症により活性が低下し、乾燥皮膚発現を増長する。安全性が高いとされるセレコキシブ投与による加齢マウスの乾燥皮膚発現メカニズムは、急性薬剤性腎障害発現によることを明らかにした。これらの結果から、NSAIDs の投与は、COX に関係なく乾燥皮膚発現に繋がり、加齢により発現リスクの上昇と、悪化傾向を示すことが考えられ、消化器症状以外の副作用の発現にも注意する必要性が示唆された。

引用文献

- [1] Vane JR. *Nature New Biol.* 1971. 231: 232-235.
- [2] Kujubu DA, et al. *Journal of Biological Chemistry.* 1991. 266: 12866-12872.
- [3] Graham DY, et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 3, 55-59.
- [4] Yokoyama S, et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2015, 38, 947-950.
- [5] Ana C Puhl, et al. *Nucl Recept Signal.* 2015, Vol 13.
- [6] Kubota N, et al. *Mol Cell.*1999, Vol.4. Issue 4. 595-607.
- [7] Okuno A, et al. *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 1354-1361.
- [8] Poynter ME, et al. *J Biol Chem,* 1998, 273: 32833-32841.
- [9] P. Kinet. *Annu. Rev. Immunol.* 1999, 17, 931.
- [10] Sanjay Ponkshe. *WebMD Editorial Contributors,* 2023.
- [11] Cai C, et al. *Hepatogastroenterology,* 2012, 59: 155-158.
- [12] Forget P, et al. *Pediatr Res,* 1985, 19: 26-28.
- [13] Inna Slutsky, et al. *Cell Systems.* 2021, Vol. 12. Issue 12. 1124-1126.