

最終講義



皮膚科診療のパラダイムシフト  
Paradigm shift in dermatological practice

坪井良治  
Ryoji TSUBOI

東京医科大学皮膚科学分野  
Department of Dermatology, Tokyo Medical University

1. 軟膏療法から分子標的薬の時代へ

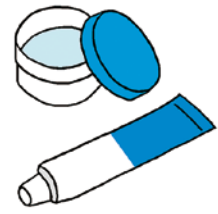
このたび東京医科大学を定年退職するにあたり、私が医師になってからの40年を振り返ってみた。すると、この期間に皮膚科診療が劇的に変化したことを痛感した。この変化はどの医療分野でも起こっていると思うが、皮膚科診療は自分自身が関与している分野なので特に印象が強い。10年前に分子標的薬や抗体医薬が発売された時、治療手段として、これほど中心的役割を担うようになるとは正直予想できなかった。そこで、私が専門とした分野を中心に、ここ40年間において出現した革新的な医薬品や治療法について概説してみたい。

私が医師になった40年前の皮膚科では軟膏療法とそれを保護する包帯療法が主流であった。モクタール、イクタモール、グリテールなどのタールを含有した軟膏がまだ使用されていて、独特の強い臭いにも関わらず、抗炎症外用薬としてステロイド軟膏と重層してよく使用されていた。タールの臭いは皮膚科で治療を受けている雰囲気を作り出していた。他の治療薬としてはステロイド外用薬と抗菌外用薬、抗ヒスタミン薬などの内服薬である(図1)。

それが2010年頃になると、抗TNF- $\alpha$ 抗体をはじめとする抗体医薬や分子標的薬が使用されるように



タール軟膏  
ホウ酸亜鉛華軟膏  
(ボチBZS Borzinksalbe)



ステロイド外用薬  
抗菌外用薬  
抗ヒスタミン薬内服  
抗菌薬内服  
ステロイド内服

図1 皮膚疾患の治療(約40年前)

なった。抗体医薬はそれに対する抗体ができやすく作用も一時的なので、治療薬として主流にはならないただろうと予測していた。しかし、最近の5年間は圧倒的な勢いで、アレルギー疾患、自己免疫疾患、乾癬、悪性腫瘍など皮膚科主領域のほとんどで使用されるようになってきた(図2)。個々の薬剤については、ここではコメントしないが、いずれの薬剤も各分野において劇的な効果を発揮している。しかし、抗TNF- $\alpha$ 抗体では感染が、チェックポイント

\*本論文は令和2年1月17日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード: 分子標的薬 molecular-targeted drug、抗体医薬 recombinant antibody、創傷治癒 wound healing、発毛 hair growth、皮膚バリア skin barrier

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院皮膚科学分野)

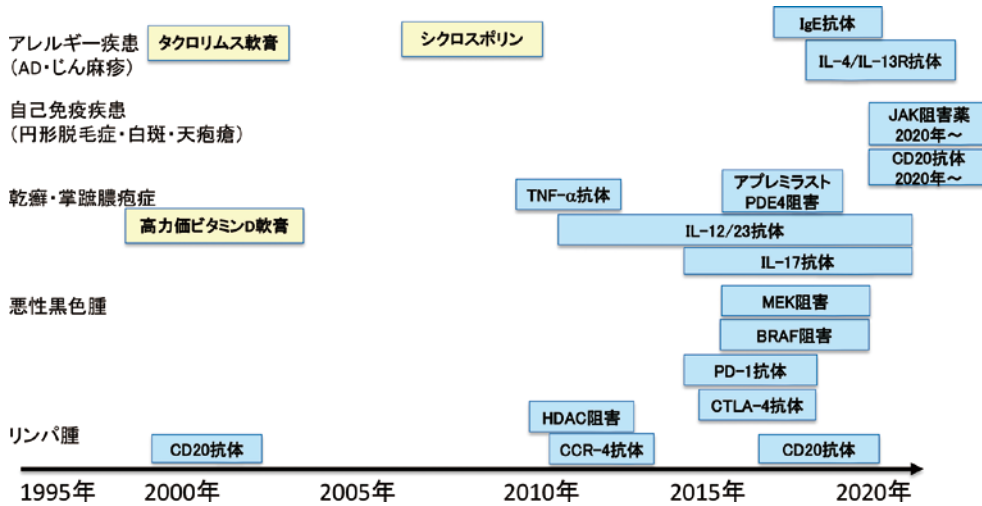


図2 皮膚疾患の新しい治療薬

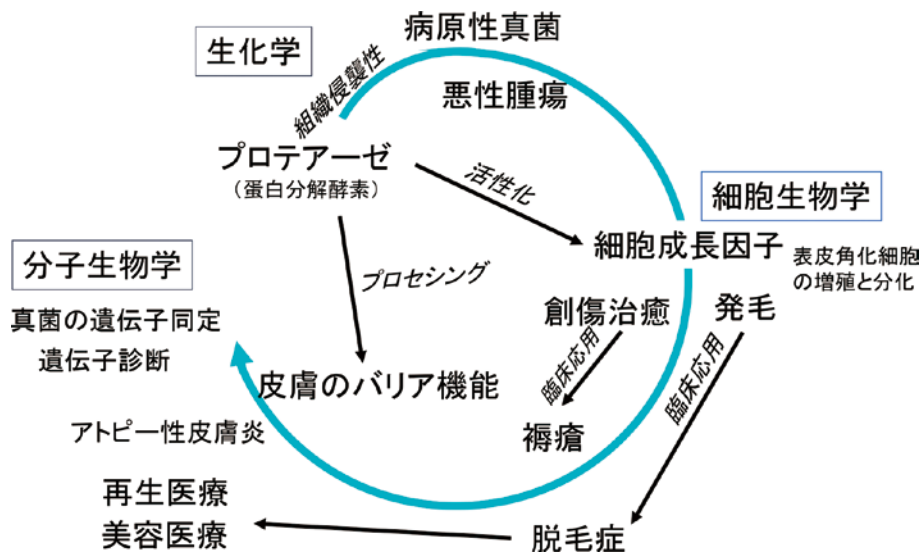


図3 私の研究歴

阻害薬では自己免疫疾患が副作用として生じやすい。それぞれの薬剤の特性から、副作用や有害事象も多方面にかつ重症化することが多いので、有害事象に適切に対処できる知識と経験が求められる。つまり、皮膚科医であっても自己免疫疾患や感染症を扱う内科専門医に近い技量が求められるので、これらの分野での研修が欠かせない。

## 2. 私の研究

私が研究を始めた頃、皮膚科領域では水疱症、角化症、それにアトピー性皮膚炎を加えた3領域が主たる研究分野であった。私は上司からの指示もあり、競争相手の少ない周辺領域で研究を始めた。当時から現在まで一貫した研究テーマはプロテアーゼ(蛋

白分解酵素)である(図3)。プロテアーゼは微生物や腫瘍細胞の組織侵襲性に関与しており、また細胞成長因子や生体の構成蛋白のプロセッシングにも関与している。研究の過程で発表した論文については東京医大雑誌の各年度の学術業績集や坪井良治主任教授退任記念誌<sup>1)</sup>に掲載してあるので、ここには掲載しない。分野ごとに簡単にそれらを紹介し、あわせて当該分野における革新的な新知見や治療法を紹介する。

## 3. 医真菌

医真菌関連の研究では医真菌の増殖とプロテアーゼの関係を研究した。まず、組織侵襲性や栄養摂取に必要なプロテアーゼを各種病原性真菌から分離精

健常人	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
癬風	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
マラセチア毛包炎	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
脂漏性皮膚炎	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
アトピー性皮膚炎	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>

図4 マラセチアと皮膚疾患

製して報告した。これらの酵素の病態における役割や阻害剤を用いた治療の可能性についても検討した。続いて分子生物学的手法を用いた菌の同定や viability 判定を行った。さらに、分子生物学的手法の改良を行い、爪真菌症の菌種同定について特許を申請した<sup>2)</sup>。2001年には培養しないで皮膚表面のDNAを直接採取する方法を用いてアトピー性皮膚炎患者皮膚のマラセチア菌叢を初めて報告した<sup>3)</sup>。続いて各種皮膚疾患におけるマラセチア菌種の役割について報告した<sup>4)</sup> (図4)。

真菌感染症の治療分野では全身投与や外用の抗菌薬が数多く開発され発売されたが、革新的といわれるものは少ない。しいていえば薬剤の浸透性が難しいとされてきた爪白癬に対して抗真菌外用液が発売になったことであろうか。医真菌学における革新的変化としては、分子生物学的手法により比較的容易に菌の同定が可能になったことである。しかも菌DNA量がそれほど多くなくても可能で、真菌培養せずに菌の同定が可能になったことは画期的であり、この分野において我々のグループが先陣を切る形で爪真菌症の菌同定<sup>2)</sup>や皮膚疾患におけるマラセチアの菌叢解析<sup>3)4)</sup>を公表できたことは非常に嬉し

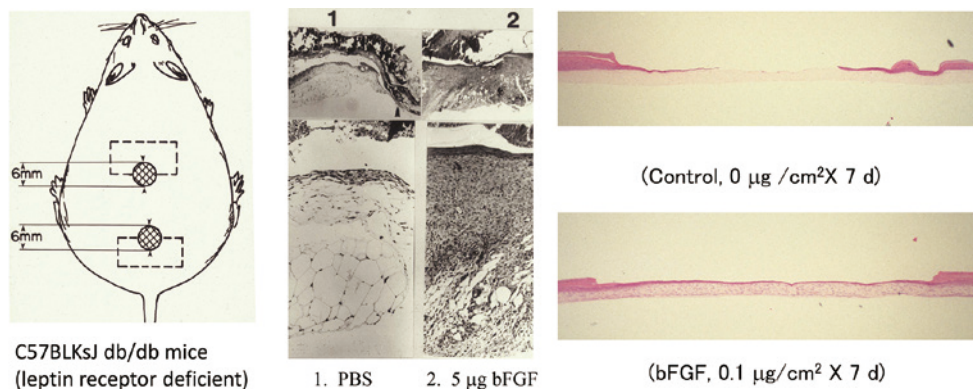
い。

#### 4. 創傷治癒

皮膚潰瘍の治療としてはドレッシング材(創面被覆材)や陰圧閉鎖療法が良く使用されるようになった。しかし、ドレッシング材の使用は単価が高いこともあり、日本での使用頻度は十分ではない。欧米の国々と異なり、日本で特徴的なのは皮膚潰瘍治療薬という外用薬のジャンルがあることである。その一つに basic fibroblast growth factor (bFGF) が挙げられる。私は留学中に創傷治癒の研究を始め、創傷治癒が遅延した糖尿病モデルマウスを使って遺伝子組み換え型 bFGF が治癒促進作用を有することを初めて報告した<sup>5)</sup> (図5)。これを基礎研究として、日本において新しいタイプの皮膚潰瘍治療薬(トラフェルミン)の臨床試験が行われ、世界で初めて臨床現場で使用されるようになった。帰国後はゲル収縮モデルや動物モデルを用いて各種細胞成長因子や生理活性物質の創傷治癒促進作用を報告した。また、その過程で創傷治癒遅延モデルも作製して報告した。

#### 5. 脱毛・発毛

この分野で画期的な治療法が現れるとは思っていなかった。ミノキシジルは内服降圧薬の副作用から開発されたもので、その発見は偶然であった。いっぽう、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬(フィナステリド、デュタステリド)は男性ホルモンの活性化を抑制する酵素であるが、性機能には関係せず、前立腺と男性型脱毛症の脱毛部毛包のみに作用する点で特異的であり、副作用も少ない。この薬剤の開発は理論的に進



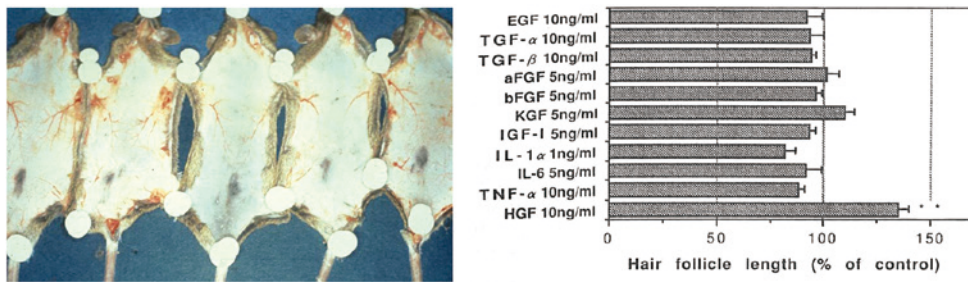
(Tsuboi R & Rifkin D: J Exp Med 172: 245-251, 1990)<sup>5)</sup> 新井圭太郎, 坪井良治: 皮膚の科学 5:35-39, 2006.

図5 Basic fibroblast growth factor (bFGF) 皮膚潰瘍治療薬

められており賞賛に値する。円形脱毛症は自己免疫疾患であるが、これに対して JAK (Janus kinase) 阻害薬を用いた臨床試験が現在進行中である。ステロイド以外でこの疾患に対して治療薬が出現するとは思わなかったが、特に重症型の円形脱毛症に対して有効な治療薬になる可能性がある。

この分野での私の最も大きな研究成果は、出向研究員であった神藤敏正博士(当時)が実験してくれたものである。図6に示す通り、hepatocyte growth factor (HGF) を器官培養系に添加しても、休止期

マウスに注射しても発毛促進作用を有することを発見した<sup>6)7)</sup>。この研究成果により、以後は臨床でも脱毛・発毛の専門家と目されるようになった。瘢痕性脱毛症の研究では、2018年に肥満細胞から放出される IL-17 の重要性について報告し、注目された<sup>8)</sup>。毛髪再生医療では、2016年から医師主導の研究として資生堂との共同臨床研究を行い、培養加工した毛乳頭前駆 (DSC) 細胞の脱毛部への細胞注射が男女の壮年性脱毛症に対して有用な治療手段となりうることを示した<sup>9)</sup>(図7)。

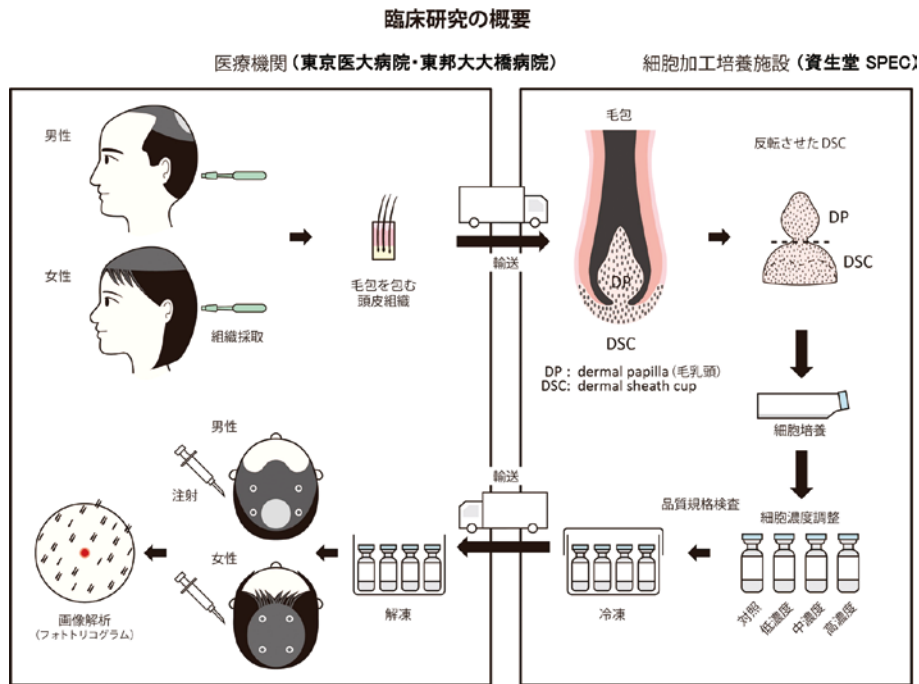


29日齢(第2成長期)のC3Hマウスの背部皮膚に HGF1  $\mu$ gを7日間真皮内注射、10日目に屠殺。注射部位に黒い成長期毛包が認められる。

マウス髭毛包の器官培養において、HGF 10 ng/ml は31°C、72時間の培養で最も強い毛包伸長作用を示した。

(Jindo T, et al: J Invest Dermatol1110:338-342, 1998)<sup>7)</sup> (Jindo T, et al: J Invest Dermatol1103:306-309, 1994)<sup>6)</sup>

図6 Hepatocyte growth factor (HGF) の発毛促進作用



(Tsuboi R, et al: J Am Acad Dermatol 2020 in press<sup>9)</sup>改変)

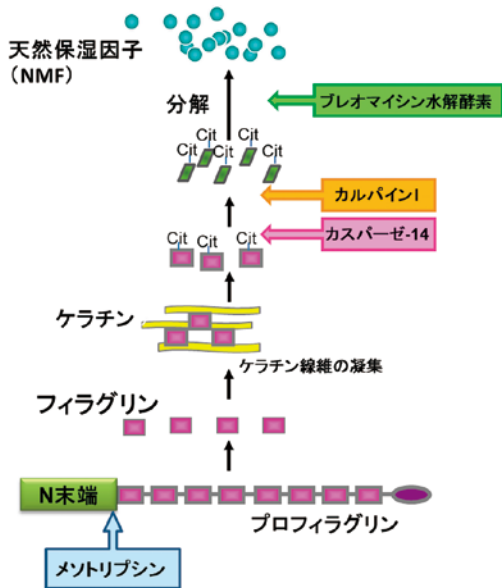
図7 Dermal sheath cup (DSC) 細胞を用いた毛髪再生医療

### 6. 腫瘍

腫瘍の組織侵襲性や転移能とプロテアーゼ活性が相関しているとの仮説のもとに、有棘細胞癌、基底細胞癌、脂漏性角化症の組織中のプロテアーゼ活性を測定し、悪性度との相関性を示して学位論文とした<sup>10)</sup>。留学先でもメラノーマの研究を続けて、羊膜を用いた腫瘍の組織侵襲モデルを作製した。メラノーマの腫瘍細胞学では、出向研究員であった中尾裕史博士（当時）や客員教授の日比野利彦博士（当時）と研究を行って成果を発表した。

### 7. アレルギーと皮膚バリア

当初はNC/Nga マウスをアトピー性皮膚炎の動物モデルと考えて、抗ヒスタミン薬投与の効果などを報告した。また、肥満細胞の活性化についても研究し、西山千春博士（当時）と伊藤友章博士は転写因子 PU.1 を中心に肥満細胞機能の可塑性について研究し報告した。いっぽう日比野利彦博士（当時）とは、当時大学院生であった山本真実博士の研究テーマとして共同研究がスタートした。一連の研究により表皮角化細胞の最終分化と皮膚バリア機能に及ぼす皮膚プロテアーゼカスケードの役割を明らかにし、アトピー性皮膚炎患者における関連蛋白の測定値と病態との関連性について報告した（図8）。



(Kamata Y, et al: *J Biol Chem* 284 :12829-36, 2009 改変)

図8 皮膚のバリア機能

ここ20年間のアトピー性皮膚炎の研究は、アレルギー的側面よりも皮膚バリア機能の障害あるいは低下にスポットが当たっていたように思う。私自身は皮膚バリア機能の研究に取り組んでいたこともあり、皮膚バリア機能の障害を強調したい。先進国での行き過ぎた清潔感により肌の洗浄が過剰となり、乾燥が進む。アトピー性皮膚炎は皮膚科医が作り出した医原性の病気と考えている。衛生仮説を信じる者であるので、Th2タイプの炎症が過剰にならないためにも適切な生活指導が望まれる。さらに最近になって、Th2タイプの炎症を抑えるIL-4/IL-13R抗体が画期的な治療効果を示していることは賞賛に値する。この分野でさらに画期的な治療法が出現することを期待したい。

### 8. おわりに

定年退職まで40年間の医師生活だったが、定年までに防衛医科大学校、順天堂大学、東京医科大学と3つの医育機関を渡り歩いた。防衛医科大学校は学生時代を含めて8年間、特に皮膚科の臨床を修得し、順天堂大学では18年間、特に研究面で自分の研究実績を残すことができた。東京医科大学では18年間にわたり主任教授を務めたが、特に教育に力を入れ、研究は自分の研究テーマを押し付けることなく、医局員のそれぞれの研究をサポートすることにした。管理・運営面では病院長や常務理事として大学や病院の運営に関与することができた。東京医科大学には一人で赴任したが、その後医局員の数も増え、医局員の協力により教室の活動度を上げることができた。改めて歴代の医局員の方々に感謝したい。また最後に、研究者として共に働いたが、途上で病歿された4人の戦友の名前を挙げ、ここに心よりご冥福をお祈り申し上げたい。故三橋善比古教授、故日比野利彦兼任教授、故三浦優子医師、故西村久美子医師。ありがとうございました。

### 文 献

- 1) 坪井良治主任教授退任記念誌。東京医科大学皮膚科学分野、70-101, 2020 (ISBN : 978-4-99112-09-0-9)
- 2) Ebihara M, Makimura K, Sato K, Abe S, Tsuboi R : Molecular detection of dermatophytes and nondermatophytes in onychomycosis by nested polymerase chain reaction based on 28S ribosomal RNA gene sequences. *Br J Dermatol* 161 : 1038-1044, 2009

- 3) Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, et al : Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* **39** : 3486-3490, 2001
- 4) Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R : Molecular analysis of *Malassezia* microflora in seborrheic dermatitis patients : comparison with other diseases and healthy subjects. *J Invest Dermatol* **128** : 345-351, 2008
- 5) Tsuboi R, Rifkin DB : Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healing impaired db/db mice. *J Exp Med* **172** : 245-251, 1990
- 6) Jindo T, Tsuboi R, Imai R, et al : Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates hair growth of mouse vibrissae in organ culture. *J Invest Dermatol* **103** : 306-309, 1994
- 7) Jindo T, Tsuboi R, Takamori K, et al : Local injection of hepatocyte growth factor/ scatter factor (HGF/SF) alters cyclic growth of murine hair follicles. *J Invest Dermatol* **110** : 338-342, 1998
- 8) Hobo A, Harada K, Maeda T, Uchiyama M, Irisawa R, Yamazaki M, Tsuboi R : IL-17-positive mast cell infiltration in the lesional skin of lichen planopilaris : possible role of mast cells in inducing inflammation and dermal fibrosis in cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*, 2018 Oct 31. doi : 10.1111/exd.13816
- 9) Tsuboi R, Niiyama S, Irisawa R, Harada K, Nakazawa Y, Kishimoto J : Autologous cell-based therapy for male and female pattern hair loss using dermal sheath cup cells : a randomized placebo-controlled double-blinded dose finding clinical study. *J Am Acad Dermatol* 2020 in press. doi : 10.1016/j.jaad.2020.02.033
- 10) Tsuboi R, Yamaguchi T, Kurita Y, et al : Comparison of proteinase activities in squamous cell carcinoma, basal cell epithelioma, and seborrheic keratosis. *J Invest Dermatol* **90** : 869-872, 1988