

26T-am03S

抗悪性腫瘍薬ゲフィチニブによるざ瘡様皮疹の発症機構

○村川 智美¹, 秋元 賀子¹, 大沼 友和², 平塚 明², 竹中 祐子³, 川島 眞³, 林 伸和⁴, 佐藤 隆¹ (¹東京薬大薬・生化学, ²東京薬大薬・薬物代謝安全性学, ³東京女子医大・皮膚科, ⁴虎の門病院・皮膚科)

【目的】EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害を機序とする抗悪性腫瘍薬のゲフィチニブは、副作用としてざ瘡様皮疹などの皮膚障害を発症させることが報告されている。ざ瘡は皮脂腺における皮脂産生亢進を伴う皮膚疾患であるが、ゲフィチニブ誘発性皮疹と皮脂産生調節との関連性については十分に理解されていない。本研究では、ゲフィチニブの毛包脂腺系への移行の有無および培養脂腺細胞における脂質代謝調節に対するゲフィチニブの作用を検討した。【方法】ゲフィチニブ服用癌患者より採取した毛嚢内容物とゲフィチニブ投与ハムスターの背部皮膚組織における薬物の存在を LC/MS により解析した。また、ゲフィチニブを処理した培養ヒトおよびハムスター脂腺細胞において、皮脂産生は oil red O 染色と皮脂の主成分である triacylglycerols (TG) の測定、脂質代謝関連酵素の発現調節は real-time PCR により解析した。【結果】ゲフィチニブは未代謝物として採取した、毛嚢内容物およびハムスター背部皮膚組織において検出された。また、培養脂腺細胞においてゲフィチニブは臨床上の血中相当濃度にて皮脂産生を増強した。さらに、培養脂腺細胞において皮脂生合成に関わる脂質代謝関連酵素の stearoyl CoA desaturase 1, 5 α -reductase 3 および fatty acid desaturase 2 の遺伝子発現がゲフィチニブにより促進することが判明した。【考察】毛包内へ移行したゲフィチニブによる皮脂腺の脂質代謝関連酵素の発現増加に起因した皮脂の過剰産生が、ざ瘡様皮疹の発症に繋がるものと示唆される。