

27M-am02S

RAF および MEK 阻害剤によるざ瘡様皮疹の発症機構解明

○根橋 智宏¹, 高田 匠¹, 村川 智美¹, 秋元 賀子¹, 水野 晃治¹, 佐藤 隆¹ (¹東京薬大薬・生化学)

【目的】ガン細胞において RAS-RAF-MEK-ERK シグナル経路は高頻度に活性化されており、RAF および MEK シグナル阻害剤は抗腫瘍薬として有望視されている。しかしながら、これら分子標的薬は副作用としてざ瘡様皮疹を誘発することが報告されている。ざ瘡様皮疹の発症には皮脂腺における皮脂産生促進が関与するが、皮脂産生に対する RAF および MEK 阻害剤の作用は不明である。本研究では、ヒト皮脂腺代替モデルのハムスター脂腺細胞において皮脂産生に対する RAF および MEK 阻害剤の作用を検討した。【方法】培養ハムスター脂腺細胞を MEK 阻害剤 (trametinib) または RAF 阻害剤 (dabrafenib および vemurafenib) にて処理した。細胞内脂肪滴形成を oil red O 染色により、皮脂産生を皮脂の主成分であるトリアシルグリセロール (TG) 量を指標に解析した。【結果】 Trametinib を処理したハムスター脂腺細胞において、微細な脂肪滴形成促進とともに、濃度依存的な細胞内 TG 量の増加が観察された。また、dabrafenib および vemurafenib も同様な TG 産生促進作用を示し、かつ trametinib に比べて顕著な細胞内脂肪滴が検出された。一方、脂腺細胞分化促進因子である insulin 共存下、dabrafenib および vemurafenib は TG 産生と脂肪滴形成を増強する傾向を示したが、trametinib は逆に両者を抑制することが判明した。【考察】 Trametinib、dabrafenib および vemurafenib によるざ瘡様皮疹の発症機構として、これら薬剤による皮脂腺での皮脂産生・蓄積促進が関与するものと示唆される。また、trametinib による TG 産生と脂肪滴形成調節は未分化および分化脂腺細胞において逆の作用を示したことから、皮脂腺の分化度に応じて皮脂産生・蓄積制御に対する MEK の役割は異なるものと推察される。