



大阪科学・大学記者クラブ 御中  
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2020年1月19日  
大阪市立大学

副作用リスクの少ない治療薬候補

グランザイム B 阻害薬が  
難病の類天疱瘡※治療に有効であることを発見

※全身にかゆみを伴う水膨れができる疾患

<本研究のポイント>

- ◇グランザイム B が類天疱瘡の病気をより重篤にしていることを明らかに。
- ◇グランザイム B の働きを阻害する外用薬が水膨れを治療することを確認。
- ◇現在のステロイド治療に代わる、副作用が少ない治療薬として期待される。

<概要>

大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学の廣保翔臨床研究医（鶴田大輔教授）らの研究グループは、ブリティッシュコロンビア大学病理学教室の David Granville 教授らの研究グループと共同して、グランザイム B が類天疱瘡疾患の治療標的となることを明らかにしました。

難病に指定されている類天疱瘡は全身にかゆみを伴う水膨れができる疾患で、高齢者に多く発症し、無治療では最悪の場合死に至ることがあります。現在の一般的な治療ではステロイドをはじめとした免疫抑制剤を使用しますが、細菌やウイルスに感染しやすくなるなど、場合によっては命に関わる副作用を伴います。また、高齢化社会において患者がより増えていくことが予想され、高齢者ほど免疫抑制剤の副作用リスクが高いため、副作用のほとんどない治療薬の開発が急務となっています。

そこで本研究では、類天疱瘡の水膨れの近くに沢山存在することが知られており、その役割が研究されてこなかったグランザイム B に着目しました。3種類の独立した動物モデルを用いた実験により、グランザイム B が類天疱瘡の症状をより重篤にしていることを発見しました。また、グランザイム B の働きを阻害する外用薬が、類天疱瘡の動物モデルの水膨れを治療することがわかりました。さらに、ヒト患者の水膨れの周囲や水膨れの内容液ではグランザイム B が増加していることが本研究でわかりました。

今回グランザイム B 阻害薬 (VTI-1002) の外用が類天疱瘡動物モデルの水膨れを治療することが明らかとなり、それをヒト患者にも用いることができる可能性が期待できます。

本研究成果は、日本時間で1月12日(火)に Nature Communications (IF = 12.121) のオンライン版に掲載されました。

研究者からのコメント

類天疱瘡の病因にタンパク分解酵素のひとつであるグランザイム B が関与していることを発見しました。この研究により、類天疱瘡が科学的にどのような疾患であるのかを明らかにしました。

本研究が、副作用を伴う現在の治療に代わる、安全で有効性の高い新規治療法の臨床応用につながることを期待します。

水ぶくれ

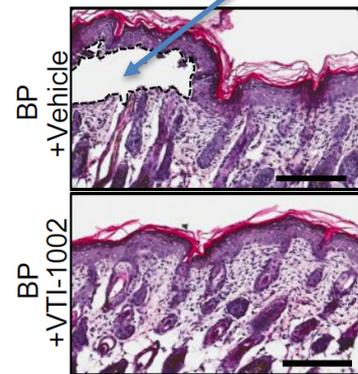


図) 水疱性類天疱瘡のモデルマウスにグランザイム B 阻害薬 (VTI-1002) を外用したマウスでは水ぶくれが認められなかった。



廣保 翔臨床研究医

## ■掲載誌情報

【雑誌名】 Nature Communications (IF = 12.121)

【論文名】 Granzyme B Inhibition Reduces Disease Severity in Autoimmune Blistering Diseases

【著者】 廣保翔\*, Matthew R. Zeglinski, Hongyan Zhao, Megan A. Pawluk, Christopher T. Turner, Anika Kasprick, 立石千晴\*, 西江涉, Angela Burleigh, Peter A. Lennox, Nancy Van Laeken, Nick J. Carr, Frank Petersen, Richard I. Crawford, 清水宏, 鶴田大輔\*, Ralf J. Ludwig, and David J. Granville

※大阪市立大学

【掲載 URL】 <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20604-3>

【DOI】 10.1038/s41467-020-20604-3

## <研究の背景>

類天疱瘡は全身にかゆみを伴う水膨れができる疾患です。この疾患は高齢者に多く発症し、現在患者数が増えています。無治療では全身に水膨れが生じ、最悪の場合死に至ることがあります。この病気の原因は、体内に侵入してくるウイルスや細菌といった外敵を排除する機構である免疫系が、自分の最外層の皮膚（表皮）と深い部分の皮膚（真皮）の間をつなぐ錨の役割をしている構造物を、誤って攻撃してしまうことであることがわかっています。そのため、現在の一般的な治療では、ステロイドを始めとした免疫抑制剤を使って、自分の免疫を一概に抑制します。しかし、こうした治療法には、細菌やウイルスに感染しやすくなるなど、場合によっては命に関わる副作用が伴います。そこで、本研究グループは免疫抑制に代わる新たな治療法の開発につながるために、類天疱瘡の詳細なメカニズムを調べました。

## <研究の内容>

類天疱瘡では、自分の免疫が皮膚の構造物を攻撃する際に、何種類かのプロテアーゼというタンパク質を分解する酵素が重要な働きをしていることが、これまでにわかっていました。しかし、そうしたプロテアーゼを標的にした治療法は、有効性が低かったり副作用が重篤であったりするために、これまでに類天疱瘡の治療に使用することはできていません。そこで、本研究グループはこれまでに類天疱瘡の水膨れの近くに沢山存在することが知られていましたが、その役割が研究されてこなかった、グランザイム B というプロテアーゼに着目しました。このプロテアーゼは正常皮膚ではほとんど存在しないために、これを阻害する治療ではほぼ副作用は起きないと予想できました。

3種類の独立した動物モデルを用いて、グランザイム B が類天疱瘡の病気をより重篤にしていることを発見しました。その仕組みとしては、一つはグランザイム B が直接的に表皮と真皮の間をつなぐ構造物を切断していることがわかりました。さらに、グランザイム B は免疫の細胞を皮膚に呼び寄せる役割をしており、その増加した免疫細胞がさらにタンパク分解酵素を放出し、表皮と真皮の間をつなぐ構造物を分解することがわかりました。重要なことに、グランザイム B の働きを阻害する外用薬（VTI-1002）が、類天疱瘡の動物モデルの水膨れを治療することがわかりました。最後に、ヒト患者の水膨れの周囲や水膨れの内容液ではグランザイム B が増加していることがわかりました。

以上より、本研究グループはグランザイム B 阻害薬（VTI-1002）の外用が類天疱瘡動物モデルを治療することを明らかにし、さらにそれがヒト患者にも用いることができる可能性を示しました。

## <今後の展開>

今後、このグランザイム B 阻害外用薬を用いた臨床試験をすすめる可能性があります

### <資金情報>

本研究は、Canadian Institutes for Health Research, Michael Smith Foundation for Health Researchの対象研究です。David GranvilleはグランザイムB阻害薬を開発したviDA therapeutics, Inc.の共同出資者、チーフサイエンスオフィサー、コンサルタントです。

#### 【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学

担当：廣保 翔

TEL：06-6645-3826

E-mail：[hiroyasu-s@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:hiroyasu-s@med.osaka-cu.ac.jp)

#### 【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課

担当：上嶋 健太

TEL：06-6605-3411

E-mail：[t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp](mailto:t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp)