

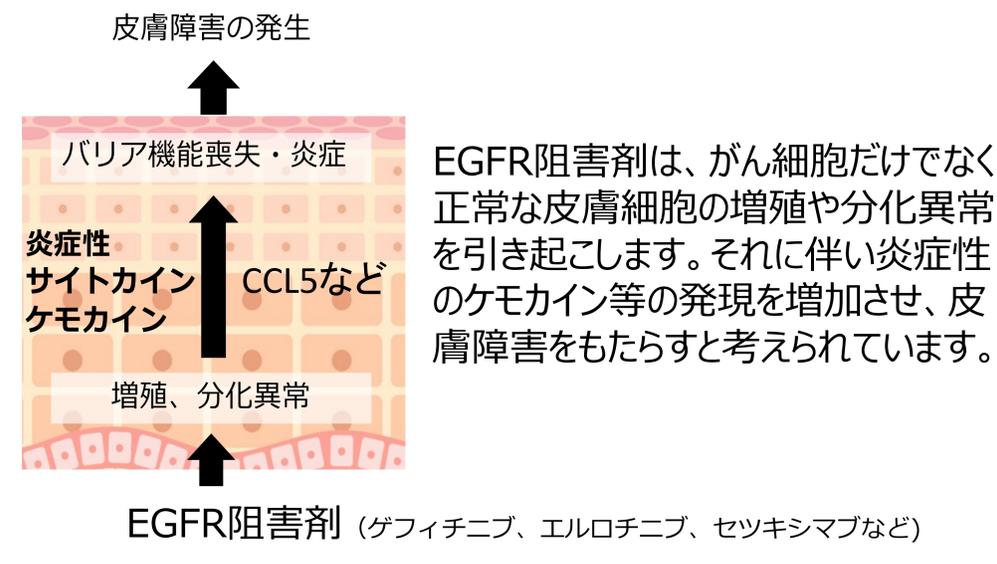


# EGFR阻害剤による皮膚障害の予防を可能にする 光に安定なビタミンK誘導体

## 研究概要

本発明は、抗がん剤として使用される上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 阻害剤の副作用である皮膚障害を予防する技術です。皮膚障害では炎症性ケモカインである CC motif chemokine ligand 5 (CCL5) 発現が増加することが知られており、過剰の発現は皮膚障害の悪化を助長します。我々は、EGFR阻害剤がビタミンK<sub>2</sub>(MK-4)の生合成酵素UbiA Prenyltransferase Domain Containing 1(UBIAD1) に影響することを見出し、さらに**活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体**を皮膚適用することで、光分解・光毒性の影響を受けずにCCL5の発現を抑制できることを発見しました。本発明は、EGFR阻害剤により惹起されるCCL5発現の根底にあるメカニズムに着目しており、新規の皮膚障害予防薬として期待できます。

### 1. 皮膚障害へのケモカインの関与



### 2. 皮膚障害の従来の管理と課題

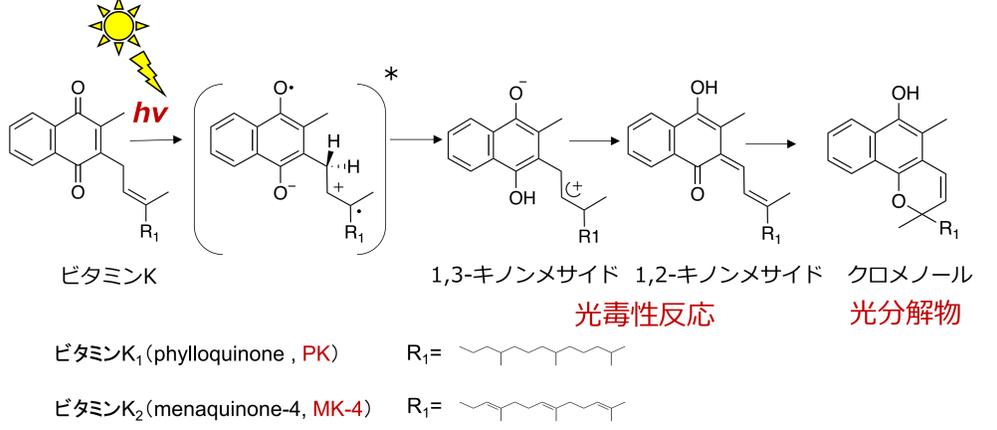
**管理**  
外用ステロイド剤、抗菌薬の内服、保湿が中心

**課題**  
ステロイドの長期使用による2次的な副作用への懸念  
重度の皮膚障害による抗がん剤治療の中止、休薬、減量が生じている

**新規治療効果を有する薬物による治療・予防の必要性が高い**

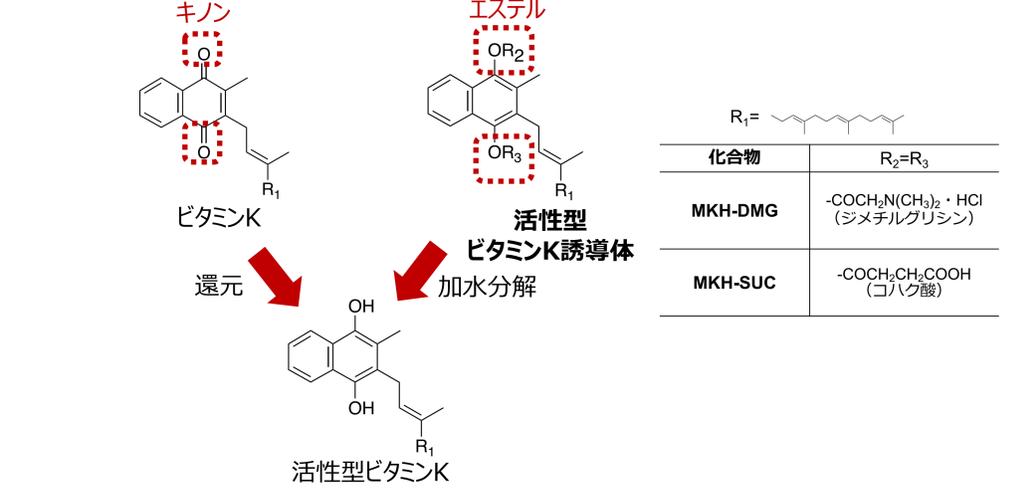
近年、ビタミンK<sub>1</sub>クリームが皮膚障害の重症化を抑制することが報告されました。Maria R Gaiser, Cancer Med, 2019 Aug;8(9):4169-4175  
一方で、無効であったという報告もあり、有効性については現在も議論されています。

### 3. ビタミンKの光分解と光毒性



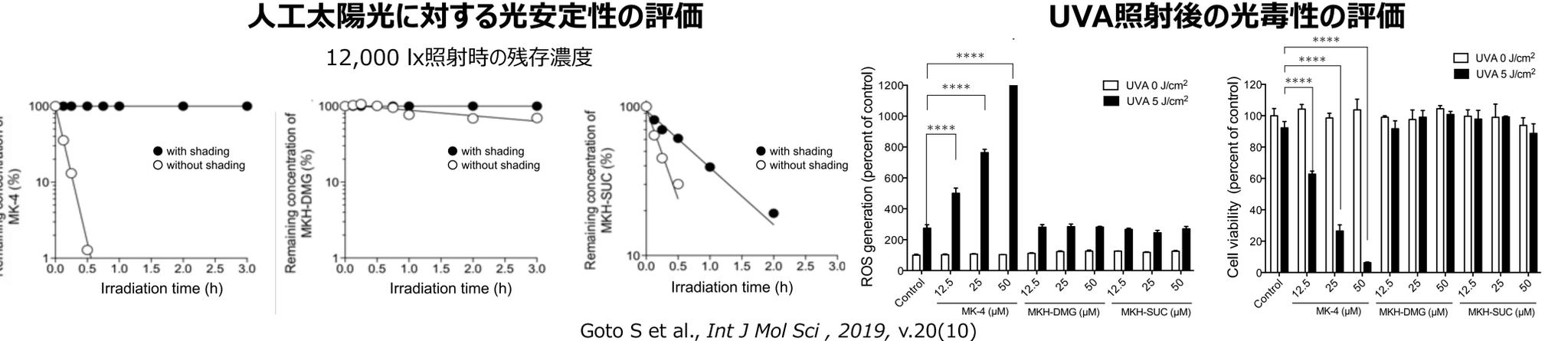
ビタミンKは光に非常に不安定であるため、皮膚適用によって容易に光分解し、さらに光分解に伴うラジカル生成により光毒性を引き起こすことが懸念されています。そのため、ビタミンKをそのまま皮膚適用することは、効果を十分に発揮できない可能性があります。

### 4. 活性型ビタミンK誘導体の開発



ビタミンKは還元することで活性型へと変換されますが、エステル型誘導体は加水分解により変換されるよう設計されています。

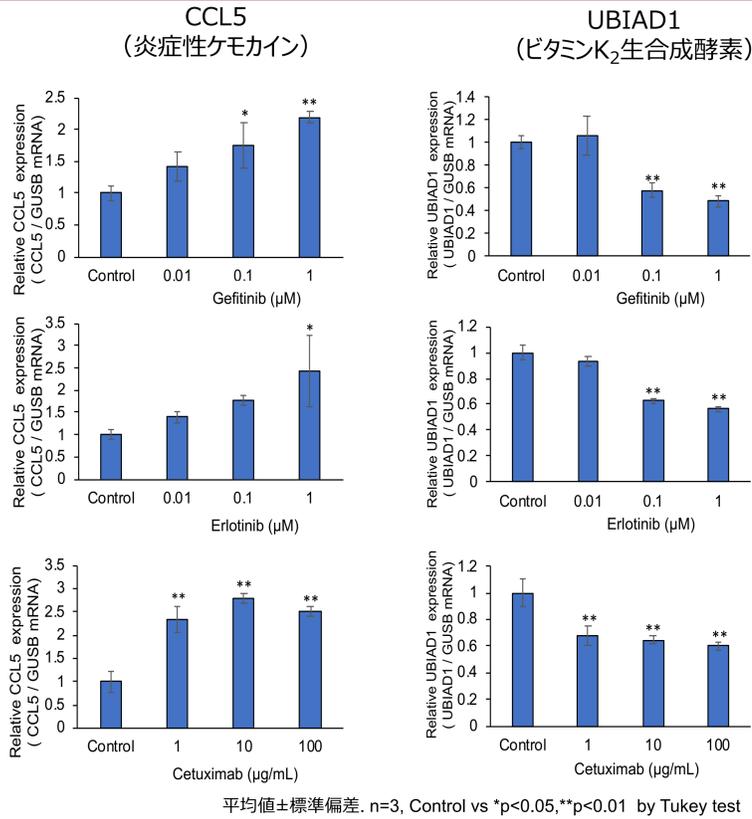
### 5. 活性型ビタミンK誘導体の光安定性と光毒性



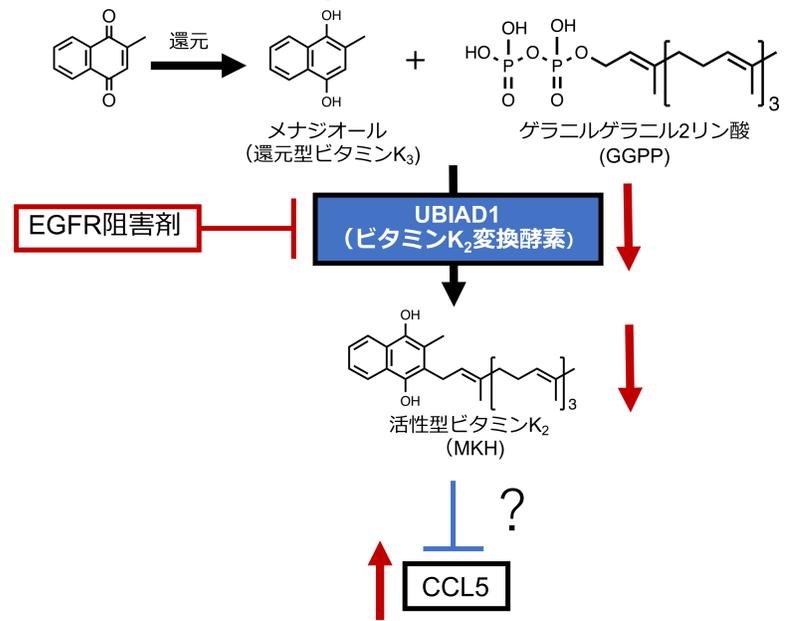
誘導体はMK-4よりも光分解が緩やかで、光による活性酸素種 (ROS) の生成および細胞死を引き起こさないため皮膚適用時においても効果的かつ安全に使用できることが期待できます。

# EGFR阻害剤のUBIAD1発現への影響と活性型ビタミンK誘導体の効果

## 6. EGFR阻害剤のCCL5およびUBIAD1への影響



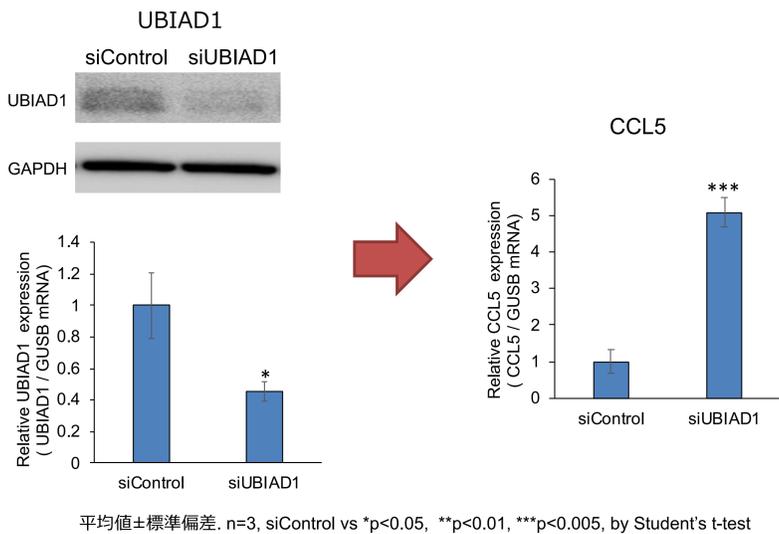
UBIAD1は生体内でビタミンK<sub>3</sub>を活性型ビタミンK<sub>2</sub>に変化する酵素です。



EGFR阻害剤が皮膚細胞 (HaCaT細胞) のCCL5発現の増加と同時にビタミンK<sub>2</sub>変換酵素UBIAD1の発現を減少させることを発見しました。  
→UBIAD1の発現がCCL5発現に影響する?

## 7. UBIAD1とCCL5の関連性

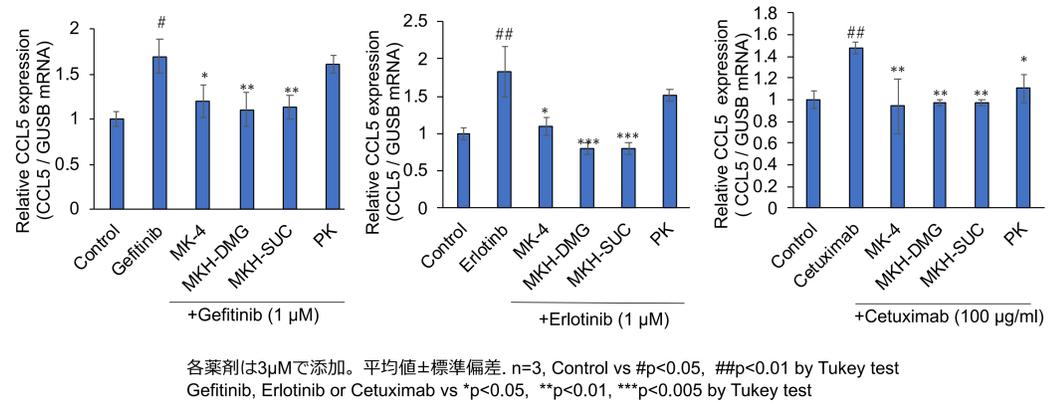
### UBIAD1のノックダウン



UBIAD1のノックダウンは、皮膚細胞のCCL5を増加させました。  
→CCL5発現抑制には、活性型ビタミンKが必要

## 8. 活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体のCCL5への効果

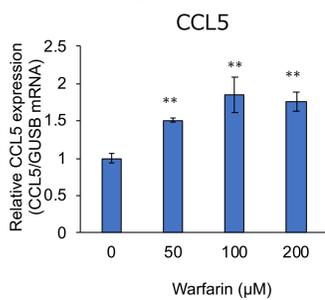
### ビタミンK<sub>2</sub> (MK-4)および活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体による活性型ビタミンK<sub>2</sub>の皮膚細胞への供給



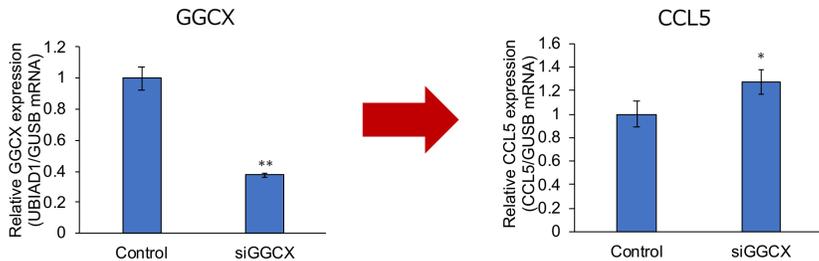
活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体は、ビタミンK<sub>2</sub> (MK-4) と同等以上に皮膚細胞のCCL5発現を抑制することが明らかとなりました。※PKはビタミンK<sub>1</sub>

## 9. UBIAD1とCCL5の関連性

### ワルファリンによるビタミンKサイクルの停止

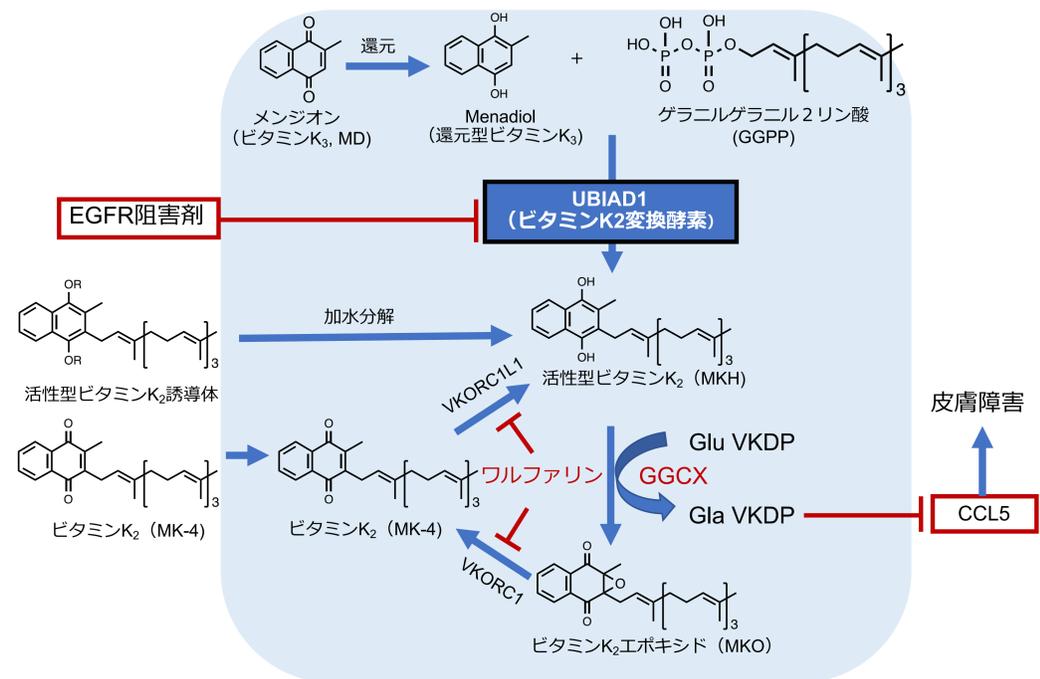


### siGGCXによるビタミンK依存性タンパク質のカルボキシル化の停止



ビタミンKサイクルやビタミンK依存性タンパク質が機能することでCCL5発現が調節されることが明らかとなりました。

## 10. 本研究により得られたCCL5発現抑制メカニズム



活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体はCCL5発現増加が関連した皮膚障害に対して有効であることが期待できます。

## 今後の展望

- ◇ *in vitro* 実験により、実際の皮膚障害モデル動物に対しても活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体が有効性を示すか検証する。
- ◇ CCL5発現が原因となる他の疾患に対しても活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体が有効であるか検証する。