

乾癬の最新治療

② 低分子化合物

日本大学医学部皮膚科学分野 藤田 英樹

KEY WORDS

- 乾癬
- PDE4阻害薬
- JAK阻害薬
- アプレミラスト
- ウパダシチニブ

Small-molecule inhibitors for psoriasis.

Hideki Fujita (准教授)

はじめに

特定の分子をターゲットとして、その機能を阻害する薬剤を分子標的薬という。分子標的薬は、モノクローナル抗体に代表される高分子の生物学的製剤と、低分子化合物に大別される¹⁾²⁾。生物学的製剤は主に抗体医薬品であり、分子量が大きいため細胞内に入ることができず、細胞外あるいは細胞膜上の標的分子に作用する。また、生物学的製剤は静脈注射あるいは皮下注射での投与となり、経口投与はできない¹⁾²⁾。一方、低分子化合物は細胞内に入り、シグナル伝達分子などの細胞内標的分子に作用できる。さらに、低分子化合物は経口薬(場合によっては外用薬)として投与可能である¹⁾²⁾。乾癬の領域では新規経口低分子化合物として、2017年にphosphodiesterase 4(PDE4)阻害薬であるアプレミラストが、2021年にJanus kinase(JAK)阻害薬であるウパダシチニブが認可されている。本

稿では、アプレミラストとウパダシチニブについて解説する。

I. PDE4阻害薬 (アプレミラスト)

PDE4は、炎症反応の制御に関与する細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPを不活性型のAMPに加水分解する酵素であり、細胞内cAMP量を減少させることで炎症性サイトカインの産生を促進させ、抗炎症性サイトカインの産生を抑制する³⁾。乾癬患者の免疫細胞や病変部皮膚では、PDE4の発現上昇とcAMP濃度の低下がみられることが知られている⁴⁾⁵⁾。アプレミラストはPDE4を選択的に阻害する経口投与の低分子化合物であり、免疫細胞および表皮角化細胞、線維芽細胞などからの炎症性サイトカインの産生を抑制し、抗炎症性サイトカインの代表であるIL-10の産生を増加させて免疫調節作用を発揮する⁴⁾⁵⁾。アプレミラ