

## レチノイン酸受容体

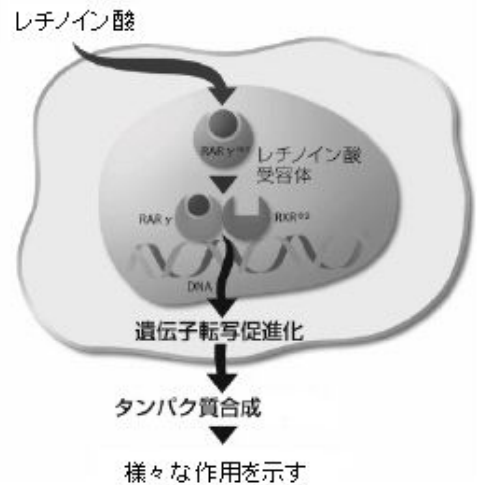
今回ご紹介する内容も前々回に照会した用語解説シリーズからの話題になります。レチノイン酸とはビタミンAの別名ですが、体内にはその受容体が存在しており、ビタミンAはその受容体と結合して作用を発揮するというお話です。該当薬としては尋常性ざ瘡の塗り薬で商品名ディフィリン・ゲル（一般名はアダバレン）になります。

### 1) レチノイン酸の作用

レチノイン酸の良く知られた作用は網膜細胞の保護で、欠乏すると夜盲症となります。その他の作用として、皮膚の角化を抑えて肌荒れを防ぐ、粘膜形成に関与してウイルスが体内へ侵入することを防ぐことで風邪を予防する、上皮細胞の免疫力を高めることで癌を予防する、活性酸素を除去するなどが報告されています。

### 2) レチノイン酸受容体とは

レチノイン酸受容体とは文字通り、レチノイン酸と結合する受容体ですが、細胞の核内に存在しています。レチノイン酸は、まず細胞内に取り込まれ、更に細胞核内に入り、核内に存在するレチノイン酸受容体と結合し、その複合体となったものが、さらにレチノイン酸に対応する遺伝子（DNA）上に結合します。その結合を合図に転写(mRNAが合成)が開始され、さらに特定の蛋白質が合成され、その蛋白質が上記のような作用をもたらします。組織によっては結合するDNA部位が異なり、合成される蛋白質も違ってきますので異なる作用が出てくると考えられます。



### 3) レチノイン酸受容体の多様性

レチノイン酸受容体(Retinoic Acid Receptor)は略してRARと呼びますが、少なくとも3種類(RAR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ )が知られており、それぞれ特徴的な組織分布を示します。

RAR $\alpha$ ：各組織に普遍的に存在する。

RAR $\beta$ ：成人表皮には通常発現しない。

RAR $\gamma$ ：主に表皮、その他の臓器・組織の上皮中に発現する。

### 4) 尋常性ざ瘡とは

今回対象とする薬剤の適応症の尋常性ざ瘡とは、いわゆるニキビの病名です。ニキビは毛包（毛穴）が詰まってできる小さな発疹です。形成について簡単に説明しますと、皮脂の分泌が活発になるとともに、毛包周辺の角層（皮膚の一番表面の部分）が厚くなり、そこで毛包が詰まると、ニキビができます。顔のほか、胸の上部、肩、背中にもよくできます。

## 回覧

毛包に皮脂が詰まっている状態は 面皰(めんぽう)と言われ、詰まった毛包にアクネ桿菌が増殖して炎症を起こすと赤い丘疹、さらに膿をもった膿疱、さらに化膿がひどくなるとのう腫という順に悪化します。これを放置すると色素沈着・ 瘢痕が残ることになります。

### 5) レチノイン酸受容体とニキビとの関係

毛包周辺の角層が厚くなるのは、表皮の角化細胞の分化が促進されるため、角化細胞の分化を抑制するとニキビの原因となる毛包の閉塞がなくなり、症状の改善につながります。つまり、表皮の角化細胞の核内レチノイン酸受容体への結合性の高い物質を投与すると、角化細胞の分化抑制につながるためニキビの発生の抑制が可能になります。

### 6) ディフェリンゲル® (アダバレン) の作用

ディフェリンゲルは、構造は天然のレチノイン酸とは異なりますが、主に表皮に発現されているとされる細胞核内のレチノイン酸受容体 $\gamma$  (RAR $\gamma$ ) に結合し、特定の遺伝子 (DNA) 部分の転写が開始され、さらに特定の蛋白質が合成されて、その作用により表皮角化細胞の分化を抑制します。

●ちなみに、in vitro 実験においては、ディフェリンゲルは RAR $\gamma$  以上に RAR $\beta$  へ結合親和性が高い。

適応 : 尋常性ざ瘡 (顔面のみで使用に限定されている。他部位での有効性、安全性は未確立)

使用法 : 1日1回洗顔後に塗布 (就寝前)。3ヶ月以内に改善なき場合は使用を中止。

妊婦への使用 : 禁 (動物実験における外用での奇形発生はないが過剰肋骨発生頻度増加の報告あり)

その他 : 12歳未満の小児への安全性は確立されていない。36歳以上への使用経験はない。

### 7) その他のビタミンA関連医薬品

医薬品を見渡してみますと、いくつかのビタミンA関連製品が見つかります。ここではアダバレン以外の成分についても適応の違いを明確にしながら紹介したいと思います。

#### ①トレチノイン

構造上はレチノイン酸のオールトランス型の異性体で、活性代謝物でもある。3種類のレチノイン受容体への親和性は強い。

##### 1) トレチノイン・トコフェリル (オルセノン軟膏®) : 褥瘡皮膚潰瘍治療剤

ビタミンE(トコフェロール)との縮合体。マクロファージ、線維芽細胞及び血管内皮細胞に創傷部位で直接作用して、肉芽形成を促進する。

##### 2) トレチノイン (ベサイドCap®) : 急性前骨髄球性白血病 (APL) 治療剤

好中球系の細胞分化が途中で途絶している白血病で、本剤を投与することで細胞分化が促進し白血病細胞が減少するものと考えられている。

##### ② タミバロテン (アムノレイク錠®) : 再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病 (APL) 治療剤

レチノイン酸の類似体である。従来類似体よりも水溶性が高く、レチノイン酸より活性は高い。RAR $\alpha$ と $\beta$ に選択的に結合するが $\gamma$ への親和性は弱い。

##### ③ エトレチナート (チガソンCap®) : 角化症のうち重症な乾癬症などの治療剤

乾癬は角質細胞の異常増殖を呈するため、その分化を抑制して症状を改善する。

##### ④ ビタミンA(チョコラA錠®) : ビタミンA不足による夜盲症、結膜乾燥症、皮膚角化症などの治療剤

ビタミンA (レチノイン酸) もしくはその脂肪酸エステルで構成される。