

IL-24 Negatively Regulates Keratinocyte Differentiation Induced by Tapinarof, an Aryl Hydrocarbon Receptor Modulator: Implication in the Treatment of Atopic Dermatitis

ヴ, ハイ, イエン

<https://hdl.handle.net/2324/4475030>

出版情報：九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン：

権利関係：(c) 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license.

氏 名： VU HAI YEN (ヴ ハイ イェン)

論 文 名： IL-24 Negatively Regulates Keratinocyte Differentiation Induced by Tapinarof, an Aryl Hydrocarbon Receptor Modulator: Implication in the Treatment of Atopic Dermatitis

(IL-24 は芳香族炭化水素受容体モジュレーターであるタピナロフによって誘導される表皮細胞の分化を負に調整する：アトピー性皮膚炎の治療における意義)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

アトピー性皮膚炎 (Atopic dermatitis: AD) の発症には、フィラグリン (FLG: Filaggrin) やロリクリン (LOR: Loricrin) の発現低下を含む皮膚バリア機能障害が重要な役割を果たしている。リガンド活性化転写因子である芳香族炭化水素受容体 (Aryl Hydrocarbon Receptor: AHR) は、表皮細胞の分化を調節することから、AD の治療のターゲットとなる可能性がある。近年、AHR モジュレーターであるタピナロフが AD の発症を抑制することが臨床試験で明らかになった。その分子機構を解明するために、タピナロフを投与した正常ヒト表皮細胞 (Normal Human Epidermal Keratinocyte: NHEK) について解析を行った。

タピナロフは FLG と LOR の mRNA とタンパク質の発現を AHR に依存して増加させた (図 1 は FLG のみを示す)。

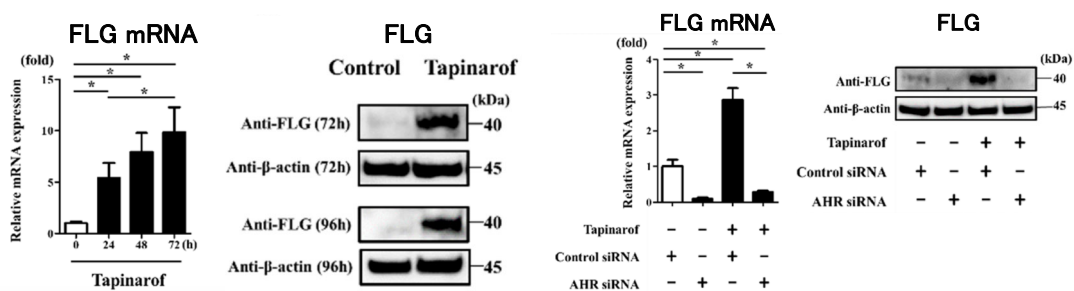


図 1：表皮細胞にタピナロフを加えるとフィラグリンの発現が遺伝子レベル・タンパク質レベルで増加した。表皮細胞の AHR をノックダウンして、タピナロフを加えるとフィラグリンの発現の誘導が遺伝子レベル・タンパク質レベルで低下した。

また、タピナロフは、JAK-STAT 経路を活性化するサイトカインである IL-24 の分泌を誘導し、これは AHR に部分的に依存していた (図 2)。

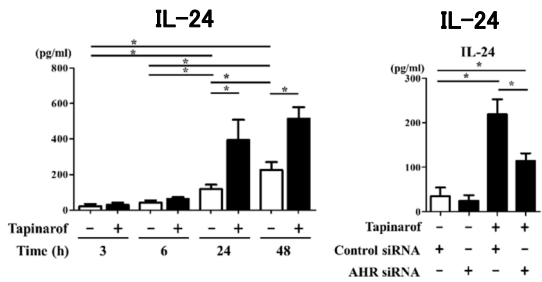


図 2：表皮細胞にタピナロフを加えると IL-24 の産生が誘導され、これは AHR に部分的に依存性であった。

siRNA トランスフェクションによる IL-24 または STAT3 発現のノックダウンは、タピナロフによって誘導される FLG および LOR の発現の増加を増強させ、この結果は AHR を活性化する際に IL-24/STAT3 経路を阻害すると皮膚バリア機能障害がより改善されることを示唆した(図 3 は FLG のみ示す)。

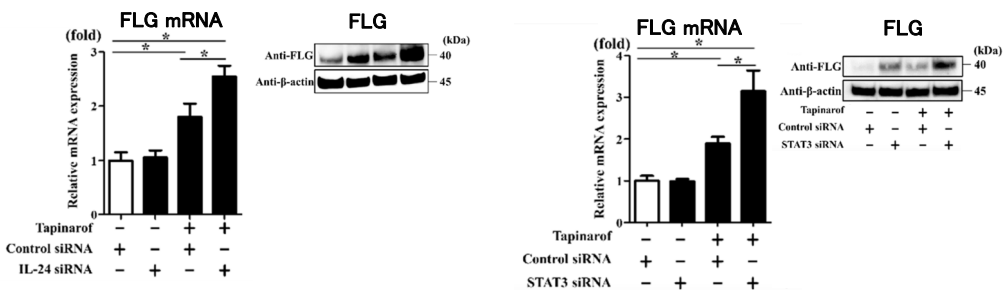


図 3：表皮細胞の IL-24 または STAT3 をノックダウンして、タピナロフを加えるとフィラグリンの発現の誘導が遺伝子レベル・タンパク質レベルで増強した。

次に、IL-24/STAT3 経路を阻害する薬剤である JAK 阻害薬を併用するとタピナロフによる FLG の発現の増加は増強された。一方で、デキサメサゾン (ステロイド) ではこの効果は得られなかった。さらに、タピナロフによる FLG の発現の増加は、AD の病態形成に重要な IL-4 存在下でも効果を発揮した (図 4 は FLG のみを示す)。

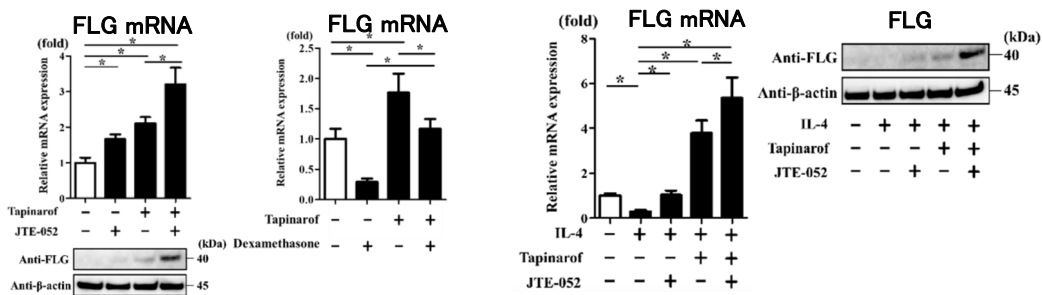


図 4：表皮細胞にタピナロフと JAK 阻害薬 (JTE-052) を加えるとフィラグリンの発現の誘導が遺伝子レベル・タンパク質レベルで、さらに増強した。タピナロフによる FLG の発現の増加は、AD の病態形成に重要な IL-4 存在下でもその効果を発揮した。

これらの知見は、AHR モジュレーターと JAK 阻害薬を用いた AD 治療の新たな戦略を提供するものである。