

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.

(別紙様式2)

氏名	VU HAI YEN			
論文名	IL-24 Negatively Regulates Keratinocyte Differentiation Induced by Tapinarof, an Aryl Hydrocarbon Receptor Modulator: Implication in the Treatment of Atopic Dermatitis			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中川 尚志
	副査	九州大学	教授	園田 康平
	副査	九州大学	教授	小川 佳宏

論文審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎（AD）の臨床症状の機序にフィラグリンやロリクリンの発現低下を含む皮膚バリア機能障害が関わっている。リガンド活性化転写因子である芳香族炭化水素受容体（AHR）は、ケラチノサイトの分化を調節し、フィラグリンやロリクリンの発現を制御している。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。本実験では、正常ヒト表皮ケラチノサイト（NHEK）の cell line を用い、タピナロフの影響、作用機序の解析を行った。タピナロフはフィラグリンとロリクリンの mRNA とタンパク質の発現を AHR 経路で増加させた。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 の分泌を誘導した。IL-24 はフィラグリンおよびロリクリンの発現を低下させた。これは、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フィラグリンおよびロリクリンの発現の増加させることで裏付けられた。IL-24/STAT3 経路の阻害は皮膚バリア機能障害を改善されることが示唆された。タピナロフ単独で IL-4 によって誘導されるフィラグリンおよびロリクリンの発現の低下を抑制した。かつこの効果は JAK 阻害剤を併用すると増強された。これらの結果より、AHRモジュレーターであるアピナロフと JAK 阻害剤を併用した AD 治療は新たな戦略のひとつとなる可能性がある。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。