九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

炎症性皮膚疾患におけるIL-37の役割と芳香族炭化水素受容体による制御機構

辻，学
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

https://doi.org/10.15017/6790818

出版情報：福岡醫學雜誌. 114 (1), pp.3-9, 2023-03-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：

総　　説

炎症性皮膚疾患における IL-37 の役割と芳香族炭化水素受容体による制御機構

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

辻　　学

はじめに

インターロイキン（IL）-37 は，炎症を抑制する働きのある抗炎症サイトカインとして同定された[1]．しかし，その役割はまだほとんど明らかにはなっていない．最近の研究では，IL-37 は炎症性皮膚疾患において新たな治療標的となりうる可能性が示唆されている[2]．これまでに，ダイオキシン類の受容体である芳香族炭化水素受容体（Aryl Hydrocarbon Receptor : AHR）が炎症性皮膚疾患の病態形成に関与することが示されている[3]．そこで，炎症性皮膚疾患における IL-37 と AHR の関係性について，我々の研究結果を含めて，最新の知見について紹介する．

1. IL-37 の構造とシグナル伝達機構

IL-37（IL-1F7）は，IL-1 ファミリーに属するサイトカインの 1 つである．IL-37 をコードする遺伝子は，染色体 2q12-13 に位置し，IL-1a および IL-1β 遺伝子の制御領域に非常に近い．この特異的な位置は，炎症を阻害する IL-37 の役割に重要であると考えられる[4]．IL-37 のサイズは 3,617bp であり，その mRNA は alternative splicing を受け，a-e の 5 種類のアイソフォームを生じる．これらのアイソフォームのうち，IL-37b はエクソンを 5 つ含み，アイソフォームの中で最も完全型に近いため，多くの研究が IL-37b に焦点を当てて行われている．IL-37c と IL-37e は IL-37 の活性維持に必須なタンパク質をコードするエクソン 4 を欠損しているため，機能しないと予測されている．IL-37a と IL-37d の特異的な活性はまだ不明であり，IL-37 の特定のアイソフォームに関する研究は限定的である[2]．また，IL-37 は，マウスに相同遺伝子が同定されておらず[2]，遺伝子改変マウスを用いる実験では，ヒト IL-37 遺伝子を持つトランスジェニックマウスなどを作成する必要がある．

IL-37 は細胞外および細胞内のサイトカインとして機能する．IL-37 のエクソン 1 には，Caspase-1 による切断部位がある．前駆体タンパクである pro IL-37 は，Caspase-1 によって切断され，mature IL-37 となる．細胞質の pro IL-37 は細胞外に放出された場合には，様々なプロテアーゼによって mature IL-37 となる．細胞外に分泌された mature IL-37 は IL-18R に関連する受容体に作用して抗炎症効果を発揮する．具体的には，IL-18 は IL-18Rα と IL-18Rβ からなる複合体を形成して，MyD88 の活性化を介して炎症を誘導する．このとき，mature IL-37 は，IL-18Rα および IL-1 受容体 8（IL-1R8）と結合して，IL-18-IL-18Rα-IL-18Rβ 複合体を形成することで MyD88 の活性化を阻害し，IL-18 によるシグナル伝達を抑制する[5]．

また，細胞質に生成された pro IL-37 の一部は，Caspase-1 によって切断され，細胞質で mature IL-37 となる．IL-37 は核局在化配列を持たないため，核内に移行し，標的遺伝子の発現を制御するためには他の因子を必要とする．Caspase-1 で切断された後，IL-37 は Smad3 と結合してIL-37-Smad3 複合体を形

Corresponding author : Gaku Tsuji
Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : + 81-92-642-5211　Fax : + 81-92-642-5201
E-mail : tsuji.gaku.893@m.kyushu-u.ac.jp

成する．Smad3 のリン酸化により，IL-37 の核内移行が可能となり，炎症性遺伝子の発現を抑制する[6]．核内の IL-37-Smad3 複合体は MAPK，PI3K，NF-κB，STAT3 などのチロシンリン酸化依存性シグナル伝達経路の脱リン酸化を促進して，シグナル伝達を阻害する[7]．

このように，IL-37 は細胞外および細胞内において抗炎症作用を発揮する．細胞外の IL-37 は，炎症性の IL-18 の働きを競合的に阻害し，抗炎症効果を発揮する．細胞内の IL-37 は，Smad3 を介して，炎症に関連する遺伝子の発現に対して負の制御を行う．

2. 皮膚における IL-37 の発現と芳香族炭化水素受容体による制御機構

免疫組織染色による検討では，IL-37 のタンパク発現は，表皮細胞[8]，マクロファージ[9]，血管内皮細胞[10]，リンパ球[10] で報告されているが，それぞれの報告で染色される部位が異なる場合があり，より慎重な検討が必要である．表皮細胞では，IL-37 は分化によって誘導され，顆粒層に発現し，分化マーカーの一つである Loricrin，Filaggrin，Fillagrin2，Involucrin と共存することが示されている[11]．また，口腔扁平苔癬や口腔扁平上皮癌では IL-37 は表皮全層性に発現する[12]．

これまでに，表皮細胞において IL-37 の遺伝子発現を誘導する因子としては，*M. leprae* による感染症[10]，UVB の照射[13]，*Actinidia arguta* の水溶性抽出物である PG102[14]，TLR リガンド（Flagellin，LPS，PGN Poly (I:C))[5]，抗菌ペプチド（hBD-3)[5]，サイトカイン（TNF-α[15]，EGF[5]）がある．このうち，メカニズムが明らかとされているものとしては，PG102 による p38，ERK，Smad3 シグナルの活性化を介した経路[14]，hBD-3 による CCR6 を介した MAPK と NF-κB の活性化による経路[5]，TNF-α による MAPK の活性化による経路[15] がある．一方で，表皮細胞の IL-37 の発現を低下させる因子としては，IL-17A，IL-17C，IL-17F，IL-22 があり，これらは TNF-α による IL-37 の発現を阻害することが報告されている[15] が，その機序はまだ不明な点が多い．また，Th2 サイトカインである IL-4，IL-13，IL-31 を組み合わせて投与すると，Loricrin，Filaggrin，Fillagrin2，Involucrin の発現が低下するが，それに伴って IL-37 の発現も低下する[11]．

そこで，表皮細胞における IL-37 の発現は分化によって制御される可能性があることから，我々は表皮細胞の分化を制御する AHR が IL-37 の発現に関与するかを検討した．AHR はダイオキシン類に対する受容体として同定されたが，近年では，ダイオキシン類以外の外因性・内因性の作用物質が明らかにされており，皮膚の恒常性や様々な炎症性皮膚疾患の病態に関与することが示されている[3]．AHR に作用する物質として，治療用 AHR 調節薬（Therapeutic AHR-modulating Agent : TAMA）であるタピナロフ，Galactomyces ferment filtrate（GFF）を用いて表皮細胞を刺激し，IL-37 の発現を解析した．その結果，タピナロフ・GFF は IL-37 の mRNA とタンパクレベルを増加させた．さらに，siRNA を用いて AHR の発現を低下させたところ，タピナロフ・GFF による IL-37 の mRNA とタンパクレベルの誘導は抑制された（図 1）．これらのことから，表皮細胞において AHR が IL-37 の発現を直接的に調節する機序が示された[16][17]．

3. 炎症性皮膚疾患における IL-37 の役割

上記から抗炎症性サイトカインである IL-37 の低下は，炎症を誘導する方向に働き，炎症性皮膚疾患の病態を悪化させることが予想される．以下に，IL-37 の関与が報告されている炎症性皮膚疾患について詳説する（図 2）．

a. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は，強い痒みを伴う湿疹病変を生じる慢性の炎症性皮膚疾患である．現在，アトピー性皮膚炎の病態は，Th2 サイトカインによる，2 型免疫応答，皮膚バリア機能障害，掻痒が複雑に相互作用することによって形成されると考えられている[18]．

接触過敏症（Contact hypersensitivity : CHS）は，湿疹・皮膚炎を形成する重要な要因の 1 つである．ヒ

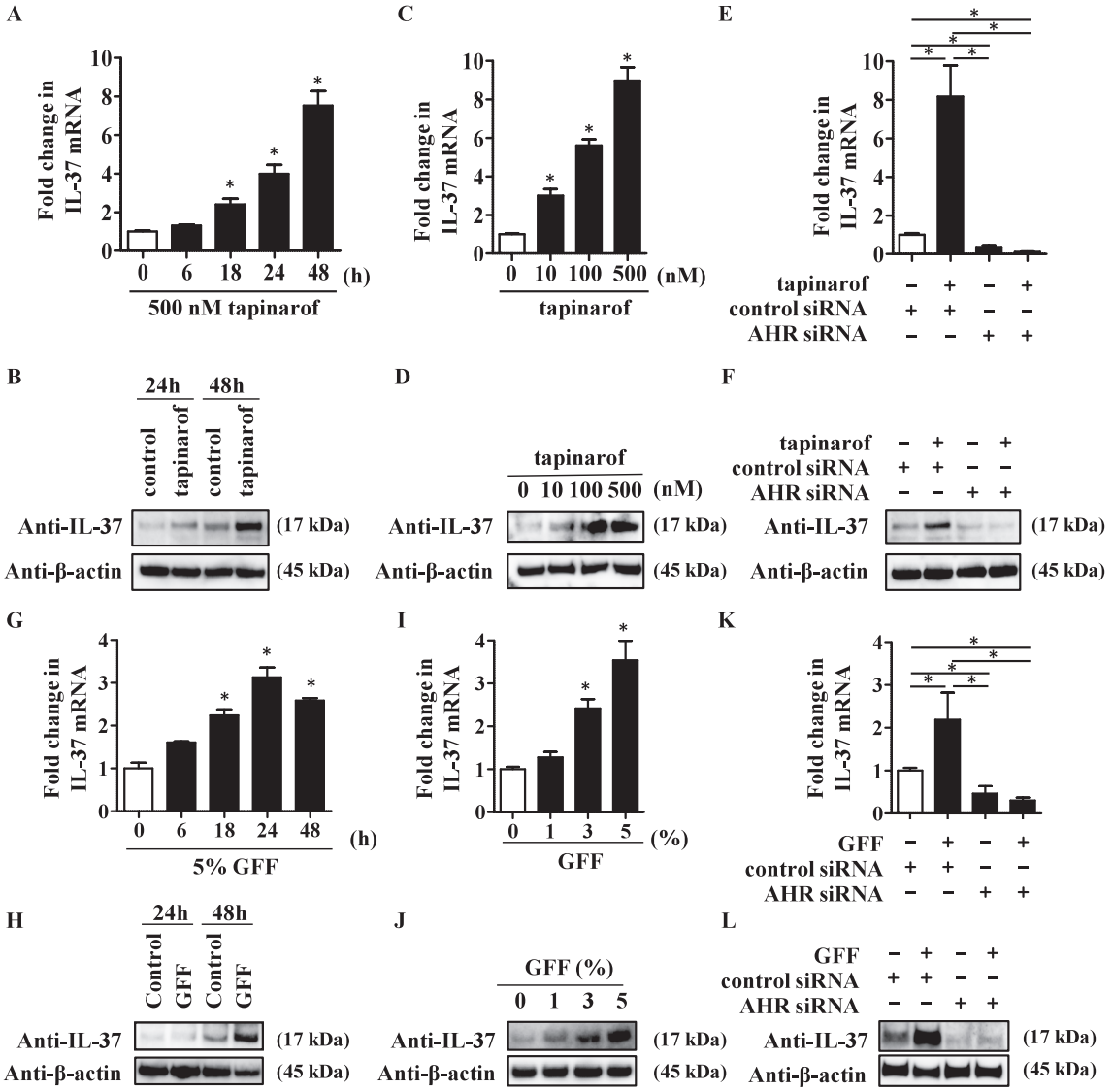

図 1：タピナロフと Galactomyces ferment filtrate（GFF）は IL-37 の発現を誘導し，その機序は AHR に依存する．**A**, **C**, **E**, **G**, **I**, and **K**：qRT-PCR による解析．IL-37 mRNA 発現量（mean ± S.D. n = 3）．*p < 0.05. **B**, **D**, **F**, **H**, **J**, and **L**：ウエスタンブロットによる解析．IL-37 タンパク発現量．3 回独立した実験を施行し，代表的なものを提示した．**A**–**D**：タピナロフは時間・用量依存性に IL-37 の発現を誘導した．**E**–**F**：AHR の発現を siRNA でノックダウンすると，タピナロフによる IL-37 の発現の増加は解除された．**G**–**J**：GFF は時間・用量依存性に IL-37 の発現を誘導した．**K**–**L**：AHR の発現を siRNA でノックダウンすると，GFF による IL-37 の発現の増加は解除された．引用文献 16 より

ト IL-37 を過剰発現したマウスではハプテン塗布後の耳介の腫脹が減弱し，CHS が抑制される．この機序として，樹状細胞における IL-37 の発現が抗原提示能・成熟を阻害し，さらに制御性 T 細胞を誘導することで，CHS を抑制することが示されている[19]．さらに，MC903（ビタミン D 誘導体）誘発のアトピー性皮膚炎モデルでは，ヒト IL-37b の過剰発現によってアトピー性皮膚炎による耳介の腫脹，痒みの増強，炎症性サイトカイン・ケモカインの産生が抑制された[20]．この実験系においても，制御性 T 細胞の誘導が示されている[20]．また，MC903 誘発のアトピー性皮膚炎モデルにヒト IL-37b を皮下注射すると，同様に耳介の腫脹が減弱するが，このときに好塩基球の浸潤が減少していた[21]．*In vitro* では，アトピー性皮膚炎の病態で重要な TSLP によって刺激された好塩基球由来の IL-4 の産生は，ヒト IL-37b によって抑制される[21]．このことから，ヒトIL-37b は好塩基球を介してアトピー性皮膚炎の病態を改善する可能性が指摘されている．アトピー性皮膚炎の患者における血清中の IL-37 産生量は，皮疹の重症度と相関したという

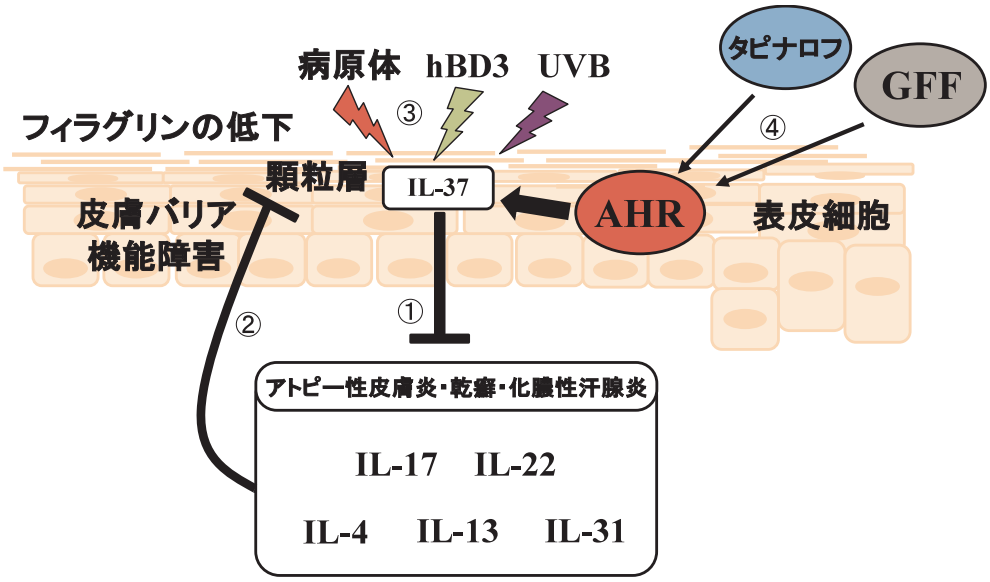

図 2：アトピー性皮膚炎・乾癬・化膿性汗腺炎における IL-37 の役割
① IL-37 はアトピー性皮膚炎・乾癬・化膿性汗腺炎の病勢を抑制する．
② IL-17，IL-22，IL-4，IL-13，IL-31 は表皮におけるバリア機能障害を生じ，IL-37 の発現も減少する．
③ 病原体（TLR），h BD-3，紫外線は IL-37 の発現を誘導する．
④ タピナロフ・GFF は表皮における AHR に作用し，IL-37 の発現を誘導する．

報告[22]と，健常人に較べて低値を示したという報告があり[23]，一定の見解が得られていない．その一方で，皮疹部における IL-37 の発現は非皮疹部に較べて低下していることが示されている[24]．この機序としては，上述の Th2 サイトカインによる皮膚バリアタンパク（Loricrin，Filaggrin，Fillagrin2，Involucrin）の低下が関与していることが考えられる．

これらのことから，アトピー性皮膚炎において，IL-37 は TypeII 免疫応答を抑制する働きがあり，IL-37 の低下は，アトピー性皮膚炎の病態の悪化に関与していると考えられる．

b．乾癬

乾癬は鱗屑を伴う比較的境界明瞭な紅斑を生じる慢性の炎症性角化症である．乾癬による病変は，皮膚や関節に生じるため，整容面や日常生活へ影響が大きい[3]．

炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-17A，IL-22，IL-1α，および Oncostatin-M）で刺激された表皮細胞において，ヒト IL-37b は，乾癬の病態に重要とされる CXCL8，IL-6，S100A7 の産生を抑制する[9]．表皮特異的に VEGF-A を過剰発現させた乾癬モデルマウスでは，ヒト IL-37 を含むプラスミドの注射によって皮疹が改善し，病変部での IFN-γ の発現が低下した[9]．これらの結果は，ヒト IL-37 が乾癬の炎症を抑える効果がある可能性を示唆する．しかし，イミキモド外用による乾癬モデルマウスでは，ヒト IL-37b の局所注射による皮膚炎の改善はみられていない[15]．

乾癬患者の血清中の IL-37 の濃度は，健常人と較べると低値である[25]．血清の IL-37 の濃度と皮疹の重症度（PASI）には正の相関関係があることが報告されている[26]．また，乾癬に JAK 阻害薬である Tofacitinib を用いると，皮疹は改善するが，それとともに表皮細胞における IL-37 の発現は増加する[27]．さらに，乾癬患者のトランスクリプトーム解析では，健常者と比較して，乾癬の病変部で IL-37 の発現が低下することが報告されている[8]．これらのことから，IL-37 は乾癬の病態に対して防御的な働きをするものと考えられる．

免疫組織染色では，健常人では表皮の顆粒層に IL-37 が発現するのに対して，乾癬の病変部では消失する[8]．このメカニズムには，上述した乾癬の主要なサイトカインである IL-17A，IL-17C，IL-17F，IL-22

が関与していると思われる．特に，IL-17A と IL-22 は表皮細胞における Filaggrin の発現を低下させることが分かっており[28)29)]，これによって IL-37 の発現も低下していると推測される．

これらの知見は，IL-37 が乾癬の治療標的としての役割を果たす可能性を示唆するものである．

c. 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は，思春期以降に多く発症し，疼痛を伴う慢性的な炎症性皮膚疾患である．症状として，腋窩・鼠径部・臀部などに強い痛みを伴う炎症性の結節，膿瘍，瘻孔を形成する．重症化すると著しく日常生活が障害される．化膿性汗腺炎の病態は不明な点が多いが，病変部における毛包の角化異常と炎症の調節機構の異常が要因として指摘されている．特に化膿性汗腺炎の炎症性サイトカインのプロファイルは，乾癬と重複するものが多く，病変部での IL-23，IL-17，TNF-α の発現の増加が示されている．さらに，化膿性汗腺炎の病変部は非病変部と較べると IL-37 の発現が著しく低下している[30)]．

おわりに

近年，様々な炎症性皮膚疾患における IL-37 の役割が発見されている．これまで，IL-37 は新規の治療標的として注目されてきたが，IL-37 を誘導する経路は明らかではなかった．今回，AHR が IL-37 の発現を制御する受容体であることが明らかになった．AHR に作用する治療用 AHR 調節薬は，IL-37 を誘導することで幅広い抗炎症作用を発揮する可能性があり，新しい治療効果が期待される．

参　考　文　献

1) Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, Leitner M, Maier E, Mangelberger D, Oostingh GJ, Pfaller T, Pixner C, Posselt G, Italiani P, Nold MF, Nold-Petry CA, Bufler P and Dinarello CA : IL-37 : a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. Eur Cytokine Netw. 22 : 127-147, 2011.
2) Pan Y, Wen X, Hao D, Wang Y, Wang L, He G and Jiang X : The role of IL-37 in skin and connective tissue diseases. Biomed Pharmacother. 122 : 109705, 2020.
3) Furue M, Hashimoto-Hachiya A and Tsuji G : Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. Int J Mol Sci. 20 : 5424, 2019.
4) Martin P, Goldstein JD, Mermoud L, Diaz-Barreiro A and Palmer G : IL-1 Family Antagonists in Mouse and Human Skin Inflammation. Front Immunol. 12 : 652846, 2021.
5) Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, Ikeda S, Okumura K and Ogawa H : Human β-defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes. J Dermatol Sci. 77 : 46-53, 2015.
6) Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P and Dinarello CA : IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. Nat Immunol. 11 : 1014-1022, 2010.
7) Cavalli G and Dinarello CA : Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. Immunol Rev. 281 : 179-190, 2018.
8) Li B, Tsoi LC, Swindell WR, Gudjonsson JE, Tejasvi T, Johnston A, Ding J, Stuart PE, Xing X, Kochkodan JJ, Voorhees JJ, Kang HM, Nair RP, Abecasis GR and Elder JT : Transcriptome analysis of psoriasis in a large case-control sample : RNA-seq provides insights into disease mechanisms. J Invest Dermatol. 134 : 1828-1838, 2014.
9) Teng X, Hu Z, Wei X, Wang Z, Guan T, Liu N, Liu X, Ye N, Deng G, Luo C, Huang N, Sun C, Xu M, Zhou X, Deng H, Edwards CK 3rd, Chen X, Wang X, Cui K, Wei Y and Li J : IL-37 ameliorates the inflammatory process in psoriasis by suppressing proinflammatory cytokine production. J Immunol. 192 : 1815-1823, 2014.
10) de Sousa JR, Prudente RL, Dias Junior LB, Oliveira Carneiro FR, Sotto MN and Simões Quaresma JA : IL-37 and leprosy : A novel cytokine involved in the host response to Mycobacterium leprae infection. Cytokine. 2018 106 : 89-94, 2018.
11) Zhou J, Gemperline DC, Turner MJ, Oldach J, Molignano J, Sims JT and Stayrook KR : Transcriptomic Analysis of Healthy and Atopic Dermatitis Samples Reveals the Role of IL-37 in Human Skin. Immunohorizons. 5 : 830-843, 2021.
12) Lin L, Wang J, Liu D, Liu S, Xu H, Ji N, Zhou M, Zeng X, Zhang D, Li J, Chen Q. Interleukin-37 expression and

its potential role in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. Sci Rep. 6 : 26757, 2016.

13) Lossius AH, Berents TL, Saetre F, Nilsen HR, Bradley M, Asad S, Haraldsen G, Sundnes O and Holm JØ : Early transcriptional changes after UVB treatment in atopic dermatitis include inverse regulation of IL-36γ and IL-37. Exp Dermatol. 30 : 249-261, 2021.

14) Kim HK, Lim S, Bae MJ, Lee W, Kim S. PG102 Upregulates IL-37 through p38, ERK, and Smad3 Pathways in HaCaT Keratinocytes. Mediators Inflamm. 24 : 2019 : 6085801, 2019.

15) Rønholt K, Nielsen AL, Johansen C, Vestergaard C, Fauerbye A, López-Vales R, Dinarello CA, Iversen L. IL-37 Expression Is Downregulated in Lesional Psoriasis Skin. Immunohorizons. 4 : 754-761, 2020.

16) Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Matsuda-Taniguchi T, Takai-Yumine A, Takemura M, Yan X, Furue M and Nakahara T : Natural Compounds Tapinarof and *Galactomyces* Ferment Filtrate Downregulate IL-33 Expression *via* the AHR/IL-37 Axis in Human Keratinocytes. Front Immunol. 13 : 745997, 2022.

17) Yan X, Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A and Furue M : Galactomyces Ferment Filtrate Potentiates an Anti-Inflammaging System in Keratinocytes. J Clin Med. 2022 11 : 6338, 2022.

18) Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G and Furue M : Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. J Dermatol. 48 : 130-139, 2021.

19) Luo Y, Cai X, Liu S, Wang S, Nold-Petry CA, Nold MF, Bufler P, Norris D, Dinarello CA and Fujita M : Suppression of antigen-specific adaptive immunity by IL-37 via induction of tolerogenic dendritic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 111 : 15178-15183, 2014.

20) Hou T, Sun X, Zhu J, Hon KL, Jiang P, Chu IM, Tsang MS, Lam CW, Zeng H and Wong CK : IL-37 Ameliorating Allergic Inflammation in Atopic Dermatitis Through Regulating Microbiota and AMPK-mTOR Signaling Pathway-Modulated Autophagy Mechanism. Front Immunol. 11 : 752, 2020.

21) Hou T, Tsang MS, Kan LL, Li P, Chu IM, Lam CW and Wong CK : IL-37 Targets TSLP-Primed Basophils to Alleviate Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2021 22 : 7393, 2021.

22) Fujita H, Inoue Y, Seto K, Komitsu N and Aihara M : Interleukin-37 is elevated in subjects with atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 69 : 173-175, 2013.

23) Hou T, Tsang MS, Chu IM, Kan LL, Hon KL, Leung TF, Lam CW and Wong CK : Skewed inflammation is associated with aberrant interleukin-37 signaling pathway in atopic dermatitis. Allergy. 76 : 2102-2114, 2021.

24) Hu T, Todberg T, Ewald DA, Hoof I, Correa da Rosa J, Skov L and Litman T : Assessment of Spatial and Temporal Variation in the Skin Transcriptome of Atopic Dermatitis by Use of 1.5 mm Minipunch Biopsies. J Invest Dermatol. 8 : S0022-202X(22)02657-4, 2022.

25) Słucznowska-Głabowska S, Jaworska W, Staniszewska M, Tkacz M, Safranow K, Łuczkowska K, Zagrodnik E, Stecewicz I, Machaliński B and Pawlik A : Plasma Levels of Interleukins 36α, 36β, and 37 in Patients with Psoriasis and Their Correlation with Disease Activity Parameters. J Clin Med. 11 : 5254, 2022.

26) Sehat M, Talaei R, Dadgostar E, Nikoueinejad H and Akbari H : Evaluating Serum Levels of IL-33, IL-36, IL-37 and Gene Expression of IL-37 in Patients with Psoriasis Vulgaris. Iran J Allergy Asthma Immunol. 17 : 179-187, 2018.

27) Krueger J, Clark JD, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Wang CQ, Tan H, Wolk R, Rottinghaus ST, Whitley MZ, Valdez H, von Schack D, O'Neil SP, Reddy PS and Tatulych S : A3921147 Study Investigators. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis : A randomized phase 2 study. J Allergy Clin Immunol. 137 : 1079-1090, 2016.

28) Ma WY, Jia K and Zhang Y : IL-17 promotes keratinocyte proliferation via the downregulation of C/EBPα. Exp Ther Med. 11 : 631-636, 2016.

29) Zhuang L, Ma W, Yan J and Zhong H : Evaluation of the effects of IL 22 on the proliferation and differentiation of keratinocytes in vitro. Mol Med Rep. 2020 22 : 2715-2722, 2020.

30) Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüddel I and Bechara FG : Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa : evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. Br J Dermatol. 178 : 761-767, 2018.

（特に重要な文献については，番号をゴシック体で表記している.）

Role of IL-37 in Inflammatory Skin Diseases and Its Regulatory Mechanism via Aryl Hydrocarbon Receptor

Gaku Tsuji

Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582, Japan

Abstract

Interleukin (IL)-37 has been identified as an anti-inflammatory cytokine with the ability to suppress inflammation. However, its role remains largely unknown. Recent studies suggest that IL-37 may be a potential new therapeutic target in the treatment of inflammatory skin diseases. It has been shown that the dioxin receptor, the aryl hydrocarbon receptor (AHR), is involved in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. In this article, we present the latest findings on the relationship between IL-37 and AHR in inflammatory skin diseases, including our studies. IL-37 is expressed in the granular layer of the skin, together with skin barrier function proteins such as Filaggrin, Loricrin and Involucrin. In lesions of atopic dermatitis and psoriasis, these skin barrier proteins are reduced, consistent with decreased expression of IL-37. We analyzed the expression of IL-37 in normal human epidermal keratinocytes treated with an AHR modulator that promotes keratinocyte differentiation. The therapeutic AHR- modulating agent, Tapinarof, induced IL-37 expression, which mechanism was AHR-dependent. We have revealed that the AHR is the receptor that regulates the expression of IL-37 in the skin. Thus, tapinarof potentially exerts a broad anti-inflammatory effect by inducing IL-37 and is expected to have novel therapeutic effects on inflammatory skin diseases.

Key Words：Aryl hydrocarbon receptor(AHR), IL-37, inflammatory skin diseases