

分担研究報告書

芳香族炭化水素受容体による皮膚アレルギーの制御機構に関する研究

研究分担者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

研究要旨 ダイオキシン類中毒は塩素痤瘡を発生させ、実験動物の皮膚炎の増悪を来す。これまでの我々の研究から、ダイオキシン受容体である芳香族炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor; AHR)の活性化は皮膚バリア機能調節に欠かせない調節軸であることが明らかになった。しかしながら、AHR、皮膚バリア機能調節、皮膚炎、塩素痤瘡を関連させながら、その発症病態を説明しうる病態概念がいまのところ存在しない。本研究ではさまざまな文献を調査集積し、酸化ストレスに関する実験も行い、最終的に皮膚バリア機能は、AHR 軸（バリア亢進）と IL-13/IL-4- JAK-STAT6/STAT3 軸（バリア抑制）がちょうどシーソーのように競合しあって調節されているという概念に到達した。また塩素痤瘡は、表皮細胞とりわけ脂腺細胞の AHR がダイオキシン類によって過剰に活性化され、表皮細胞化生が起こり、脂腺が消失することによって発生すると考えられた。このような概念の提示は、皮膚炎や塩素痤瘡の今後の治療薬の開発に寄与すると考えた。

A. 研究目的

皮膚アレルギーすなわち皮膚炎の発症には皮膚バリア機能障害が重要である。芳香族炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor; AHR)はダイオキシン受容体とも呼ばれ、ダイオキシン類が結合すると塩素痤瘡や色素沈着を引き起こし、マウスの研究では皮膚炎を増悪させる可能性が示唆されている。一方、AHR の活性化は皮膚バリア機能を亢進させることを我々は報告してきた。すなわち、ダイオキシンによる過剰な AHR 活性化は強い酸化ストレスとバリア破綻を引き起こすが、抗酸化性 AHR リガンドなどは AHR を適度に活性化させ皮膚バリア機能を適度に亢進させ、抗酸化作用を示すと考えられる。AHR のこの2面性は油症の発症とその治療を考えるうえで、極めて重要な点である。しかしながらこの2面性を詳述した報告は少ない。本研究では、我々の様々な研究に加えこれまでの文献報告を調査集積し、皮膚バリア調節機構加えて塩素痤瘡の発症機構を説明

しうる概念を創出することを目的とした。加えて、その概念を説明する上で、不確かと思われる現象については実験を行い確証を得ることとした。

B. 研究方法

最近の皮膚バリア機構と AHR に関する研究の多くは我々の研究成果であった。ダイオキシンに皮膚角化促進に関する報告の端緒は、Loertscher らの 2002 年にさかのぼり、Kennedy ら 2013 年の秀逸な報告によって詳述されていた。

さてバリア機能障害を来す皮膚炎でその病態解明が進んでいるのはアトピー性皮膚炎である。アトピー性皮膚炎では IL-13/IL-4 シグナル軸が過剰となりバリア障害が発生する。そこでアトピー性皮膚炎の病態に関する文献も調査集積した。

IL-13/IL-4 シグナルが表皮細胞に酸化ストレスを引き起こすかどうかの研究報告は見当たらなかったため、培養表

皮膚細胞に IL-13/IL-4 を作用させ、reactive oxygen species の産生を確認した。

C. 研究結果

我々および他の研究室の報告から、AHR を活性化すると皮膚バリア蛋白群の産生が亢進し皮膚バリア機能が上昇することが明らかになった。

一方、IL-13/IL-4 は JAK-STAT6/STAT3 経路を活性化し、皮膚バリア蛋白群の産生を抑制し皮膚バリア機能障害を起こすことが明らかになった。加えて、本研究の実験結果から、IL-13/IL-4 は表皮細胞の ROS 産生を著明に惹起することも明らかになった。

アトピー性皮膚炎の治療薬として古くから臨床応用されてきたコルタールやグリテールは AHR を活性化しバリア機能を亢進させ、また NRF2 と呼ばれる転写因子も活性化させ抗酸化機能を発揮することも明らかになった。

以上のことから、皮膚バリア機能は、AHR 軸（バリア亢進）と IL-13/IL-4- JAK-STAT6/STAT3 軸（バリア抑制）がちょうどシーソーのように競合するように互いに調節しあっているという概念に到達した。

IL-13/IL-4- JAK-STAT6/STAT3 軸はバリア障害のみならず、酸化ストレスも惹起している。AHR 軸そのものは抗酸化作用を直接的に持ち合わせていない。そのため、NRF2 も同時に活性化する抗酸化性 AHR リガンドのみが IL-13/IL-4- JAK-STAT6/STAT3 軸を総合的に抑制し皮膚炎の治療薬としての活性を持つと考えるに至った。

塩素痤瘡は代謝分解されづらいダイオキシン類が AHR 軸を過剰に活性化するために表皮細胞の角化が異常に亢進することで発生すると考えられる。特に脂腺細胞の AHR が過剰に活性化されると、皮脂分泌能が消失し、脂腺細胞が表皮細胞化生して

しまう。そのため毛嚢の脂腺が消失するため、毛嚢が嚢腫化する。これが塩素痤瘡の発症病態の根幹と考えられる。

D. 考察

本研究によって、皮膚バリア機能は、AHR 軸（バリア亢進）と IL-13/IL-4- JAK-STAT6/STAT3 軸（バリア抑制）がちょうどシーソーのように競合するように互いに調節しあっているという新規の概念に到達した。

E. 結論

皮膚バリア機能は、AHR 軸（バリア亢進）と IL-13/IL-4- JAK-STAT6/STAT3 軸（バリア抑制）によって競合的に調節されるという概念は、皮膚炎の新規治療薬の開発に画期的な進歩をもたらすと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

古江増隆、アトピー性皮膚炎の発症機序；AHR 軸と IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸による競合的皮膚バリア調節機構、日皮会誌、印刷中

古江増隆、油症における塩素痤瘡と色素沈着の発症機序とその対策 —aryl hydrocarbon receptor の役割—、福岡医誌 印刷中

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくに無し。