

分担研究報告書

膠原病の皮疹形成機序における AHR の役割に関する研究

研究分担者 冬野 洋子 九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター 助教

研究要旨 GSK 2795039(NADPH oxidase 2 (NOX2) inhibitor))は AHR のリガンドであり、ヒドロキシクロロキン (HCQ) による抗酸化作用を増強させる。

A. 研究目的

膠原病の皮疹形成機序には未解明な点が多い。膠原病の病態への AHR の関与について検討を行っている。膠原病の治療薬である HCQ は、ヒト表皮角化細胞で AHR を活性化させ、抗酸化作用を示すが(未発表)、HCQ による AHR の活性化と抗酸化作用を増強させる ROS inhibitor を同定し、膠原病の新たな治療薬としての可能性についての検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

SLE の皮膚生検の病理組織を免疫染色し、CYP1A1, NRF2, HO1 の免疫染色を行った。ヒト表皮角化細胞に、HCQ, GSK 2795039(NADPH oxidase 2 (NOX2) inhibitor))を処理し、免疫染色で AHR の核内移行の検討と、qPCR で AHR の活性化、抗酸化作用の検討を行う。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いた実験は後ろ向きの観察研究として、九州大学の倫理審査委員会にて承認されている。

C. 研究結果

ROS inhibitor である GSK 2795039 はヒト表皮角化細胞で AHR の核内移行を誘導し、qPCR で CYP1A1 を誘導した。さらに、HCQ による CYP1A1 の誘導を増強させ、HCQ による Nqo1 の誘導を、GSK 2795039 は相加的に増強させた。

D. 考察

SLE の皮疹における AHR の関与については検討中であるが、GSK 2795039 がヒト表皮角化細胞において、AHR を活性化させ、抗酸化作用を有し、HCQ による治療効果を増強させる可能性がある。GSK 2795039 は AHR のリガンドとして抗酸化作用を有することから、ダイオキシン類による酸化ストレス、油症症状を緩和させる可能性もあり、GSK 2795039 がダイオキシン類による AHR 活性および酸化ストレスに対する拮抗作用と、抗酸化作用を示すかどうかについて検討予定である。

E. 結論

GSK 2795039 は AHR のリガンドであり、ヒト表皮角化細胞で HCQ による抗酸化作用を増強させる。AHR の活性化による膠原病皮疹への影響について、さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし