

分担研究報告書

PDE4 阻害と AhR シグナルのクロストークによる皮膚免疫の制御

研究分担者 辻学 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授

研究要旨 PDE4 阻害薬であるジファミラストは、AhR の核内移行を誘導した。しかし、ジファミラストによって核内移行した AhR には ARNT が結合していないことが免疫沈降法によって、明らかとなった。さらに、ジファミラストは AhR シグナルの活性化を示す CYP1A1 の発現誘導を抑制した。これらのことから、PDE4 阻害薬は AhR シグナルを抑制し、油症患者の症状緩和に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎治療薬としての PDE4 阻害薬ジファミラストは、AhR シグナルを介した免疫制御が想定される。しかし、その具体的なシグナル経路や作用メカニズムは未解明である。本研究では、ジファミラストによる AhR の細胞内動態、特に AhR シグナルの活性化または抑制のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ヒト表皮細胞を用いてジファミラスト処理後の AhR の細胞内局在を免疫蛍光染色法で評価し、免疫沈降法によって AhR と ARNT の結合を解析した。さらに、AhR シグナルの活性指標である CYP1A1 遺伝子の発現を RT-PCR 法を用いて定量的に解析し、ジファミラストが AhR シグナルに及ぼす影響を検討した。

(倫理面への配慮)

細胞実験であり適応されない。

C. 研究結果

ジファミラスト処理は AhR の核内移行を誘導した(図 1)。しかし、免疫沈降実験では、核内移行した AhR に ARNT が結合していないことが確認された(図 2)。また、AhR シグナル活性化を示す CYP1A1 遺伝子の発現はジファミラスト処理後にむしろ抑制され(図 3)、ジファミラストによる AhR シグナルの抑制的調節が示された。

D. 考察

ジファミラストは AhR を核内へ移行させるものの、転写活性に必要な ARNT 結合を伴わないため、CYP1A1 の発現誘導を抑制し、AhR シグナルを不活性化させる可能性が示唆された(図 4)。この特異的なメカニズムは AhR リガンドによる副作用の軽減につながる新たな知見と考えられる。

E. 結論

ジファミラストは AhR の核内移行を促進するが、ARNT 非結合型の AhR を形成し、結果として AhR シグナルを抑制することが明らかになった。これらのことから、PDE4 阻害薬は AhR シグナルを抑制し、油症患者の症状緩和に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsuji G, Yumine A, Kawamura K, Takemura M, Kido-Nakahara M, Yamamura K, Nakahara T. Difamilast, a Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitor, Produces Soluble ST2 via the AHR-NRF2 Axis in Human Keratinocytes. Int J Mol Sci. 2024 Jul 19;25(14):7910.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1 ヒト表皮細胞においてジファミラストは AHR の核内移行を誘導した。

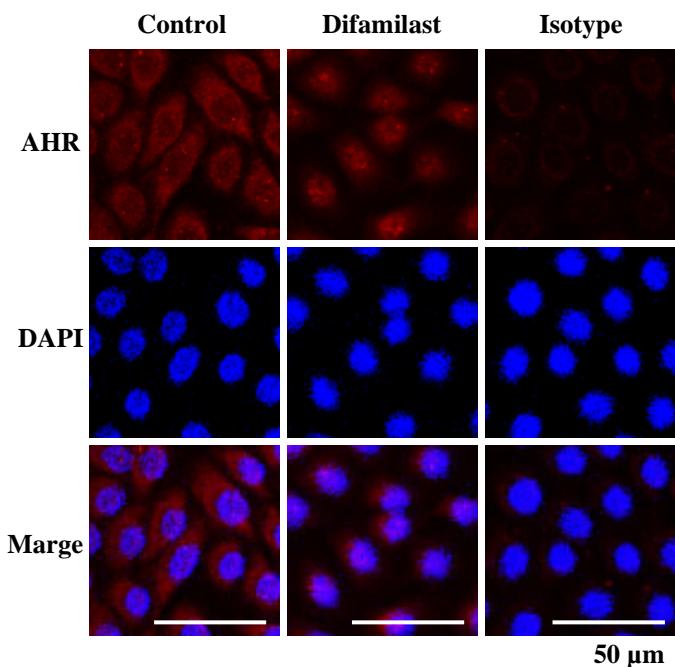


図 2 ジファミラストによって核内移行した AHR は ARNT と結合していない

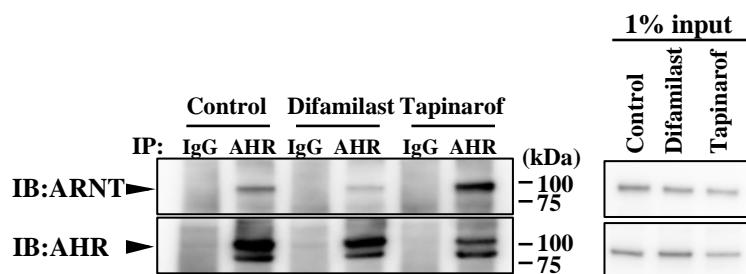


図 3 ジファミラストは CYP1A1 mRNA の発現を抑制する

CYP1A1

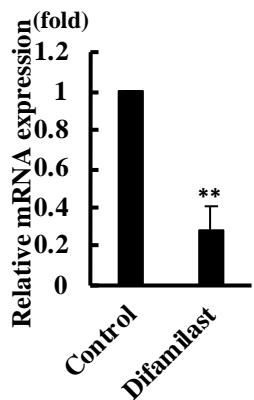
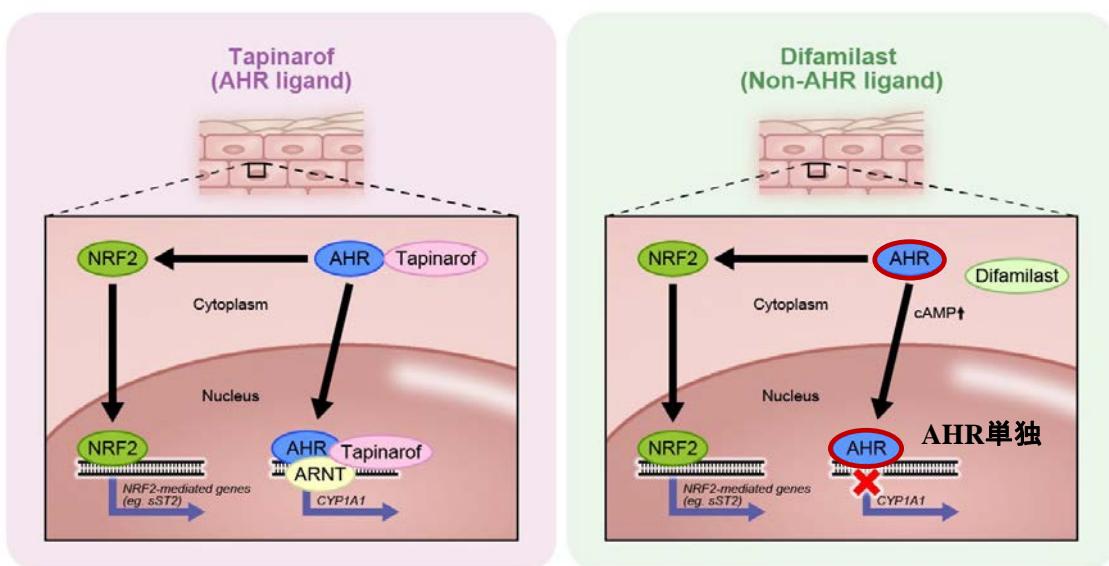


図4 PDE4 阻害薬による AHR シグナルに対する影響



AHRによる遺伝子発現が誘導される

AHRによる遺伝子発現が誘導されない