

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10213

研究課題名(和文) アトピー性皮膚炎のバリア機能障害における芳香族炭化水素受容体とOVOL1の役割

研究課題名(英文) Roles of the AHR-OVOL1 axis in barrier dysfunction of atopic dermatitis

研究代表者

辻 学 (Tsuji, Gaku)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：20423551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Aryl Hydrocarbon Receptor(以下、AHR)は、転写因子として働くことで、様々な生体反応を制御する。近年、アトピー性皮膚炎に対するゲノムワイド関連解析で、アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子として、Ovo-like 1(以下、OVOL1)遺伝子が同定されたが、OVOL1遺伝子の皮膚での働きは、明らかではなかった。我々は、AHRがOVOL1を介して皮膚バリア機能に重要なフィラグリンの発現を調節することを明らかにした。AHRリガンドによってOVOL1の発現を調節することで、アトピー性皮膚炎の病態が改善される可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトピー性皮膚炎の治療において、タール療法・紫外線療法は有効な治療法であることが分かっていたがその詳細な機序はこれまで不明であった。今回の研究で、これらの治療が皮膚のダイオキシン受容体を活性化し、それによってOVOL1という遺伝子の発現が増加することによって、皮膚の状態が改善することが分かった。したがって、皮膚のダイオキシン受容体に働きかけて、より効率的にOVOL1の発現を増加させる化合物はアトピー性皮膚炎の新たな治療薬の候補になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) acts as a transcription factor. It regulates a variety of biological responses. Recently, genome-wide association analysis of atopic dermatitis has identified Ovo-like 1 (OVOL1) as a susceptibility of atopic dermatitis; however, the functions of OVOL1 in the skin have not been clear. We found that AHR regulates filaggrin expression via OVOL1, which is important for skin barrier function. Therefore, it is suggested that AHR ligands could be a therapeutic agent for atopic dermatitis.

研究分野：皮膚科学

キーワード：アトピー性皮膚炎 芳香族炭化水素受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Aryl Hydrocarbon Receptor (以下、AHR) は、ダイオキシンに対する受容体として同定されたが、近年、ダイオキシン以外の化合物によっても活性化され、活性化された AHR は核内へ移行し、転写因子として働くことで、様々な生体反応を制御する。我々は皮膚における AHR の機能について研究を進めており、AHR は皮膚に高発現しており、皮膚における炎症反応や細胞増殖・分化に深く関与していることが明らかにしてきた。

近年、アトピー性皮膚炎に対するゲノムワイド関連解析で、アトピー性皮膚炎の発症責任遺伝子として、皮膚バリア機能において重要とされるフィラグリン(Filaggrin、以下、FLG) 遺伝子が同定された。さらに、Ovo-like 1 (以下、OVOL1) 遺伝子という細胞の増殖・分化に関わる転写因子が同定されたが、OVOL1 遺伝子の皮膚での働きは、ほとんど明らかではなかった。

最近の我々のヒト皮膚を構成する上で主要な細胞であるヒト表皮細胞を用いた研究成果で、1) OVOL1 は表皮細胞に高発現している、2) AHR 活性化物質であるケトコナゾールが OVOL1 の発現を増加させる、3) 活性化した AHR は FLG の発現を増加させる、という知見が得られたため、我々は、AHR は OVOL1 を介して FLG の発現を調節するのではないかという仮説を立てた。

2. 研究の目的

AHR は OVOL1 を介して FLG の発現を調節するのではないかという仮説を証明する。

3. 研究の方法

我々は OVOL1 を遺伝子操作により高発現あるいは低発現としたヒト表皮細胞を作成し、FLG の発現を解析したところ、OVOL1 は FLG の発現を正に制御することが明らかとなった。さらに、AHR を内因性リガンドである 6-Formylindolo (3,2-b)carbazole (以下、FICZ) または外因性リガンドである Glyteer で刺激したところ、AHR の活性化は FLG の発現を増加させた。さらに、この FLG の発現増加は AHR または OVOL1 の発現を抑えた状態にすると、誘導されなくなることから、AHR は OVOL1 を介して FLG の発現を調節することが分かった。

次に、健常人の皮膚とアトピー性皮膚炎の患者皮膚における OVOL1 の発現を比較検討した。OVOL1 は核に発現することで、転写因子としての働きをすることから、表皮細胞内の核における OVOL1 の発現について免疫染色で検討したところ、アトピー性皮膚炎の患者皮膚では OVOL1 の発現が、健常人の皮膚に較べて有為に低下していた。

さらに表皮細胞における OVOL1 の働きについて検討するため、表皮細胞を代表的な Th2 サイトカインである IL-4 を存在下に培養し、実験的にアトピー性皮膚炎の状態におかれた表皮細胞を作成した。蛍光免疫染色で OVOL1 の細胞内局在について検討したところ、IL-4 は OVOL1 の核内移行を妨害することが分かった。一方、FICZ と Glyteer は OVOL1 の核内移行を誘導した。また、FICZ と Glyteer は IL-4 による OVOL1 の核内移行の妨害をキャンセルし、OVOL1 の核内移行を誘導した。

4. 研究成果

以上から、アトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能障害は、IL-4 によって OVOL1 の核内移行が妨げられ、FLG の発現が低下することで、結果的に生じることが分かった。これに対して、AHR の活性化は、OVOL1 の発現を増加させ、OVOL1 の核内移行を誘導することで、FLG の発現を増加させ、皮膚バリア機能障害を改善することが明らかとなった。

FICZは紫外線が照射されると細胞内に生じて AHR を活性化することから、皮膚に対する紫外線療法の効能・効果に非常に重要とされる。また Glyteer は植物由来のタールであり、これを含有するグリメサゾン軟膏®は、本邦ではアトピー性皮膚炎の治療に用いられており、欧米ではアトピー性皮膚炎におけるタール療法の有効性が確立されている。今回のヒト表皮細胞における AHR-OVOL1-FLG というメカニズムは、紫外線療法・タール療法がアトピー性皮膚炎に対して有効であるという基礎的背景を明らかにしたものであり、この知見に基づいたさらなる有効な治療法の開発が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Furue Masutaka, Uchi Hiroshi, Mitoma Chikage, Hashimoto-Hachiya Akiko, Tanaka Yuka, Ito Takamichi, Tsuji Gaku	4. 巻 154
2. 論文標題 Implications of tryptophan photoproduct FICZ in oxidative stress and terminal differentiation of keratinocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia	6. 最初と最後の頁 37-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.23736/S0392-0488.18.06132-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furue Masutaka, Fuyuno Yoko, Mitoma Chikage, Uchi Hiroshi, Tsuji Gaku	4. 巻 7
2. 論文標題 Therapeutic Agents with AHR Inhibiting and NRF2 Activating Activity for Managing Chloracne	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 90~90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antiox7070090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takemura Masaki, Nakahara Takeshi, Hashimoto-Hachiya Akiko, Furue Masutaka, Tsuji Gaku	4. 巻 19
2. 論文標題 Glyteer, Soybean Tar, Impairs IL-4/Stat6 Signaling in Murine Bone Marrow-Derived Dendritic Cells: The Basis of Its Therapeutic Effect on Atopic Dermatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1169~1169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms19041169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Murai Mika, Yamamura Kazuhiko, Hashimoto-Hachiya Akiko, Tsuji Gaku, Furue Masutaka, Mitoma Chikage	4. 巻 91
2. 論文標題 Tryptophan photo-product FICZ upregulates AHR/MEK/ERK-mediated MMP1 expression: Implications in anti-fibrotic phototherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 97~103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2018.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G	4. 巻 98
2. 論文標題 Antioxidative Phytochemicals Accelerate Epidermal Terminal Differentiation via the AHR-OVOL1 Pathway: Implications for Atopic Dermatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 918 ~ 923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, Morino-Koga S, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Furue M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 e2931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cddis.2017.322.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirano A, Goto M, Mitsui T, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Furue M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Antioxidant Artemisia princeps Extract Enhances the Expression of Filaggrin and Loricrin via the AHR/OVOL1 Pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E1948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18091948.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji G, Ito T, Chiba T, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Furue M.	4. 巻 90
2. 論文標題 The role of the OVOL1-OVOL2 axis in normal and diseased human skin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tsuji G, Ito T, Chiba T, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Furue M. J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 227-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.02.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----