

総説

外用芳香族炭化水素受容体調節薬タピナロフの薬理学的特性

日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所 生物研究所

浦島 利樹
勝田 佳朋
小西 典子

要 旨

芳香族炭化水素受容体 (AhR) は、リガンド依存性の転写因子であり、免疫の調節や皮膚の恒常性維持など様々な生理機能において重要な役割を担っている。タピナロフは、AhR 活性化作用を有する新規の低分子外用治療薬であり、アトピー性皮膚炎および尋常性乾癬を適応症として2024年6月に本邦での承認を取得した。非臨床試験において、タピナロフはAhRを活性化することにより、炎症性サイトカインを低下させ、抗酸化分子の発現を誘導して、アトピー性皮膚炎および乾癬様の皮膚炎モデルマウスにおける皮膚の炎症を抑制するとともに、皮膚バリア機能を改善した。さらに、マウスの正常皮膚において皮膚の菲薄化を起こさないことも確認された。以上の薬理学的特性により、タピナロフはアトピー性皮膚炎および尋常性乾癬の外用療法において新たな治療オプションとなることが期待される。

Pharmacological Profiles of Tapinarof, A Topical Therapeutic Aryl Hydrocarbon Receptor Agonist

Toshiki Urashima, Yoshiaki Katsuda and Noriko Konishi

*Biological/Pharmacological Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute,
Japan Tobacco Inc., Osaka, Japan*

責任著者連絡先：日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所 浦島利樹
〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1
Tel : 072-681-9700 E-mail : toshiki.urashima@jt.com

Corresponding author : Toshiki Urashima
Biological/Pharmacological Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute,
Japan Tobacco Inc.
Tel : +81-72-681-9700 E-mail : toshiki.urashima@jt.com

緒言

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す痒痒のある湿疹を主病変とする疾患であり¹⁾、全世界における推定患者数は約2億4000万人に達する²⁾。尋常性乾癬は、全世界での推定罹患者数が1億2500万人³⁾とされる乾癬の大半を占める最も一般的な病型であり、体表面に大きな楕円もしくは円形のプラークを呈する疾患である⁴⁾。どちらの疾患においても、患者の年齢や重症度などに応じて、外用療法、光線療法、全身薬物療法（経口剤もしくは生物学的製剤）など多様な方法で治療が行われる¹⁾⁴⁾。外用療法は、軽症から中等症の患者における第一選択であり、有効性に加えて高い安全性が求められる。本稿では、両疾患における病態生理と外用療法の現状について述べたあと、新規外用薬治療オプションの1つ、芳香族炭化水素受容体（aryl hydrocarbon receptor : AhR）調節薬タピナロフの薬理学的特性について、非臨床試験成績をもとに概説する。

I 病態生理と外用療法の現状

1. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は強い痒みを伴う、慢性再発性の炎症性皮膚疾患であり、アトピー素因とバリア機能の脆弱性等に起因する皮膚の過敏を背景に、様々な病因が複合的に病態形成に関与する¹⁾。アトピー性皮膚炎患者では皮膚バリア機能の異常が認められ、皮膚角質層においては角質細胞の実質構成成分フィラグリンの機能喪失型の遺伝子変異や炎症に伴う発現の低下が報告されている^{5)~7)}。皮膚バリア機能の異常は非特異的刺激に対する皮膚の被

刺激性を亢進し、抗原感作や炎症を促進する。また、アトピー性皮膚炎患者ではT細胞の活性化およびそれに伴う炎症が亢進しており、病変部位では主に2型ヘルパーT（Th2）型サイトカインであるインターロイキン（IL）-4、IL-5、IL-13およびIL-31の産生異常が認められており、これらの免疫学的異常はバリア機能の脆弱性および痒痒の起点にもなると考えられている⁸⁾。

アトピー性皮膚炎の治療目標は、症状が認められない、あるいは症状があっても軽微であり、かつ、日常生活に支障をきたすような悪化が起こらない状態の維持である¹⁾。アトピー性皮膚炎の炎症を十分に鎮静するための薬剤で、有効性と安全性が多く臨床研究で検討されている抗炎症外用薬に、外用副腎皮質ステロイド、タクロリムス軟膏およびデルゴシチニブ軟膏がある¹⁾。また、2021年に新たな抗炎症外用薬としてジファミラスト軟膏が承認されている⁹⁾。アトピー性皮膚炎は病因が複雑であるにもかかわらず、現状の治療では抗炎症作用を主作用とする外用薬しか選択肢がなく、アトピー性皮膚炎の病態生理に即した、例えば皮膚バリア機能低下を改善する薬剤は存在しない。

2. 尋常性乾癬

尋常性乾癬は、慢性再発性の皮膚疾患で、乾癬患者の約90%を占めており、その主な症状は銀色の鱗屑で覆われた、境界の明瞭な紅斑および紅斑性局面である¹⁰⁾。尋常性乾癬は遺伝的、環境的および免疫学的要因など複数の原因によって発症し、表皮角化細胞の過増殖および分化異常、表皮および真皮への炎症細胞浸潤および皮膚血管系の変化を特徴とする¹⁰⁾。皮膚の病変部では炎症性疾患の発症に

主要な役割を果たす活性化T細胞が増加している。T細胞から産生される炎症性サイトカインは表皮角化細胞を活性化し、その結果、表皮角化細胞の角化亢進、炎症性細胞の浸潤などを伴った乾癬病変を形成すると考えられている¹¹⁾。特に、17型ヘルパーT (Th17) 細胞の活性化・維持に関わるIL-23やTh17型サイトカインであるIL-17AおよびIL-17Fは乾癬の病態形成に重要な役割を担っており、これらサイトカインを標的とした生物学的製剤が高い治療効果を示している¹²⁾。

本邦における尋常性乾癬の治療は、ピラミッド計画に則った治療が実施されており、通常、外用療法から治療を開始する¹³⁾。外用療法において、外用副腎皮質ステロイドが汎用されているが、皮膚の菲薄化、毛細血管拡張などの局所副作用に注意が必要とされる¹⁴⁾。外用ビタミンD₃は比較的安全性の高い外用薬とされるが稀に高カルシウム血症が認められるため、製剤によっては使用量制限が設けられている上、定期的に血中カルシウム濃度をモニターする必要がある¹⁵⁾。尋常性乾癬の新たな外用治療オプションとしては、既存療法よりも、高い有効性と許容可能な安全性プロファイルを持つ薬剤が望まれている。

II AhRとその調節薬

AhRは、ユビキタスに発現するリガンド依存性転写因子であり、皮膚を含むバリア組織で高発現している¹⁶⁾¹⁷⁾。細胞質でAhRにリガンドが結合すると、活性化されたAhR-リガンド複合体はAhR nuclear translocator (ARNT)とヘテロ二量化し、高親和性DNA結合転写因子へと変化する。AhR-リガンド/ARNT複合体は特定のDNA認識部位に結合し、AhR応答性遺伝子の転写を制御する¹⁶⁾¹⁷⁾。これら直接的な転写調節活性に加えて、AhRは核内因子κB (NF-κB) や核因子赤血球2関連因子2 (Nrf2) などの他の転写因子の発現調節を

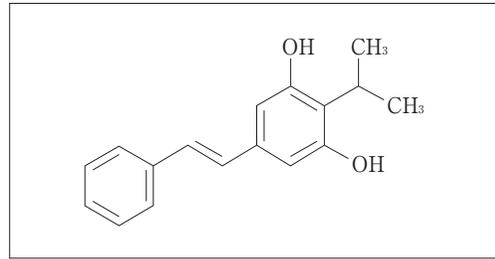


図1 タピナロフの化学構造式

介した間接的な遺伝子発現の調節作用を有する^{16)~18)}。このように、特定のリガンドに依存したAhRの活性化は様々な遺伝子発現の誘導や抑制を引き起こし、免疫の調節や皮膚の恒常性維持など、様々な生理機能において重要な役割を果たしている^{16)~19)}。長年にわたり、天然由来の内因性AhRアゴニスト、環境毒素および治療用化合物といった、AhRに作用する化合物が数多く同定され、研究されてきた。ダイオキシン類、特に2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD) は、最初に発見された最も強力なAhR活性化化合物の1つである¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾。ダイオキシン類は代謝されにくく、健康に悪影響を及ぼす有害物質として知られている。一方で、非ステロイド性の低分子化合物である治療用AhR調節薬 (therapeutic AhR modulating agent : TAMA) のタピナロフは、天然に存在するスチルベノイドの完全合成品で (図1)、TCDDとは異なる部位でAhR複合体に結合するため、その下流の作用も異なると考えられている^{20)~22)}。タピナロフの1%クリームは、尋常性乾癬の外用治療薬として米国ですでに上市されており²³⁾、本邦においても2024年6月にアトピー性皮膚炎および尋常性乾癬の外用治療薬として承認された²⁴⁾。

Ⅲ AhR 調節薬タピナロフの薬理学的特性

1. 作用機序

タピナロフは、DiscoverX BioMAP[®] Diversity Plus Systemを用いたプロファイル解析において、AhRの内因性リガンドである6-formylindolo (3,2-b) carbazole (FICZ)と類似のプロファイルを示したことから、その標的分子はAhRであると推定された²⁵⁾。さらに、AhR-ARNTヘテロ二量体を用いた蛍光シグナル結合試験によりAhRに対するタピナロフの結合を検討した結果、タピナロフはヒトおよびマウスAhRに直接結合することが確認された²⁵⁾。

ヒト末梢血単核細胞をT細胞刺激剤で刺激した後にタピナロフを処置した結果、タピナロフは有意にAhR活性化の指標であるチトクロームP450 (CYP) 1A1のmRNA発現量を増加させ、そのAhR活性化作用が確認された²⁶⁾。また、タピナロフは抗酸化分子であるNAD (P) H : quinone dehydrogenase 1 (NQO1) のmRNA発現を誘導し、その抗酸化作用も示唆された²⁶⁾。ヒト末梢血単核細胞をT細胞刺激剤で刺激し、Th2サイトカインおよびTh17サイトカインの産生に対するタピナロフの作用を評価した結果、タピナロフはIL-4およびIL-17Aの産生を濃度依存的に抑制した²⁶⁾²⁷⁾。

さらに、初代ヒト表皮角化細胞を用いた検討において、タピナロフはCYP1A1に加えて、皮膚バリア機能関連分子であるフィラグリン、ホルネリン、インボルクリンおよびグルコシルセラミド合成酵素のmRNA発現量およびセラミド量をそれぞれ増加させた²⁵⁾²⁸⁾。

以上の結果より、タピナロフはAhRに直接結合することで活性化し、末梢血単核細胞において抗酸化分子の発現を増加させ、IL-4およびIL-17Aの産生を抑制し、表皮角化細胞でバリア機能関連分子の発現を増加させるこ

とが示唆された。

2. アトピー性皮膚炎モデルでの有効性²⁶⁾

アトピー性皮膚炎における有効性を評価するために、マウス2,4-ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) 誘発皮膚炎モデルを用いて、タピナロフを反復経皮投与した際の皮膚炎に対する作用を検討した (図2)。マウスの左耳介の表裏に0.15% DNFBを反復塗布して皮膚炎を誘導し、タピナロフ (0.01%, 0.1%および1%エタノール溶液) は初日から15日間反復経皮投与した。皮膚炎の指標として耳介厚の測定 (耳介腫脹) および病理組織学的評価を、皮膚バリア機能の指標として経表皮水分蒸散量 (transepidermal water loss : TEWL) の測定を行った。加えて、採取した耳介中の*Cyp1a1* および*Nqo1* 発現量およびIL-4量を測定した。

タピナロフは0.01%以上の用量で有意に耳介腫脹を抑制し、用量の増加に応じて耳介皮膚の病理組織学的変化 (真皮への炎症細胞浸潤、表皮肥厚および痂皮形成) を抑制した。さらに、タピナロフは、0.01%以上の用量で有意にTEWLの増加を抑制した。耳介において*Cyp1a1* および*Nqo1* 発現量を増加させ、IL-4量を低下させた。以上の結果より、マウスDNFB誘発皮膚炎モデルにおいて、タピナロフはAhRを活性化して抗酸化作用および抗炎症作用を発揮し、皮膚炎を抑制するとともに、皮膚バリア機能の低下を抑制することが示された。

3. 乾癬モデルでの有効性²⁷⁾

乾癬における有効性を評価するために、マウスIL-23誘発皮膚炎モデルを用いて、タピナロフを反復経皮投与した際の皮膚炎に対する作用を検討した (図3)。マウスの左耳介内にIL-23溶液を3日間投与して皮膚炎を誘導し、タピナロフ (0.01%, 0.1%および1%エタノール溶液) は初日から3日間反復経皮投与した。皮膚炎の指標として耳介厚の測定 (耳介腫脹) および病理組織学的評価を行った。加えて、

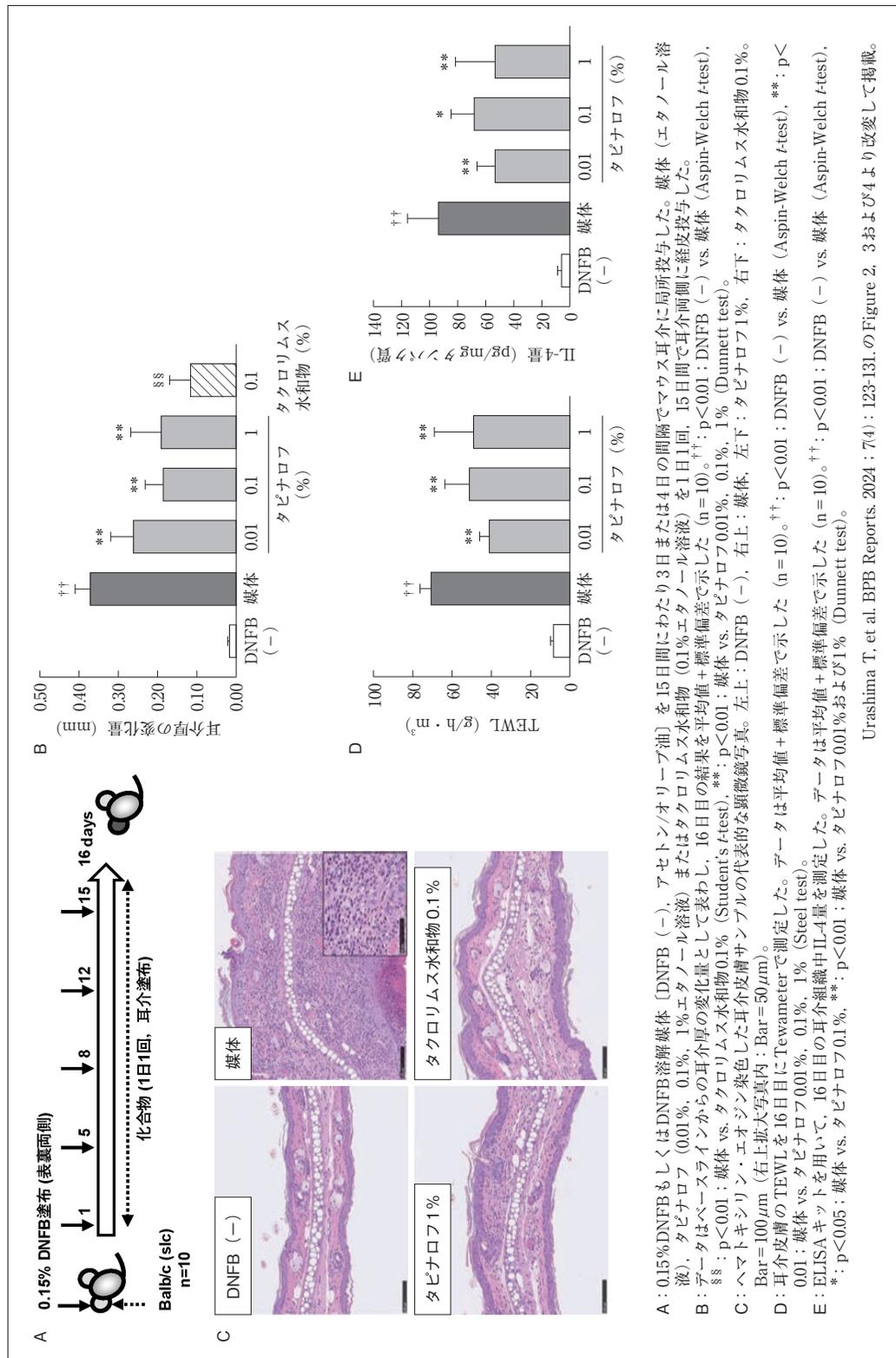


図2 マウス DNFB誘発皮膚炎モデルにおけるタピナロフの作用³⁶⁾

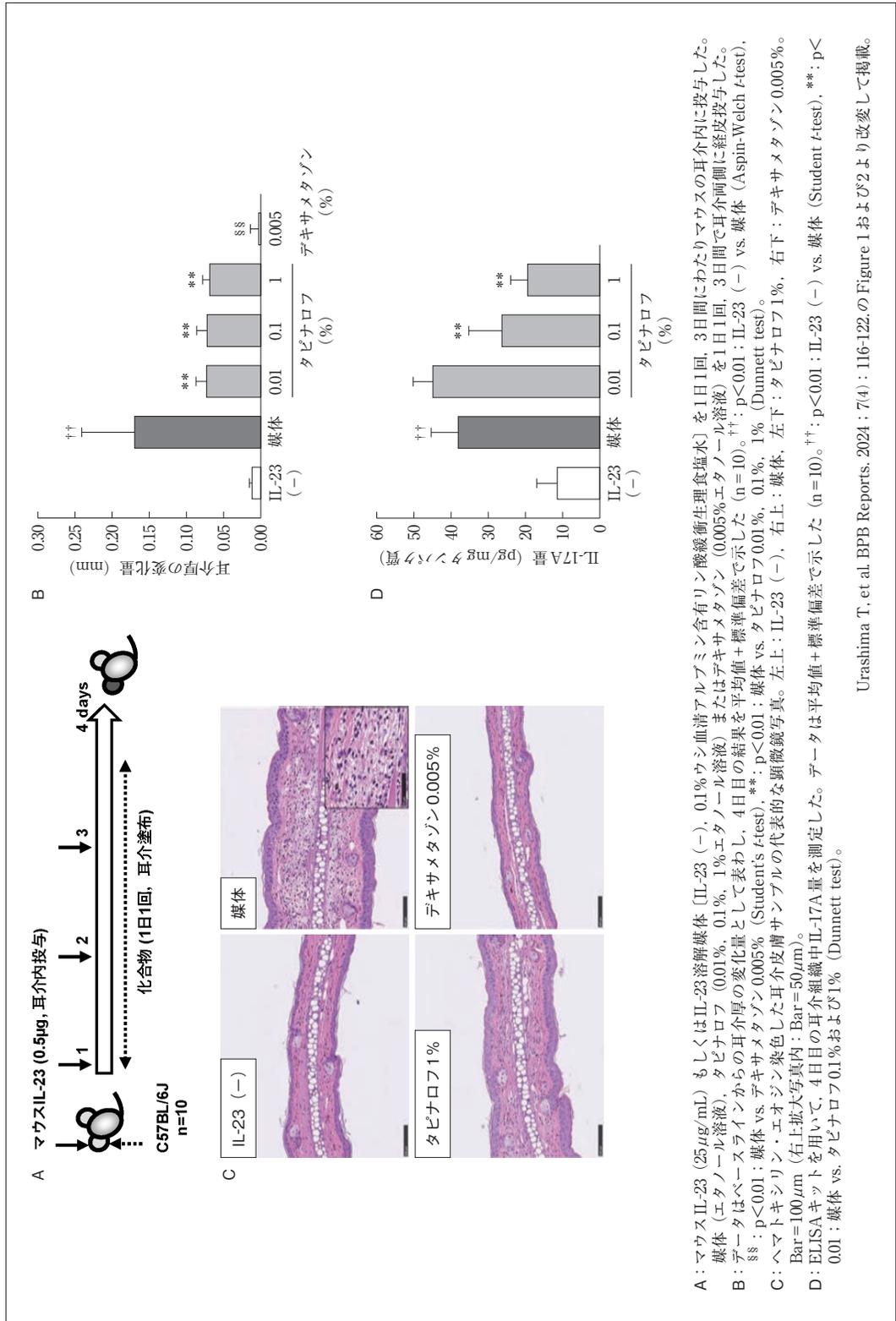


図3 マウスIL-23誘発皮膚炎モデルにおけるタピナロフの作用²⁷⁾

Urashima T, et al. BPB Reports. 2024; 7(4): 116-122. Figure 1および2より改変して掲載。

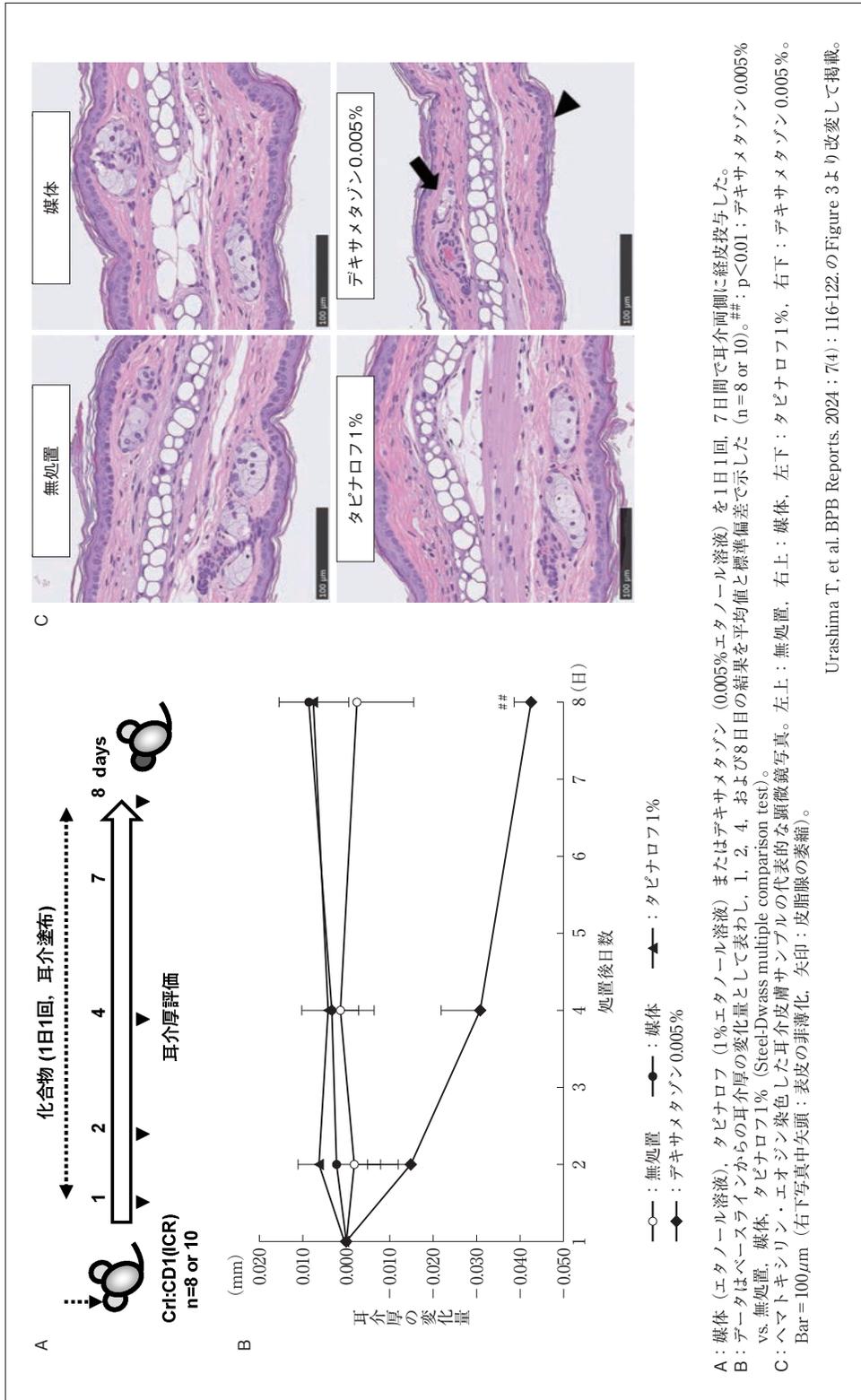


図4 正常マウス皮膚におけるタピナロフの作用²⁷⁾

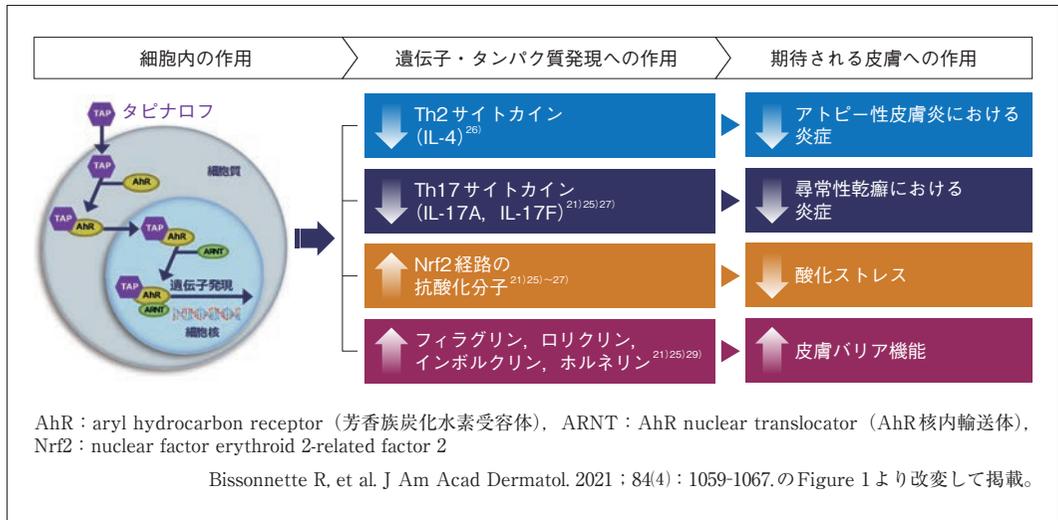


図5 タピナロフの作用機序

採取した耳介中の*Cyp11a1*および*Nqo1*発現量およびIL-17A量を測定した。

タピナロフは0.01%以上の用量で有意に耳介腫脹を抑制し、耳介皮膚の病理組織学的変化（真皮への炎症細胞浸潤、表皮肥厚および痂皮形成）を抑制した。耳介において*Cyp11a1*および*Nqo1*発現量を増加させ、IL-17A量を低下させた。以上の結果より、マウスIL-23誘発皮膚炎モデルにおいて、タピナロフはAhRを活性化して抗酸化作用および抗炎症作用を発揮し、皮膚炎を抑制することが示された。

4. 正常皮膚に対する影響²⁷⁾

正常な皮膚に対する影響を検討するために、正常マウスの耳介に薬剤を1日1回7日間塗布して皮膚の菲薄化を検討した（図4）。その結果、外用副腎皮質ステロイドであるデキサメタゾンには有意な菲薄化作用を示した一方で、タピナロフ1%は耳介厚を変化させなかった。病理組織学的評価においても、デキサメタゾンは表皮の菲薄化や皮脂腺の萎縮を示したが、タピナロフ1%は病理組織学的変化を示さなかった。以上の結果より、タピナロフはマウスの正常皮膚で菲薄化を起こさないことが示された。

結語と今後の展望

タピナロフは、リガンド依存的な転写因子であるAhRを活性化して種々の遺伝子発現を調節し、Th2およびTh17サイトカインの低下および抗酸化分子の発現誘導により、アトピー性皮膚炎および尋常性乾癬の皮膚の炎症を抑制するとともに、バリア関連分子の発現誘導により、皮膚バリア機能を改善することが示唆された（図5）。以上より、アトピー性皮膚炎では、既存の外用治療薬とは異なり、皮膚バリア機能も改善する新たな外用治療オプションとなることが期待される。また、尋常性乾癬においても、外用副腎皮質ステロイドとは異なり、皮膚の菲薄化を起こさない新たな外用治療オプションとなることが期待される。

本稿で紹介した成績以外にも、タピナロフは、IL-4によって誘導されるヒト表皮角化細胞のフィラグリンおよびロリクリンの発現低下を単独で改善するだけでなく、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬との併用効果も示すことが報告されている²⁹⁾。さらにヒト表皮角化細胞においては、痒みの発症抑制に関わるセマ

フォリン3Aの発現を誘導することが報告されている³⁰⁾。また、タピナロフは、常在性メモリーT細胞の活性化や増殖を抑制することも報告されている³¹⁾。これらの作用も含めて、今後タピナロフに関する様々な研究が進み、外用治療薬としての新たな可能性が広がるかもしれない。

利益相反

筆者である浦島利樹、勝田佳朋、小西典子は日本たばこ産業株式会社の社員である。

文 献

- 1) アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. 日皮会誌 2021 ; **131** : 2691-2777.
- 2) Tian J, Zhang D, Yang Y, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis : a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Br J Dermatol*. 2023 ; **190** (1) : 55-61.
- 3) Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014 ; **3** : 61-78.
- 4) Badri T, Kumar P, Oakley AM. Plaque Psoriasis. [Updated 2023 Aug 8]. In : *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2024. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430879/>
- 5) Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol*. 2016 ; **42** : 1-8.
- 6) Kono M, Nomura T, Ohguchi Y, et al. Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy*. 2014 ; **69**(4) : 537-540.
- 7) Kim BE, Leung DY. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012 ; **4**(1) : 12-16.
- 8) Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis : An updated review. *Front Immunol*. 2022 ; **13** : 1068260.
- 9) ジファミラスト軟膏 (モイゼルト[®]軟膏0.3%, 1%) 安全使用マニュアル作成委員会. ジファミラスト軟膏 (モイゼルト[®]軟膏0.3%, 1%) 安全使用マニュアル. 日皮会誌 2022 ; **132**(7) : 1627-1635.
- 10) Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 ; **361**(5) : 496-509.
- 11) Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ; **140**(3) : 645-653.
- 12) Bugaut H, Aractingi S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Front Immunol*. 2021 ; **12** : 621956.
- 13) 飯塚 一. 乾癬治療のピラミッド計画2017. *Visual Dermatology*. 2017 ; **16**(9) : 850-851.
- 14) Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol*. 2021 ; **84**(2) : 432-470.
- 15) マルホ株式会社. オキサロール[®]軟膏25 μ g/g, オキサロール[®]ローション25 μ g/g 添付文書, 2023年4月改訂 (第2版). https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/730155_2691702M1036_2_03 (2024年7月5日閲覧)
- 16) Bock KW. From TCDD-mediated toxicity to searches of physiologic AHR functions. *Biochem Pharmacol*. 2018 ; **155** : 419-424.
- 17) Esser C, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2015 ; **67**(2) : 259-279.
- 18) Haarmann-Stemmann T, Esser C, Krutmann

- J. The Janus-faced role of aryl hydrocarbon receptor signaling in the skin : consequences for prevention and treatment of skin disorders. *J Invest Dermatol.* 2015 ; **135** : 2572-2576.
- 19) Denison MS, Faber SC. And now for something completely different : diversity in ligand-dependent activation of Ah receptor responses. *Curr Opin Toxicol.* 2017 ; **2** : 124-131.
- 20) Hwang J, Newton EM, Hsiao J, Shi VY. Aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor E2-related factor 2 (AHR/NRF2) signalling : A novel therapeutic target for atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2022 ; **31**(4) : 485-497.
- 21) Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, et al. Tapinarof in the treatment of psoriasis : A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol.* 2021 ; **84**(4) : 1059-1067.
- 22) Smith S, McHale K, Creech K, et al. 595 Differential ligand binding distinguishes therapeutic from pathologic Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) modulating agents : implications for inflammatory skin disease. *J Invest Dermatol.* 2020 ; **140**(7) : S81.
- 23) Carmona-Rocha E, Rusiñol L, Puig L. New and Emerging Oral/Topical Small-Molecule Treatments for Psoriasis. *Pharmaceutics.* 2024 ; **16**(2) : 239.
- 24) 鳥居薬品株式会社, 日本たばこ産業株式会社. ブイタマー[®] クリーム1% 添付文書, 2024年6月作成 (第1版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530614_26997A7N1028_1_02 (2024年7月5日閲覧)
- 25) Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, et al. Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *J Invest Dermatol.* 2017 ; **137**(10) : 2110-2119.
- 26) Urashima T, Katsuda Y, Yoshiuchi H, et al. Tapinarof, a Novel Topical Therapeutic Aryl Hydrocarbon Receptor Agonist, Suppresses Atopic Dermatitis-like Skin Inflammation in Mice. *BPB Reports.* 2024 ; **7**(4) : 123-131.
- 27) Urashima T, Katsuda Y, Yoshiuchi H, et al. Pharmacological Properties of Tapinarof in Mice as a Novel Topical Agent for Plaque Psoriasis. *BPB Reports.* 2024 ; **7**(4) : 116-122.
- 28) Sutter CH, Azim S, Wang A, et al. Ligand Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor Upregulates Epidermal Uridine Diphosphate Glucose Ceramide Glucosyltransferase and Glucosylceramides. *J Invest Dermatol.* 2023 ; **143**(10) : 1964-1972. e4.
- 29) Vu YH, Hashimoto-Hachiya A, Takemura M, et al. IL-24 Negatively Regulates Keratinocyte Differentiation Induced by Tapinarof, an Aryl Hydrocarbon Receptor Modulator : Implication in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 ; **21**(24) : 9412.
- 30) Tsuji G, Yumine A, Yamamura K, et al. The Therapeutic Aryl Hydrocarbon Receptor-Modulating Agent Tapinarof Regulates SEMA3A Expression in Human Keratinocytes through NRF2. *J Invest Dermatol.* 2024 ; **144**(3) : 710-713. e8.
- 31) Mooney N, Teague JE, Gehad AE, et al. Tapinarof Inhibits the Formation, Cytokine Production, and Persistence of Resident Memory T Cells In Vitro. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2023 ; **7**(2) : s194.

(受理日 : 2024年9月13日)