上皮細胞由来免疫活性化因子 TSLP の産生制御化合物の探索

瀬川 良 佑

Search for Compounds Regulating TSLP Production

Ryosuke Segawa

Laboratory of Pharmacotherapy of Life-Style Related Diseases, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tohoku University; 6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan.

(Received June 9, 2021)

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is an epithelial cell-derived immunostimulatory factor, which activates several immune cells such as dendritic cells, T cells, and mast cells. Recently, epithelial cell-derived TSLP has gained immense attention as a cytokine that induces allergic immune responses. Therefore, understanding the regulation of TSLP production is an important step in uncovering the pathophysiology of allergic diseases. Moreover, the compounds that regulate TSLP production can be used as therapeutic drugs for the treatment of allergic diseases. We aim to elucidate the detailed regulation of TSLP production from epithelial cells, and in doing so discovered new regulating factors and an inhibitor of TSLP production. This review article explains the role of TSLP in allergic diseases, its regulation, and our research results.

Key words—thymic stromal lymphopoietin; allergy; epithelial cell

1. はじめに

アレルギー疾患はかゆみ等を主症状とする根治の難しい疾患である。アレルゲン特異的な免疫応答が過剰に生じることで病態形成がなされるが、どのようにしてアレルゲンに対する免疫応答が誘導されるのかについては長年明らかとなっていなかった。このアレルゲン特異的な免疫応答の誘導因子として着目されたのが thymic stromal lymphopoietin (TSLP) である。元々、TSLP は胸腺のストローマ細胞株から産生される B 細胞増殖因子として同定された。TSLP の受容体は interleukin (IL)-7 受容体 α 鎖と TSLP 受容体のヘテロダイマーであり、主に免疫細胞に発現する。一方で、TSLP の産生は免疫細胞ではなく主に上皮細胞が担っているという特徴を持つ。上皮細胞から産生された TSLP は樹状細胞等を活性化し、アレルギー性免疫応答の中心的存在である Th2 型のエフェクター T 細胞 (Th2 細胞) の分化・増殖を促す。これにより、アレルゲンに対す

る免疫応答が形成される。そのため、TSLP は上皮細胞由来の Th2 型免疫応答の誘導因子及びアレルギー疾患の治療標的として注目されている。このことから、上皮細胞からの TSLP 産生を制御する因子、その機構の解明はアレルギー疾患の病態形成の理解や新たな治療標的の創出に重要であると考えられる。筆者はこれまで上皮細胞からの TSLP 産生制御機構の解明と治療への応用基盤の構築を目標として研究を行ってきた。そこで、本稿では過去の報告と筆者の研究成果を紹介しながら、TSLP のアレルギー疾患における役割と TSLP の産生制御機構、見い出されてきた TSLP 産生制御化合物の応用可能性について解説する。

2. アレルギー疾患における TSLP の役割

TSLP のアレルギー疾患に対する主な役割について Fig. 1 に示す。従来からアレルギー疾患の発症において上皮細胞はアレルゲンの侵入を防ぐバリアとして非常に重要であるとされてきた。しかしながら、上皮細胞のアレルギー性免疫応答の誘導に対する寄与は明らかでなかった。この上皮細胞によるアレルギー性免疫応答誘導機構に関する研究は TSLP の発見により大きく進展した。TSLP とアレルギー疾患の関係性に関する報告は 2002 年の Soumelis ら

東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野
(〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)
e-mail: ryosuke.segawa.a2@tohoku.ac.jp
本総説は、2020 年度日本薬学会東北支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 1. The Role of TSLP in Allergic Inflammation

TSLP amplifies Th2 type immunity *via* immune cell activation; it also activates neuronal cells and fibroblasts. These processes induce itching and fibrosis, which are the main phenomena associated with allergic diseases.

の報告に始まる。彼らは TSLP 刺激を受けたヒト樹状細胞が naïve T 細胞から Th2 細胞への分化を促すことを見出した。¹⁾ また、誘導された Th2 細胞は、特に炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- α (TNF- α) を強く産生する炎症性 Th2 細胞であることを初めて明らかにした。その後、TSLP 受容体を欠損したマウスではアレルギー性炎症応答が顕著に抑制されることも明らかとなった。^{2,3)} TSLP はアトピー性皮膚炎患者皮膚や喘息患者肺の免疫染色により上皮組織で高発現していることが報告されている。^{1,4)} また、遺伝学的な解析では、TSLP 遺伝子上の多型がアレルギー疾患の発症や症状の重症度と相関することが報告されている。^{5,6)} これらのことが上皮組織由来の TSLP がアレルギー疾患の発症・進展と強く関係していることを表している。

TSLP のアレルギー疾患の病態形成に対する役割は多岐に渡る。TSLP の作用標的は上述した樹状細胞以外にも T 細胞,⁷⁾ マスト細胞,⁸⁾ 好酸球,⁹⁾ 好塩基球,¹⁰⁾ Natural killer T 細胞¹¹⁾ が報告されている。これらの細胞は TSLP 刺激により Th2 型の免疫応答を増強するサイトカインである IL-4/5/13 の産生を促進し、Th2 型免疫応答の活性化に拍車をかける。また、皮膚組織等に常在し、IL-5/13 を産生する natural helper (NH) 細胞あるいは group 2 innate lymphoid cell (ILC2) と呼ばれる細胞集団は TSLP 刺激によりステロイド抵抗性の増殖・活性化を示す。^{12,13)} このことから、アレルギー治療に欠かせないステロイドへの応答性という観点からも TSLP の存在は重要視されつつある。また、TSLP

は神経細胞や線維芽細胞を直接活性化することで、アレルギー疾患に伴う強いかゆみ¹⁴⁾ や線維化¹⁵⁾ を誘導する因子でもある。かゆみによるひっかき行動において、Itch-scratch サイクルと呼ばれるひっかき行動による組織損傷が更なる皮膚炎を誘導し、再びかゆみを誘発するという悪循環を引き起こす。そのため、TSLP もそのサイクルの一部として機能していると予測される。アレルギー患者には複数のアレルギー疾患を併発する場合があります、これをアトピックマーチと呼ぶ。皮膚由来の TSLP はアトピー性皮膚炎の発症だけでなく、喘息や食物アレルギー等の他のアレルギー疾患の進展に寄与する。^{16,17)} このことから、アトピックマーチの発症・進展機構を説明するカギとしても TSLP は着目されている。近年では、TSLP に関する臨床応用への取り組みも行われており、抗 TSLP 抗体がマウスアレルギーモデル¹⁰⁾ 及び喘息患者に対する臨床試験¹⁸⁾ において有効性を示すことが報告されている。これらのことから、TSLP はアレルギー疾患における免疫応答の誘導だけでなく、多角的な疾患形成過程に寄与しており、治療標的としても有望であると考えられる。

3. 上皮細胞における TSLP の産生制御機構

主な TSLP 産生誘導因子とその誘導機構について

瀬川良佑

2012 年 3 月東北大学薬学部薬学科卒業。
2013 年 5 月東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野助手。2019 年 3 月東北大学・博士（薬学）学位を取得。2019 年 4 月同分野助教（現職）。

Fig. 2. The Regulation of TSLP Production

A) Major TSLP induction mechanisms. B) Our findings about the regulation of TSLP expression. EGFR activation enhances TNF- α -stimulated TSLP induction. Hypoxic conditions suppress TSLP induction via HIF activation. Furthermore, the chalcone derivative 16D10 suppresses TSLP induction. These suppressive mechanisms are under investigation. ROS: Reactive oxygen species, TNFR: Tumor necrosis factor receptor.

て Fig. 2(A)に示す。上皮細胞における TSLP の誘導因子には炎症性サイトカインである TNF- α や IL-1, 自然免疫系の活性化を促す Toll like receptor (TLR) アゴニスト, 環境化学物質, プロテアーゼ等が報告されている。^{8,19-21)} これらはすべてアレルギー性炎症の誘導因子でもある。アレルゲン自体も TLR アゴニスト活性やプロテアーゼ活性を持つものが多く,^{22,23)} このことは TSLP の産生自体がアレルゲン侵入に対する初期応答となることを示唆する。また Th2 型サイトカイン刺激が TSLP 産生を増強する。¹⁹⁾ これは, 炎症局所での Th2 型の免疫応答が更なる TSLP 産生を誘導し, それがまた Th2 型免疫応答を活性化させるというアレルギー性炎症の悪循環の形成につながると予想される。これらのことから TSLP の産生制御機構をより深く理解することは, アレルギー疾患の発症過程の理解につながり, これまでなし得なかったアレルギー疾患の予防策の構築や新たな治療戦略の創出につながると筆者は考えている。

既報の TSLP の産生誘導に寄与するシグナル伝達経路は炎症時の種々のサイトカイン産生と類似する。例えば, 炎症性サイトカインや TLR アゴニストによる刺激, 化学物質暴露によって生じる活性酸素種を介した刺激の下流では nuclear factor- κ B (NF- κ B) の活性化が TSLP 発現に重要であ

る。^{23,24)} また, mitogen-activated protein kinase (MAPK) の一種である p38 や extracellular signal-regulated kinase (ERK),^{25,26)} その下流で働く転写因子 activator protein (AP)-1²⁷⁾ や early growth response protein (EGR)-1²⁶⁾ も TSLP の発現誘導への寄与が報告されている。組織中のプロテアーゼ活性の上昇はプロテアーゼ活性を持つアレルゲンの組織侵入や炎症による組織 pH の上昇等によって生じる。このプロテアーゼ活性の上昇は上皮細胞に発現する protease activated receptor 2 (PAR2) の活性化を介して TSLP 発現を誘導する。PAR2 の活性化が転写因子 nuclear factor of activated T-cells (NFAT) を介して TSLP を発現することも報告されている。¹⁴⁾ TSLP は上皮組織・細胞において高発現することから, 上皮細胞特異的な産生制御機構があると予想される。しかし, 上述した産生誘導シグナルは種々のサイトカイン産生と類似しており, 上皮細胞特異的な産生制御はいまだに不明な点が多い。近年では, microRNA による TSLP mRNA 発現制御機構²⁸⁾や TSLP 遺伝子上の DNA メチル化によるエピジェネティックな制御機構²⁹⁾が報告されている。これらの情報も踏まえてその特異的発現制御機構の全貌を明らかにしていく必要がある。その中で筆者は特に皮膚の表皮組織に着目し, 表皮組織で活性化するシグナルによる TSLP 産生制御機構について明

らかとしてきたので、次項にて紹介したい。

4. 表皮組織選択的なシグナルによる TSLP 産生制御

筆者はアレルギー疾患の中でも、特にアトピー性皮膚炎に着目したため、表皮細胞における TSLP 産生制御機構について研究を進めてきた。まず、はじめに着目したのが epidermal growth factor receptor (EGFR) である。EGFR は上皮細胞に高発現しており、炎症刺激に応じて EGF リガンドによる活性化が亢進する。筆者はこの炎症時の EGFR の活性化が TSLP 発現誘導の一端を担うことを明らかにした。³⁰⁾ ヒト表皮細胞株である HaCaT 細胞を TNF- α で刺激した際の TSLP mRNA 発現は EGFR リン酸化阻害剤 AG1478 によって抑制された。この TSLP 発現は EGF リガンドの切り出しを担う酵素 A disintegrin and metalloprotease (ADAM) の阻害剤によっても抑制された。さらに、EGF リガンド単独刺激も TSLP 発現を誘導し、それは ERK 活性化阻害剤により抑制された。これらのことから、TNF- α -ADAM-EGFR-ERK というシグナル伝達の流れが TSLP 発現に寄与することを明らかにした。上皮細胞における EGFR 経路による TSLP 発現誘導はアポトーシス誘導因子 Fas リガンド刺激下やバリアタンパク質 E-cadherin 発現抑制下においても確認されており、^{31,32)} 上皮細胞が TSLP を誘導し易い理由の 1 つになっていると考えられる。一方で、臨床で使われている EGFR 阻害剤は副作用として皮膚障害を伴うことや、EGF リガンドがマウス炎症モデルにおいて抗炎症作用を示すことが報告されている。³³⁾ そのため、臨床応用という観点から考えると、EGFR 経路を直接抑制するのではなく、より TSLP 発現に選択的なシグナル伝達機構を明らかにしていく必要があると考えられる。

次に着目したのが、低酸素シグナルである。正常な表皮組織には血管が届いておらず、常に低酸素環境にある。低酸素時に活性化する転写因子 hypoxia inducible factor (HIF) は皮膚におけるバリアタンパクのフィラグリン発現に重要な役割を果たしていることが分かっている。³⁴⁾ 筆者は皮膚で恒常的に働いている低酸素シグナルが表皮細胞からの TSLP 発現に対して抑制的に働いていることを見出した。³⁵⁾ HaCaT 細胞を低酸素 (1% O₂ 環境) 下で培養すると、通常酸素下培養時よりも TNF- α による

TSLP 発現誘導が抑制された。その一方で、TSLP 以外のサイトカイン発現に対しては抑制作用は示さなかった。このことは、低酸素刺激が NF- κ B や MAPK の抑制ではない作用で TSLP 発現に影響していることを示唆している。TSLP 発現は HIF を活性化する塩化ニッケル (NiCl₂) や dimethyloxallylglycine (DMOG) 処置によっても抑制された。これと同時に、フィラグリンの発現が NiCl₂ や DMOG 処置によって誘導されていることも確認した。これらは、低酸素シグナルの活性化がアトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能低下と TSLP 発現誘導の両方を一度に改善する可能性を示す初めての結果である。一方で、ヒト表皮細胞への紫外線照射時の TSLP 発現には HIF が発現誘導方向に働いているという報告もなされている。³⁶⁾ このことから、HIF の作用は活性化する状況の違いによって大きく異なることが予想されるため、現在は HIF による TSLP 発現抑制機構の詳細なメカニズムの解明に着手している。最近、HIF タンパク質の分解に係わる酵素 prolyl hydroxylase domain containing protein (PHD) の阻害薬が腎性貧血の治療薬として臨床応用され始めた。筆者の研究成果は PHD 阻害薬がアレルギー疾患に対しても有効性を示す可能性を示しており、実際の抗アレルギー作用の評価についても今後の課題であると考えている。

5. 新規 TSLP 産生制御化合物の発見

上皮細胞からの TSLP 産生を選択的に抑制できる TSLP 産生制御化合物は新たなアレルギー創薬のリード化合物となり得る。これまでに TSLP 産生抑制化合物はいくつか報告されているが、それらは NF- κ B や MAPK を阻害するものであり、^{37,38)} 上皮細胞からの TSLP 産生を選択的に抑制することは難しいと予想される。そこで、筆者は独自に見出した TSLP を無刺激下で大量に産生するマウス表皮細胞株 KCMH-1 細胞を用いて TSLP 産生制御化合物の探索を展開してきた。^{39,40)} KCMH-1 細胞は他のマウス及びヒト表皮細胞株と比べて TSLP の産生量が 100 倍以上高く、また、TSLP 以外のサイトカイン産生がほとんどみられない。このことは NF- κ B や MAPK の活性化だけでは説明できない KCMH-1 細胞独自の TSLP 産生制御機構を持つためであると考えている。このような特徴を持つ KCMH-1 細胞を用いて約 2000 種類の化合物の

TSLP 産生への影響を評価した。その結果、カルコン構造を基本骨格とする TSLP 産生抑制化合物 16D10 を見出した。16D10 は NF- κ B の活性化や ERK のリン酸化に影響しなかったことから、これまでの TSLP 産生制御化合物とは異なる作用機序を持つと考えている。16D10 は定量的に炎症性サイトカイン産生を評価できるマウス空気嚢型炎症モデルにおいて、アレルゲンの 1 つである卵白アルブミン (OVA) 刺激による TSLP 産生及び OVA 特異的 immunoglobulin E (IgE) 抗体の産生を抑制した。一方で、16D10 は TNF- α や IL-1 β の産生は抑制しなかった。また、HaCaT 細胞においても TSLP 発現抑制効果を示した。これらのことは 16D10 がマウス及びヒトにおいて TSLP 発現抑制を選択的に行える作用標的を持つこと、実際に抗アレルギー作用を持つことを示している。現在、16D10 の作用機序解明を進めており、既に 16D10 に結合する候補タンパク質を同定し、より詳細な TSLP 産生抑制機構を明らかにしつつある。このことは新たな TSLP 発現制御機構の解明とアレルギー疾患の新規治療標的の創出につながると期待している。

6. おわりに

本稿では、筆者の研究成果も交えながら、TSLP のアレルギー疾患の発症・進展における役割と上皮細胞からの TSLP 産生制御機構に着目した研究内容を紹介してきた。なお、筆者の主な研究成果の概略については Fig. 2 (B) に示してある。近年、TSLP はアレルギー疾患だけでなく、がん組織における免疫制御に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。^{41,42)} さらには COVID-19 感染患者において血清中の TSLP 濃度が上昇することが示唆されており、⁴³⁾ その生理的役割や治療標的としての応用性もより拡充していくと考えられる。また、上皮細胞を介した免疫制御機構に関与する情報伝達物質は TSLP 以外にも IL-33 や IL-25 等が次々と報告されてきている。⁴⁴⁾ このような数々の情報伝達物質の連携の上に成り立つ複雑な上皮細胞と免疫細胞間のクロストークが今後の研究によって明らかになってくることが期待される。筆者も TSLP の産生制御機構解析を進め、より詳細な上皮細胞を介した免疫制御機構の解明や治療応用への基盤構築に貢献していきたい。

謝辞 本稿で紹介した研究成果は東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野 平澤典保教授から手厚い御指導を頂きながら遂行してきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、このような執筆の機会を与えてくださった日本薬学会東北支部奨励賞選考委員の先生方、関係者の先生方にも厚く御礼申し上げます。本研究の一部は、科学研究補助金 (17K19470)、日本医療研究開発機構の支援を受けて行われました。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Soumelis V., Reche P. A., Kanzler H., *et al.*, *Nat. Immunol.*, **3**, 673–680 (2002).
- 2) Zhou B., Comeau M. R., De Smedt T., Liggitt H. D., Dahl M. E., Lewis D. B., Gyarmati D., Aye T., Campbell D. J., Ziegler S. F., *Nat. Immunol.*, **6**, 1047–1053 (2005).
- 3) Al-Shami A., Spolski R., Kelly J., Keane-Myers A., Leonard W. J., *J. Exp. Med.*, **202**, 829–839 (2005).
- 4) Shikotra A., Choy D. F., Ohri C. M., Doran E., Butler C., Hargadon B., Shelley M., Abbas A. R., Austin C. D., Jackman J., Wu L. C., Heaney L. G., Arron J. R., Bradding P., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **129**, 104–111.e9 (2012).
- 5) He J. Q., Hallstrand T. S., Knight D., Chan-Yeung M., Sandford A., Tripp B., Zamar D., Bossé Y., Kozyskyj A. L., James A., Laprise C., Daley D., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **124**, 222–229 (2009).
- 6) Hirota T., Takahashi A., Kubo M., *et al.*, *Nat. Genet.*, **43**, 893–896 (2011).
- 7) He R., Oyoshi M. K., Garibyan L., Kumar L., Ziegler S. F., Geha R. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 11875–11880 (2008).
- 8) Allakhverdi Z., Comeau M. R., Jessup H. K., Yoon B.-R. P., Brewer A., Chartier S., Paquette N., Ziegler S. F., Sarfati M., Delespesse G., *J. Exp. Med.*, **204**, 253–258 (2007).
- 9) Morshed M., Yousefi S., Stöckle C., Simon H. U., Simon D., *Allergy*, **67**, 1127–1137 (2012).
- 10) Sokol C. L., Barton G. M., Farr A. G., Medzhitov R., *Nat. Immunol.*, **9**, 310–318 (2008).
- 11) Nagata Y., Kamijuku H., Taniguchi M., Zie-

- gler S., Seino K. I., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **144**, 305–314 (2007).
- 12) Kabata H., Moro K., Fukunaga K., Suzuki Y., Miyata J., Masaki K., Betsuyaku T., Koyasu S., Asano K., *Nat. Commun.*, **4**, 2675 (2013).
- 13) Liu S., Verma M., Michalec L., Liu W., Sripatha A., Rollins D., Good J., Ito Y., Chu H. W., Gorska M. M., Martin R. J., Alam R., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **141**, 257–268.e6 (2018).
- 14) Wilson S. R., Thé L., Batia L. M., Beattie K., Katibah G. E., McClain S. P., Pellegrino M., Estandian D. M., Bautista D. M., *Cell*, **155**, 285–295 (2013).
- 15) Oh M.-H., Oh S. Y., Yu J., Myers A. C., Leonard W. J., Liu Y. J., Zhu Z., Zheng T., *J. Immunol.*, **186**, 7232–7242 (2011).
- 16) Zhang Z., Hener P., Frossard N., Kato S., Metzger D., Li M., Chambon P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 1536–1541 (2009).
- 17) Han H., Thelen T. D., Comeau M. R., Ziegler S. F., *J. Clin. Invest.*, **124**, 5442–5452 (2014).
- 18) Corren J., Parnes J. R., Wang L., Mo M., Roseti S. L., Griffiths J. M., van der Merwe R., *N. Engl. J. Med.*, **377**, 936–946 (2017).
- 19) Kinoshita H., Takai T., Anh Le T., Kamijo S., Ling Wang X., Ushio H., Hara M., Kawasaki J., Tuan Vu A., Ogawa T., Gunawan H., Ikeda S., Okumura K., Ogawa H., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **123**, 179–186 (2009).
- 20) Satou N., Ishihara K., Hiratsuka M., Tanaka H., Endo Y., Saito S., Iwakura Y., Leonard W. J., Hirasawa N., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **157**, 194–201 (2012).
- 21) Briot A., Deraison C., Lacroix M., Bonnard C., Robin A., Besson C., Dubus P., Hovnanian A., *J. Exp. Med.*, **206**, 1135–1147 (2009).
- 22) Lin Y. P., Nelson C., Kramer H., Parekh A. B., *Mol. Cell*, **70**, 228–241.e5 (2018).
- 23) Li D.-Q., Zhang L., Pflugfelder S. C., De Paiva C. S., Zhang X., Zhao G., Zheng X., Su Z., Qu Y., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **128**, 1318–1325.e2 (2011).
- 24) Lee H.-C., Ziegler S. F., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 914–919 (2007).
- 25) Zhang K., Shan L., Rahman M. S., Unruh H., Halayko A. J., Gounni A. S., *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **293**, L375–L382 (2007).
- 26) Ryu W. I., Lee H., Kim J. H., Bae H. C., Ryu H. J., Son S. W., *Exp. Dermatol.*, **24**, 857–863 (2015).
- 27) Redhu N. S., Saleh A., Halayko A. J., Ali A. S., Gounni A. S., *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **300**, L479–L485 (2011).
- 28) Zhou C., Wang P., Lei L., Huang Y., Wu Y., *Aging (Albany. NY)*, **12**, 9066–9084 (2020).
- 29) Li Y. L., Xing X. Q., Xiao Y., Liu Y. H., Zhou Y. S., Zhuang M., Li C. Q., *Genes Genomics*, **42**, 1399–1406 (2020).
- 30) Segawa R., Shigeeda K., Hatayama T., Dong J., Mizuno N., Moriya T., Hiratsuka M., Hirasawa N., *J. Dermatol. Sci.*, **89**, 290–298 (2018).
- 31) Heijink I. H., Kies P. M., Kauffman H. F., Postma D. S., van Oosterhout A. J. M., Vellenga E., *J. Immunol.*, **178**, 7678–7685 (2007).
- 32) Farley S. M., Purdy D. E., Ryabinina O. P., Schneider P., Magun B. E., Iordanov M. S., *J. Biol. Chem.*, **283**, 919–928 (2008).
- 33) Kim Y.-J., Choi M. J., Bak D.-H., Lee B. C., Ko E. J., Ahn G. R., Ahn S. W., Kim M. J., Na J., Kim B. J., *Sci. Rep.*, **8**, 11895 (2018).
- 34) Wong W. J., Richardson T., Seykora J. T., Cotsarelis G., Simon M. C., *J. Invest. Dermatol.*, **135**, 454–461 (2015).
- 35) Tashiro N., Segawa R., Tobita R., Asakawa S., Mizuno N., Hiratsuka M., Hirasawa N., *PLoS One*, **14**, e0224705 (2019).
- 36) Jang Y., Jeong S. H., Park Y. H., Bae H. C., Lee H., Ryu W. I., Park G. H., Son S. W., *J. Invest. Dermatol.*, **133**, 2601–2608 (2013).
- 37) Orellana A., García-González V., López R., Pascual-Guiral S., Lozoya E., Díaz J., Casals D., Barrena A., Paris S., Andrés M., Segarra V., Vilella D., Malhotra R., Eastwood P., Planagumà A., Miralpeix M., Nueda A., *PLoS One*, **13**, e0189247 (2018).
- 38) Yeo H., Lee Y. H., Ahn S. S., Jung E., Lim Y., Shin S. Y., *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 4350 (2021).
- 39) Segawa R., Yamashita S., Mizuno N., Shiraki M., Hatayama T., Satou N., Hiratsuka M., Hide M., Hirasawa N., *J. Immunol. Methods*, **402**, 9–14 (2014).
- 40) Segawa R., Shiraki M., Sudo S., Shigeeda K.,

- Saito T., Mizuno N., Moriya T., Yonezawa T., Woo J.-T., Hiratsuka M., Hirasawa N., *Eur. J. Pharmacol.*, **851**, 52–62 (2019).
- 41) Pedroza-Gonzalez A., Xu K., Wu T.-C., Asford C., Tindle S., Marches F., Gallegos M., Burton E. C., Savino D., Hori T., Tanaka Y., Zurawski S., Zurawski G., Bover L., Liu Y.-J., Banchereau J., Palucka A. K., *J. Exp. Med.*, **208**, 479–490 (2011).
- 42) De Monte L., Reni M., Tassi E., Clavenna D., Papa I., Recalde H., Braga M., Di Carlo V., Doglioni C., Protti M. P., *J. Exp. Med.*, **208**, 469–478 (2011).
- 43) Choreño-Parra J. A., Jiménez-Álvarez L. A., Cruz-Lagunas A., *et al.*, *Front. Immunol.*, **12**, 593595 (2021).
- 44) Hong H., Liao S., Chen F., Yang Q., Wang D. Y., *Allergy*, **75**, 2794–2804 (2020).