

食事由来アリルヒドロカーボン受容体 (AhR) リガンドによる  
ステロイド抵抗性アレルギー改善作用

摂南大学 薬学部 薬効薬理学研究室 教授

なべ たけし  
奈邊 健

# 食事由来アрил hidrocarbon 受容体 (Ahr) リガンドによる ステロイド抵抗性アレルギー改善作用

摂南大学 薬学部

調査・研究 実施者氏名 奈邊 健、松田将也、霜良勇人、石津愛美

## 【要旨】

アрил hidrocarbon 受容体 (AhR) は、核内転写因子の1つであり、様々な免疫細胞などに発現し、炎症・アレルギーに関与することが知られている。本研究では、健康食品の成分を用いたセルフメディケーションによりステロイド感受性を改善する方法を見出すことを目的とし、AhR リガンド作用を有するタピナロフを対照に、2つの健康食品含有成分 (レスベラトロール及びケルセチン) のステロイド抵抗性に及ぼす影響を、アレルギー重症化に関わる2型自然リンパ球 (ILC2) のステロイド抵抗性増殖モデルを用いて検討した。その結果、タピナロフにはステロイド抵抗性改善作用は認め難く、レスベラトロールおよびケルセチンに、ステロイド抵抗性改善作用が認められた。このうち、レスベラトロールに焦点を当てて有効性の機序を解析したところ、STAT5 Ser 残基のリン酸化抑制作用などが関わる可能性が示唆された。以上より、レスベラトロールは、吸入ステロイド使用患者における病態コントロール向上やステロイド薬の減量に有用である可能性が示唆される。本成績は、セルフメディケーションによる喘息コントロール方法の可能性を示唆するものである。

## 1、調査・研究目的

ステロイド薬は、喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー治療に繁用される外用薬である。一方、難治例では、ステロイド薬の効果が低下すること (ステロイド抵抗性) があるが、その解除方法は限定的である<sup>1)</sup>。申請者は、これまでにアレルギーの重症化に関わる免疫細胞である2型自然リンパ球 (ILC2) を用いて、ステロイド抵抗性発現の機序を解析し、細胞内酵素である Janus kinases (JAKs) や mechanistic target of rapamycin (mTOR) がステロイド抵抗性発現に関与することを示し、JAK 阻害薬や mTOR 阻害薬が ILC2 のステロイド抵抗性発現を抑制すること、さらに、*in vivo* ステロイド抵抗性喘息モデルにおいても、これらの阻害薬がステロイド抵抗性を改善することを明らかにしてきた<sup>2, 3)</sup>。しかし、JAK 阻害薬や mTOR 阻害薬は、がんや炎症性疾患の治療薬として使用されているものの、その適応拡大には副作用の面から大きな障壁があることは否定できない。

一方、アрилハイドロカーボン受容体 (AhR) は、核内転写因子の1つであり、様々な免疫細胞などに発現し、炎症、自己免疫、アレルギーなどに関与することが知られている<sup>4, 5)</sup>。近年、アトピー性皮膚炎治療薬として臨床使用され始めたタピナロフは、AhR に作用して、炎症性サイトカイン産生を抑制するなどの抗炎症効果を示すことが報告されている<sup>6, 7)</sup>。したがって、AhR リガンドがステロイド抵抗性を改善する可能性が考えられる。さらに、健康食品や食事由来の成分には、AhR リガンド様作用を示すものがあり、これらがステロイド抵抗性改善作用を含む抗炎症作用を示す可能性も考えられ、ステロイド薬によるコントロール不良な患者において、ステロイド薬の有効性向上や減量に繋がる。

本研究では、健康食品を用いたセルフメディケーションによりステロイド感受性を改善する方法を見出すことを目的とし、AhR リガンド作用を有するタピナロフを対照に、2つの健康食品含有成分、レスバトロールおよびケルセチンのステロイド抵抗性に及ぼす影響を検討した。すなわち、ILC2 の *in vitro* ステロイド抵抗性増殖反応に及ぼす影響を検討するとともに、その作用機序を解析した。

## 2. 調査・研究方法

### 2-1. マウス肺からの ILC2 の単離

5 週齢雌性 Balb/c マウスの肺をコラゲナーゼ処理し、得られた細胞懸濁液から、ILC2 を、Otaki らの方法<sup>8)</sup> に準じ、CD45<sup>+</sup> CD90.2<sup>+</sup> KLRG1<sup>+</sup> ST2<sup>+</sup> lineage (B220, CD3e, CD4, CD5, CD8a, CD11b, CD11c, CD19, CD34, Fcε R1α, NK1.1, Gr-1, TER119)<sup>-</sup> 細胞として検出した。

すなわち、非特異的結合を阻害するために抗 CD16/32 抗体で処理した後、細胞を pacific blue (PB) 標識抗 CD45 抗体、brilliant violet (BV510) 標識抗 CD90.2 抗体、phycoerythrin (PE) 標識抗 KLRG1 抗体、allophycocyanin (APC) 標識抗 ST2 抗体、fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識 lineage カクテル (抗 CD3ε 抗体、抗 Ly-6G 抗体、抗 B220 抗体、抗 TER19 抗体および抗 CD11b 抗体、1:300)、ならびに FITC 標識抗 CD4 抗体、FITC 標識抗 CD5 抗体、FITC 標識抗 CD8a 抗体、FITC 標識抗 CD11c 抗体、FITC 標識抗 CD19 抗体、FITC 標識抗 Fcε R1α 抗体、FITC 標識抗 NK1.1 抗体、および FITC 標識抗 CD34 抗体によって染色した。本細胞懸濁液中の ILC2 を、FACS Aria<sup>TM</sup> Fusion (software: FACS Diva<sup>TM</sup> version 8.0.1) を用いて検出し、ソーティングした。

### 2-2. ILC2 の *in vitro* 増殖

上記により単離した ILC2 を 10% FBS 含有 RPMI (50 μM 2-mercaptoethanol, non-essential amino acid solution, 10 mM HEPES, 1 mM sodium pyruvate, 100 U/mL penicillin および 100 μg/mL streptomycin を含む) に  $5 \times 10^4$  cells/mL となるように懸

濁した。この細胞懸濁液を、96-well ポリスチレン製 plate に 200  $\mu$ L/well 宛添加した後、IL-33、TSLP および IL-7 (いずれも終濃度 10 ng/mL)、ならびにステロイド薬であるデキサメタゾン (DEX、10 nM、Sigma-Aldrich)、タピナロフ (東京化成工業、1 および 10  $\mu$ M)、レスベラトロール (東京化成工業、1 および 10  $\mu$ M)、ケルセチン (東京化成工業、1 および 10  $\mu$ M)、あるいは溶媒である dimethyl sulfoxide (DMSO、終濃度 0.01%) を各 well に加え、96 h 培養(5% CO<sub>2</sub>、37°C)した。その後、CellTiter-Glo<sup>®</sup> 2.0 reagent (Promega) を添加し、5 min 攪拌した後、GloMax<sup>®</sup> Navigator Microplate Luminometer (GM2000、Promega) を用いて化学発光を測定することにより ILC2 の増殖の程度とした。

### 2-3. ILC2 の STAT5 リン酸化、GR リン酸化および Bcl-xL 発現の解析

上記の ILC2 のステロイド抵抗性に関わると考えられる機序、すなわちサイトカイン刺激による STAT5a Tyr694 リン酸化、STAT5a Ser726 リン酸化および STAT5b Ser731 リン酸化、ならびにグルココルチコイド受容体 (GR) Ser234 リン酸化、さらにアポトーシス阻害因子 Bcl-xL 発現に及ぼすレスベラトロールの影響を観察した。

すなわち、上記 2-2 に示すように、10% FBS 含有 RPMI に  $5 \times 10^4$  cells/mL となるように懸濁した ILC2 を、96-well ポリスチレン製 V 底 plate に添加した後、IL-33、TSLP および IL-7 (いずれも終濃度 10 ng/mL) ならびに DEX (10 nM)、レスベラトロール (1 および 10  $\mu$ M) あるいは DMSO (終濃度 0.01%) を各 well に加え、96 h 培養 (5% CO<sub>2</sub>、37°C) した。

抗 CD16/32 抗体処理後、得られた細胞を Fixation/Permeabilization buffer によって固定および膜透過処理した。洗浄後、ウサギ由来抗マウス p-STAT5a Tyr694 抗体、ウサギ由来抗マウス p-STAT5a Ser726 抗体、ウサギ由来抗マウス p-STAT5b Ser731 抗体、p-GR Ser234 抗体、あるいはウサギ由来抗マウス Bcl-xL 抗体を添加し、インキュベーション (室温、1 h) した。その後、Permeabilization buffer を用いて洗浄し、ヤギ由来 PE 標識抗ウサギ IgG 抗体を添加し、インキュベーション (遮光下、室温、1 h) した。その後、FACS Aria<sup>TM</sup> Fusion および FACS Diva<sup>TM</sup> version 8.0.1 により、ILC2 における STAT5a Tyr694 残基、STAT5a Ser726 残基、STAT5b Ser731 残基、および GR Ser234 残基のリン酸化、ならびに Bcl-xL 発現を解析した。

### 2-4. 統計学的解析

統計学的解析には、JMP Pro 17.2.0 (SAS Institute Japan) を用いた。2 群間の検定には、対応のない t 検定を行い、危険率 5% 未満を有意とした。多群間の検定には、一元配置分散分析を行った後、Dunnett's multiple comparison test を行った。いずれも危険率 5% 未満を有意とした。

### 3. 調査・研究成果

#### 3-1. ILC2 のステロイド抵抗性増殖に及ぼす AhR リガンドの影響

我々は、これまでに *in vitro* 実験において、ILC2 を IL-33、TSLP および IL-7 で混合刺激した場合の増殖反応が DEX 処置によって抑制されないことを報告してきた<sup>2)</sup>。本ステロイド抵抗性増殖反応に対し、AhR リガンドであるタピナロフを処置した場合、10  $\mu$ M の単独処置で抑制を示したものの、DEX との併用により増強は認め難かった (図 1)。

AhR リガンド様作用を含む広範な薬理作用を有するとされるレスベラトロール<sup>9)</sup> およびケルセチン<sup>10)</sup> の効果も検討した。その結果、レスベラトロールは 10  $\mu$ M の単独処置でステロイド抵抗性増殖反応を有意に抑制するとともに、レスベラトロールを DEX と併用した場合、それぞれの単独処置よりも有意に強い抑制を示した (図 2)。また、1 例であるが、ケルセチンもレスベラトロールと同様の効果を示す傾向が認められたが、その程度はレスベラトロールの方が強い傾向にあるようであった (図 3)。

本研究では、AhR リガンドであるタピナロフの効果とともに、健康食品に含まれる AhR リガンド様作用を有する化合物の効果を検討する計画であったが、タピナロフにはステロイド抵抗性改善作用が認められず、むしろ AhR リガンド作用に特異性がないレスベラトロールおよびケルセチンにステロイド抵抗性改善作用が認められた。

以上より、本研究では、当初の研究方針を変更し、レスベラトロールのステロイド抵抗性改善作用に焦点を当てることとした。

#### 3-2. レスベラトロールのステロイド抵抗性改善作用機序の解析

我々は、これまでに ILC2 を上記サイトカインで混合刺激した場合、JAK-STAT5 経路の活性化を介したアポトーシス阻害因子 Bcl-xL 発現<sup>2)</sup>、PI3K/Akt/mTOR 経路の活性化を介した Bcl-xL 発現およびグルココルチコイド受容体 (GR) リン酸化<sup>3)</sup>、ならびに cyclin 依存性キナーゼ (CDK) を介した STAT5 のリン酸化 (11) が引き起こされ、これらが ILC2 の活性化やステロイド抵抗性の発現に関与することを示してきた。

今回、レスベラトロールのステロイド抵抗性抑制作用機序も、これらの Tyr キナーゼや Ser/Thr キナーゼの活性阻害に基づくか否か、さらに Bcl-xL 発現および GR リン酸化に基づくか否かを解析した。その結果、ステロイド抵抗性改善作用を示した 10  $\mu$ M の濃度で、STAT5a Ser726 残基 (図 4B) および STAT5b Ser731 残基 (図 4C) のリン酸化が有意に抑制された。また、程度は軽微であったが、STAT5a Tyr694 残基のリン酸化 (図 4A)、GR Ser234 残基のリン酸化 (図 4D) および Bcl-xL 発現 (図 4E) も抑制される傾向が認められた。

#### 4. 考察

本研究では、当初、AhR リガンドの抗炎症作用がステロイド抵抗性改善にも結びつくという仮説をたて、AhR リガンドであるタピナロフの効果を検討し、それ自身に ILC2 増殖反応を抑制する作用を認めましたが、ステロイドとの併用による相乗作用、すなわちステロイド抵抗性を改善する作用は認め難かった。一方、同時に検討したレスベラトロールは、ステロイドとの併用による明らかな相乗作用を示したことより、ステロイド抵抗性を改善する作用が認められた。したがって、レスベラトロールはステロイド抵抗性を少なくとも一部解除する、すなわち ILC2 のステロイド感受性を高める作用を示したと考えられ、その作用機序は AhR リガンド様作用以外に基づくものと考えられた。

我々は、これまで本ステロイド抵抗性発現には、Tyr キナーゼの一種である JAK、ならびに Ser/Thr キナーゼである Akt/mTOR/S6K1 の活性化が必須であることを示してきた<sup>2,3)</sup>。すなわち、これらの酵素の活性化がステロイド抵抗性発現に直接関連するアポトーシス阻害因子 Bcl-xL の発現を誘導すること、さらに GR リン酸化を誘導して GR 機能を抑制することを報告してきた<sup>2,3)</sup>。また、ILC2 の活性化には Ser/Thr キナーゼである CDK8/19 の活性化も関与することを示してきた<sup>11)</sup>。一方、レスベラトロールは広範な抗炎症作用を示し、その作用機序として、細胞内の種々の酵素を阻害する作用を有することが知られてきた<sup>9)</sup>。以上の知見を考慮にいれ、レスベラトロールの作用機序を解析したところ、STAT5a Ser 残基のリン酸化を有意に抑制する作用を示した。STAT5a Tyr 残基リン酸化や GR Ser 残基リン酸化、Bcl-xL 発現に対しても軽微ではあるが抑制する傾向を示した。

以上より、図5に仮説を示すように、ILC2に IL-33/TSLP/IL-7 刺激を加えると、Ser/Thr キナーゼなどの細胞内酵素が活性化されステロイド抵抗性が誘導される<sup>2,3)</sup>こと、これに対し、レスベラトロールが、これまでの報告<sup>9)</sup>と類似して、複数の細胞内酵素を阻害することでステロイド抵抗性誘導を抑制する可能性が示唆された。

喘息治療には吸入ステロイド薬の長期間使用による気道炎症のコントロールが必須である。ステロイド抵抗性患者において、それを克服する治療は限定的である。JAK 阻害薬や mTOR 阻害薬はステロイド抵抗性を改善するものの、実際に重症喘息の適応拡大に至る過程には副作用の面で高い障壁が存在する。これに対し、レスベラトロールは、すでに健康食品として高い安全性が担保されている。ステロイド抵抗性を示す患者が、レスベラトロール服用下に吸入ステロイド薬を使用すれば、ステロイド薬の効果が向上することやステロイド薬の使用量を減ずることが可能となり、セルフメディケーションを取り入れた喘息治療の可能性が広がる。

一方、本研究では、アレルギー重症化に関わる ILC2 を使用したものの、in vitro 実験のみの成績である。我々は、すでに in vivo ステロイド抵抗性喘息モデルを確立しており<sup>12, 13)</sup>、今後、レスベラトロールが in vivo においてもステロイド抵抗性を改善することを証明することが必須である。また、ヒトの細胞においてもレスベラトロールがステロイド感受性を改善するかどうかについても知ることが重要である。これらについて検討するため、2026 年度の本財団研究助成に申請予定である。

## 5. まとめ

レスベラトロールは、ILC2において、サイトカイン刺激によるステロイド抵抗性の誘導を抑制することが示された。したがって、レスベラトロールは、吸入ステロイド使用患者における病態コントロール向上やステロイド薬の減量に有用である可能性が示唆される。本成績は、セルフメディケーションによる喘息コントロール方法の可能性を示すものである。

## 6. 調査・研究発表(口頭又は誌上発表)

本成績は、第99回日本薬理学会年会(2026年3月17日、仙台)において、下記のようにポスター発表した。

【演題】レスベラトロールは2型自然リンパ球(ILC2)におけるステロイド抵抗性を回復させる  
Resveratrol reverses steroid resistance in group 2 innate lymphoid cells (ILC2)

【演者】奈邊 健、松田将也、霜良勇人、石津愛美、中山 愛、中山幸子、三宮裕也 Takeshi Nabe, Masaya Matsuda, Hayato Shimora, Emi Ishizu, Mana Nakayama, Yukiko Nakayama, Yuya Sannomiya

【所属】摂南大・薬・薬効薬理 Laboratory of Immunopharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

## 7. 引用文献

- 1) Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet*. 2020;395(10221):371-383.
- 2) Shimora H, Matsuda M, Nakayama Y, Maeyama H, Tanioka R, Tanaka Y, Kitatani K, Nabe T. Involvement of Janus kinase-dependent Bcl-xL overexpression in steroid resistance of group 2 innate lymphoid cells in asthma. *Immunology*. 2024;172(4):653-668.
- 3) Matsuda M, Shimora H, Nakayama Y, Matsumura M, Kitao A, Ariyoshi Y, Sannomiya Y, Nabe T. Essential roles of mechanistic target of rapamycin in the induction of steroid resistance in group 2 innate lymphoid cells and severe asthma. *J Pharmacol Exp Ther*. 2025;392(11):103744.
- 4) Poulain-Godefroy O, Bouté M, Carrard J, Alvarez-Simon D, Tsicopoulos A, de Nadai P. The aryl hydrocarbon receptor in asthma: Friend or foe? *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8797.

- 5) Cannon AS, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Targeting AhR as a novel therapeutic modality against inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):288.
- 6) Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, Nicodeme E, Bui T, Simmons C, Coquery CM, Neil J, Pryor WM, Mayhew D, Rajpal DK, Creech K, Furst S, Lee J, Wu D, Rastinejad F, Willson TM, Viviani F, Morris DC, Moore JT, Cote-Sierra J. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans. *J Invest Dermatol.* 2017;137(10):2110-2119.
- 7) Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, Tallman AM, Armstrong A. 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.
- 8) Otaki N, Motomura Y, Terooatea T, Thomas Kelly S, Mochizuki M, Takeno N, Koyasu S, Tamamitsu M, Sugihara F, Kikuta J, Kitamura H, Shiraishi Y, Miyanochara J, Nagano Y, Saita Y, Ogura T, Asano K, Minoda A, Moro K. Activation of ILC2s through constitutive IFN  $\gamma$  signaling reduction leads to spontaneous pulmonary fibrosis. *Nat Commun.* 2023;14(1):8120.
- 9) Chunxiao L, Xin H, Bowen L, Bingqing S, Mengqi Z, Shuwen Z, Jingyuan Z, Jiangtao L. Uncovering the mechanism of resveratrol in the treatment of asthma: a network pharmacology approach with molecular docking and experimental validation. *Front Pharmacol.* 2025;16:1596737.
- 10) Xu J, Hu H, Jiang H, Wei Q, Zhang H, Lu Q. The therapeutic mechanisms of quercetin on inflammatory diseases: an update. *Inflammopharmacology.* 2025;33(6):3015-3049.
- 11) Matsuda M, Fujiwara Y, Yonezawa F, Matsuo K, Ishizu E, Shimora H, Shimizu S, Kitatani K, Kaibori Y, Yamagishi N, Yashiro T, Moro K, Kawakami R, Mikami N, Sakaguchi S, Nabe T. Cyclin-dependent kinase (CDK) 8 and its paralog CDK19 develop group 2 innate lymphoid cell-related lung fibrosis by activating STAT5. *J Immunol.* 2025;214(12):3238-3249.
- 12) Matsuda M, Tanaka Y, Shimora H, Takemoto N, Nomura M, Terakawa R, Hashimoto K, Sakae H, Kanda A, Iwai H, Kitatani K, Nabe T. Pathogenic changes in group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in a steroid-insensitive asthma model of mice. *Eur J Pharmacol.* 2022;916:174732.
- 13) Shimora H, Matsuda M, Takemoto N, Nomura M, Hamaguchi J, Terakawa R, Inaba M, Kitatani K, Nabe T. Steroid-Insensitive Gene Expression of Extracellular Matrix Components and Pro-fibrotic Factors in the Lung Associated with Airway Hyperresponsiveness in Murine Asthma. *Biol Pharm Bull.* 2024;47(1):227-231.

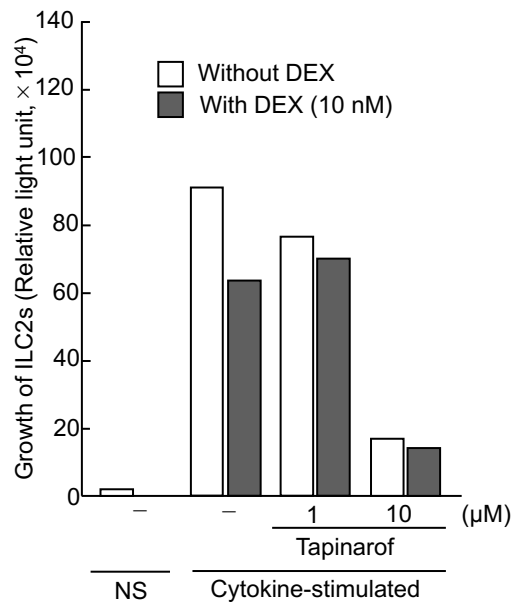


図1 サイトカイン刺激による ILC2 のステロイド抵抗性増殖に及ぼすタピナロフの影響。  
 精製した ILC2 をサイトカイン (IL-33、TSLP および IL-7) 刺激し、4 日間培養することで増殖反応を観察した。デキサメサゾン (DEX、10 nM) およびタピナロフ (1 及び 10 μM) は、それぞれ単独あるいは併用で培養液中に添加した。それぞれのカラムは 1 例の値を示している。NS: 非刺激

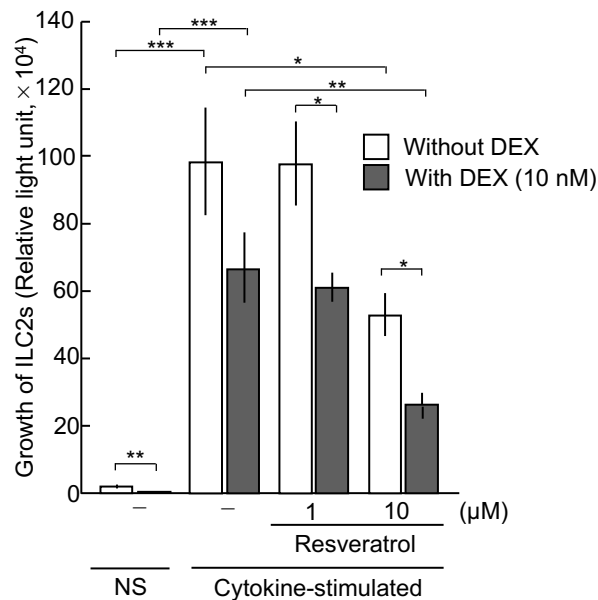


図2 サイトカイン刺激による ILC2 のステロイド抵抗性増殖に及ぼすレスベラトロールの影響。  
 精製した ILC2 をサイトカイン (IL-33、TSLP および IL-7) 刺激し、4 日間培養することで増殖反応を観察した。デキサメサゾン (DEX、10 nM) およびレスベラトロール (1 及び 10 μM) は、それぞれ単独あるいは併用で培養液中に添加した。それぞれのカラムは 3 例の平均 ± 標準誤差を示している。NS: 非刺激。\*, \*\* および \*\*\*: それぞれ p < 0.05, 0.01 および 0.001 (統計学的有意差)。

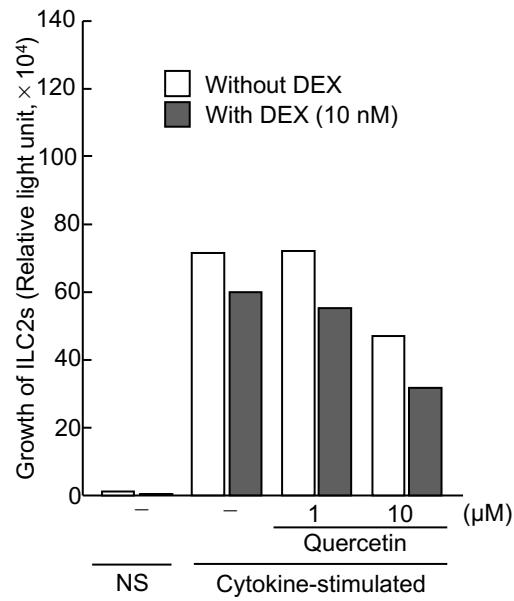


図3 サイトカイン刺激による ILC2 のステロイド抵抗性増殖に及ぼすケルセチンの影響。  
 精製した ILC2 をサイトカイン (IL-33、TSLP および IL-7) 刺激し、4 日間培養することで増殖反応を観察した。デキサメサゾン (DEX、10 nM) およびケルセチン (1 及び 10 μM) は、それぞれ単独あるいは併用で培養液中に添加した。それぞれのカラムは 1 例の値を示している。  
 NS: 非刺激

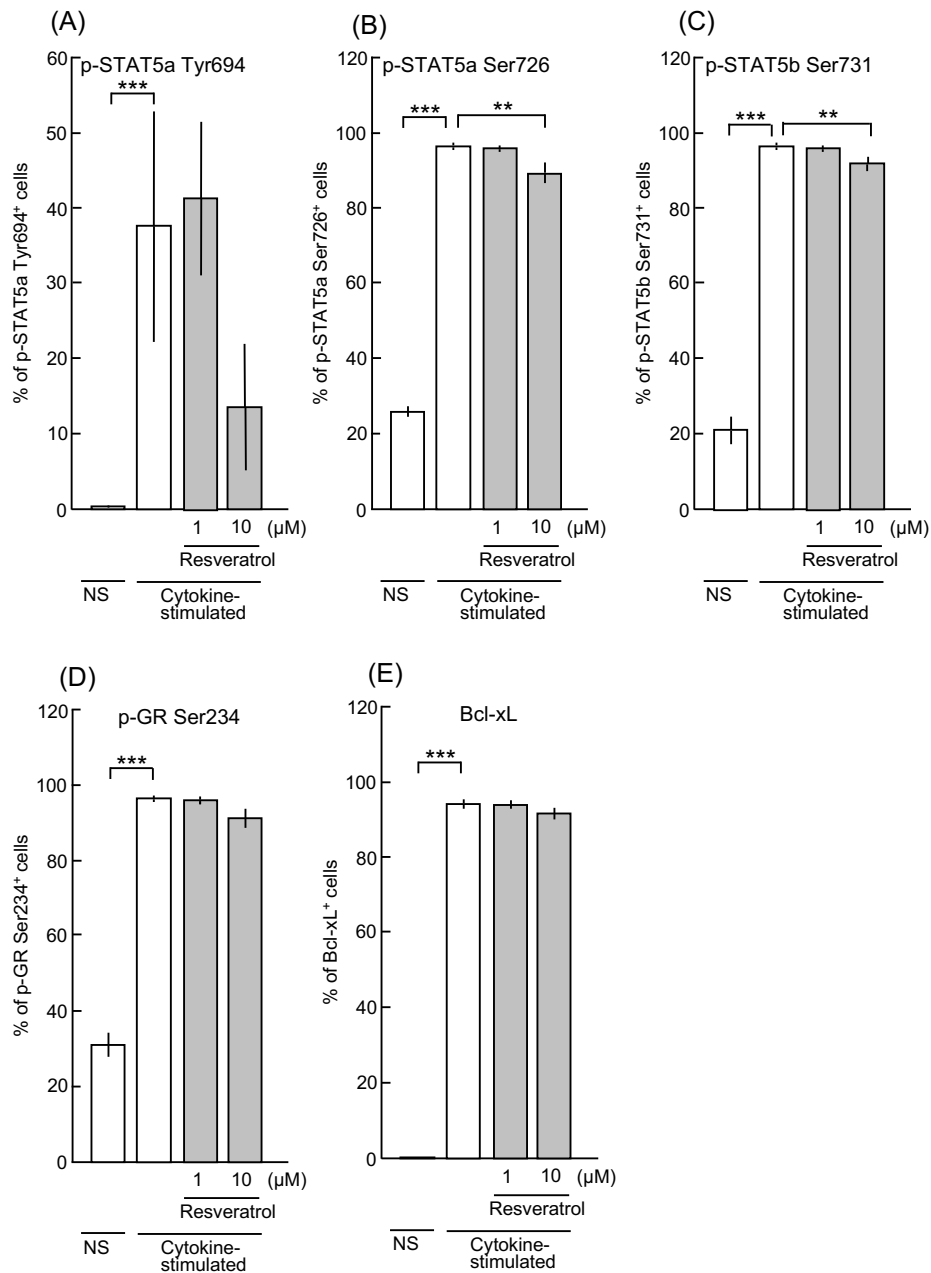


図4 ILC2におけるサイトカイン刺激によるSTAT5 Tyr残基(A)およびSer残基(BおよびC)のリン酸化、GR Ser残基のリン酸化(D)、ならびにBcl-xL発現(E)に及ぼすレスベラトロールの影響。

精製したILC2をサイトカイン(IL-33、TSLPおよびIL-7)刺激し、4日間培養した後、p-STAT5a Tyr694、p-STAT5a Ser726、p-STAT5b Ser731、p-GR Ser234およびBcl-xL陽性細胞をフローサイトメーターで検出した。デキサメサゾン(DEX、10 nM)およびレスベラトロール(1及び10 μM)は、それぞれ単独あるいは併用で培養液中に添加した。それぞれのカラムは6例の平均±標準誤差を示している。NS: 非刺激。\*および\*\*\*:それぞれp<0.01および0.001(統計学的有意差)。

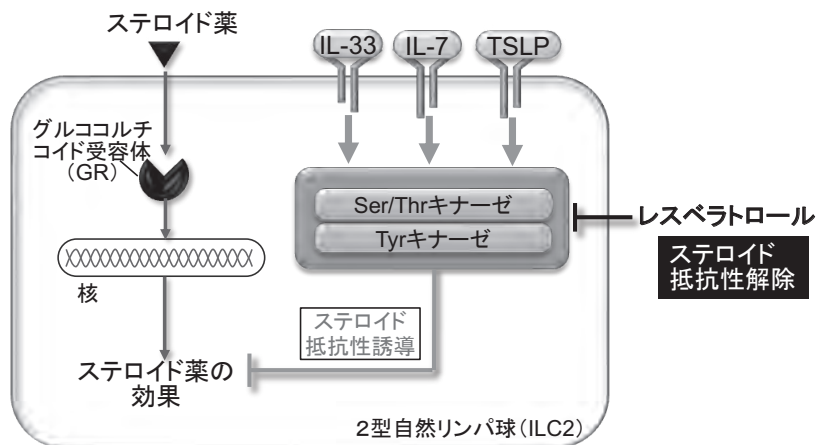


図5 レスベラトロールによるステロイド抵抗性改善作用機序の仮説。

ILC2において、サイトカイン刺激で活性化された Ser/Thr キナーゼや Tyr キナーゼはステロイド抵抗性を誘起すると考えられる。レスベラトロールは、これらの細胞内酵素を阻害することでステロイド抵抗性誘導を抑制する可能性が考えられる。

**Title:** Improvement of steroid-resistant allergy by dietary aryl hydrocarbon receptor (AhR) ligands

**Name:** Takeshi Nabe, Masaya Matsuda, Hayato Shimora, Emi Ishizu

Affiliation and Authors: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

**Abstract**

The aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a nuclear transcription factor expressed in various immune cells, and is known to be involved in inflammation and allergic responses. In this study, we aimed to identify a strategy to improve steroid sensitivity through self-medication using dietary or health food-derived compounds. Using tapinarof, an AhR ligand, as a reference compound, we investigated the effects of two health food-derived components, resveratrol and quercetin, on steroid resistance in a proliferation model of type 2 innate lymphoid cells (ILC2), which are implicated in the exacerbation of allergic diseases. Our results showed that tapinarof had little effect on improving steroid resistance, whereas both resveratrol and quercetin ameliorated steroid resistance. Further mechanistic analysis focusing on resveratrol suggested that its beneficial effects may be associated with the inhibition of phosphorylation at the serine residue of STAT5a. These findings suggest that resveratrol may be useful for improving disease control and reducing steroid dosage in patients receiving inhaled corticosteroids. This study highlights the potential of self-medication using dietary components as a novel approach for asthma management.