

## ヘルパーT細胞サブタイプ Th1 および Th2 特異的サイトカイン分泌に及ぼす 内分泌かく乱化学物質および類縁物質の影響

矢野一馬、中島羊奈子、大野修司、中陳静男

星薬科大学薬学部生化学教室

【目的】近年、環境由来の化学物質が内分泌かく乱化学物質として特に野生生物の生殖系に影響して、雌性化等の影響を及ぼしている可能性が指摘され、さらに脳神経系や免疫系に対しても深刻な影響を与えることが懸念されている。また、近年増加傾向にある自己免疫疾患やアレルギー疾患など各種免疫疾患は免疫系細胞である Th1-Th2 のバランス崩壊が発症の一つの要因と考えられている。本研究では、CD3 抗体刺激脾細胞から分泌される Th1 特異的サイトカインである IFN- $\gamma$  と Th2 特異的サイトカインである IL-4 の産生に及ぼす内分泌かく乱物質及びその類縁物質の影響を *in vitro* において検討した。

【方法】CBA/J マウス 6 週齢の雌から脾臓を摘出し、常法により細胞を得た。得られた脾細胞は、細胞数を  $5 \times 10^6$  cells/mL とし種々の濃度の検体を添加し、抗マウス CD3 抗体で刺激を行った。5%CO<sub>2</sub>、37°C において 48 時間培養後上清を採取し、各種サイトカイン(IFN- $\gamma$  および IL-4)を ELISA 法により測定した。また、培養上清中に逸脱する LDH 活性を測定し、細胞毒性の指標とした。【結果】アルキルフェノール類およびフタル酸エステル類中の数種の化合物は、細胞毒性が認められない濃度で IFN- $\gamma$  および IL-4 の分泌を濃度依存的(1-30  $\mu$  M)に抑制した。同様に、植物エストロジェンを含む各種フラボノイド中の数種の化合物も比較的高濃度(10, 30  $\mu$  M)であるが、細胞毒性が認められない濃度で IFN- $\gamma$  および IL-4 の分泌を濃度依存的に抑制した。有機スズ化合物の中の数種は、細胞毒性が強いが、毒性が認められない低濃度域(3-100nM)で IFN- $\gamma$  および IL-4 の分泌を抑制した。【考察】今回の実験結果から、実験に用いた内分泌かく乱化学物質および類縁物質の中には、Th1 細胞および Th2 細胞特異的サイトカイン分泌を選択的に抑制するものはなかったが、両サイトカイン分泌を低濃度域で抑制するものがあり、これらの化合物の曝露により免疫系が抑制される可能性が示唆された。

### Effect of Some Endocrine Disruptors and Related Chemicals on Secretion of Th1 Cytokines and Th2 Cytokines from Anti CD3- Stimulated Spleen Cells

Kazuma Yano, Yonako Nakajima, Shuji Ohno, and Shizuo Nakajin

Department of Biochemistry Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

The present research was performed to elucidate the effects of endocrine disruptors on the production of IFN- $\gamma$ , a Th1 specific cytokine, and IL-4, a Th2 specific cytokine, which are secreted from anti CD3-stimulated mouse spleen cells. Exposure of some chemicals in alkyl phenols and phthalate esters significantly inhibited the secretion of IFN- $\gamma$  and IL-4 in dose-dependent manner (1-3  $\mu$  M). In the same way, exposure of some chemicals in flavonoids significantly inhibited the secretion of both cytokine in comparatively high concentrations (10, 30  $\mu$  M). Exposure of some chemicals in organotin, which has most cytotoxic effect, significantly inhibited the secretion of Th1 specific cytokine IFN- $\gamma$  and the Th2 specific cytokine IL-4 in dose-dependent manner (3-100 nM) which concentration did not affect cytotoxicity to spleen cells.