

AhR の内在性リガンドを考慮に入れたダイオキシンリスクの再評価

高橋美加^{*1}、関澤純^{*2}、松田知成^{*3}

^{*1} 国立保健医療科学院建築衛生部

^{*2} 国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部

^{*3} 京都大学地球環境学大学院

ダイオキシンの有害性はアリルヒドロカーボン受容体(AhR)経由で発揮されることは知られているが、AhR に結合能力を持つ化学物質は多種見出されている。われわれは人体内に相当量(血清中 0.07hM、尿中 0.2nM)存在し、AhR に対しダイオキシンの 50 倍親和性の高いリガンド(インディルビン: Idb)を見出した(Adachi et al., 2000)。Idb はトリプトファンから生成するが AhR が生体内で重要な役割(例えば、セルサイクルの制御やエストロゲンレセプターとのクロストークなど)を果たす上で生理的なリガンドとして機能している可能性を持つ。他方、ダイオキシンは Idb に比べ、はるかに難分解性のため AhR 経由のシグナルを生理的な必要性に無関係に恒常的に発生させ、有害影響を引き起こすことが推定される。生体内のダイオキシンよりはるかに高い親和性を AhR に対してもつリガンドが相当量存在すること、および、その生理的役割を考慮に入れてダイオキシンのリスクを再評価する必要があると考えられ、いくつかの徴候をもとにモデルを提示する。

Re-evaluation of dioxin risk based on presence of endogenous ligand for AhR

Mika Takahashi^{*1}, Jun Sekizawa^{*2}, and Tomonari Matsuda^{*3}

^{*1} Department of Architectural Hygiene Engineering and Housing, National Institute of Public Health

^{*2} Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Japan

^{*3} Graduate School of Global Environmental Studies, Kyoto University, Japan

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) is shown to play an important role in manifestation of dioxin toxicity. Various ligands for AhR were reported, however we found a new ligand for AhR (indirubin: Idb) which has 50 times higher affinity than dioxin and exists in appreciable amounts (0.07 nM in serum 0.2 nM in urine) in human body, Idb can be formed from tryptophan, and putatively exerts important physiological roles in the cells via AhR such as cell cycle regulation, and cross-talk with estrogen receptor. On the other hand, dioxin can express persistent signals by binding to the AhR, and hence causes hazardous effects through neglecting physiological needs. We propose to re-evaluate risk from dioxin exposure by taking into consideration of a high affinity endogenous ligand, Idb, which exists in appreciable amounts in the human body and may play important roles in the cell's physiology, based on several evidences.