ダイオキシン受容体の機能と炎症性疾患

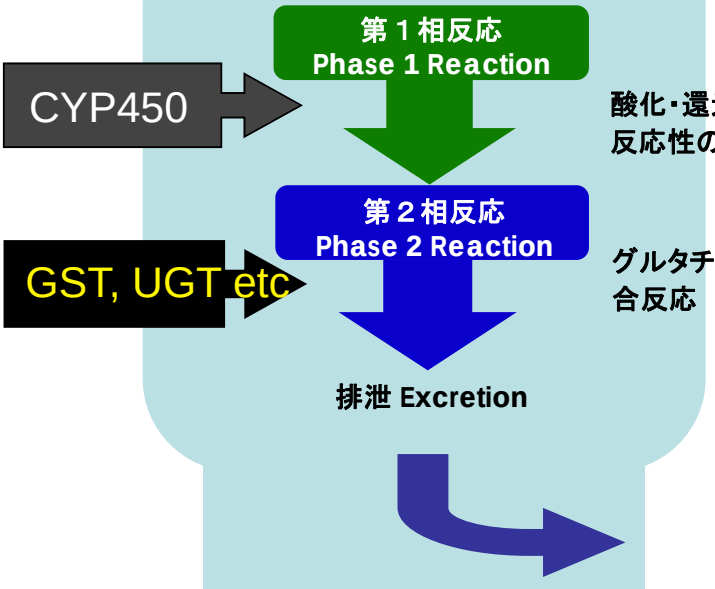
Functional Contribution of Dioxin Receptor to Pathogenesis of Inflammatory Diseases

東北大学医学系研究科
医化学分野

本橋ほづみ
Hozumi Motohashi

私たちをとりまく様々な化学物質と生体防御機構

Cytoprotective Mechanisms against Environmental Chemicals

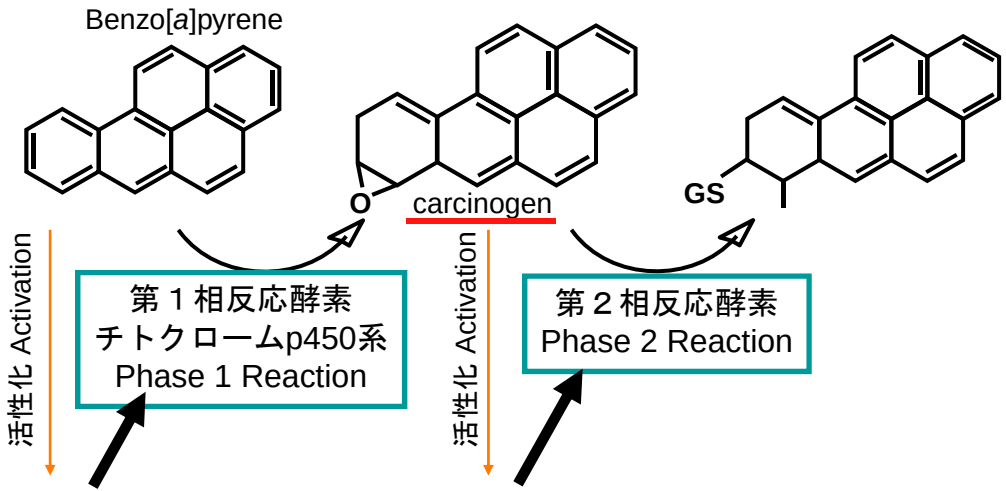


酸化・還元・水酸化などの反応により反応性の高い中間体を生成する

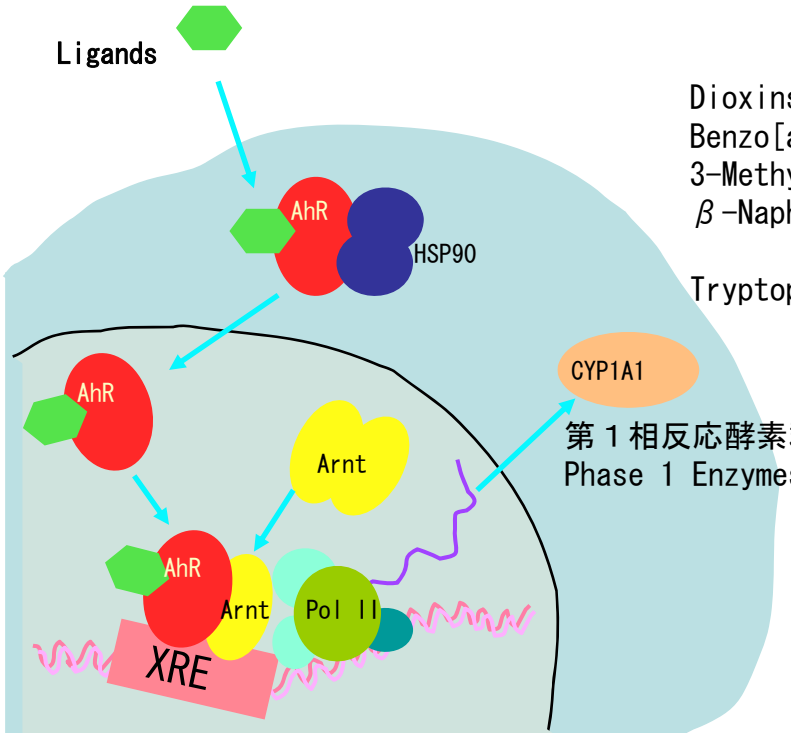
グルタチオン、グルクロン酸、などとの抱合反応

芳香族炭化水素の解毒に関与する転写因子

Transcription Factors Inducing Detoxifying Enzyme Genes



AhRによる転写制御メカニズム
Transcriptional Activation by AhR



Dioxins
Benzo[a]pyrene
3-Methylcholanthrene
β-Naphthoflavone

Tryptophane derivatives

動物種による
AhR分子のダイオキシン親和性の違い
Affinity of AhR to Dioxins

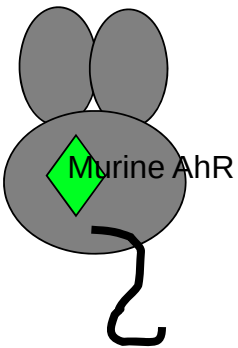
	LD50 (μg/kg)	Kd (nM) of AhR	
Guinea Pig	1-2	0.06 [a]	
Monkey	70	0.26 [a]	[a] Hepatic AhR
Hamster	5,500	0.33 [a]	
Rat Sprague-Dawley	25~60		
Rat Han/Wistar	>9,600		
Mouse C57B6	132	0.27 [b]	
Mouse DBA/2	620	1.66 [b]	[b] Recombinant AhR
Human		1.58 [b]	

(Ema et al, J Biol Chem 1994; Hahn et al, Rev Toxicol 1998)

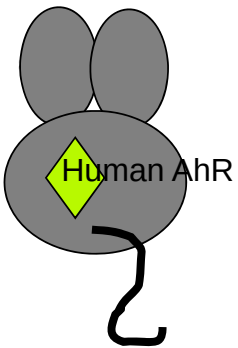
低親和性AhRをもつマウスでは ダイオキシンによる奇形がおこりにくい

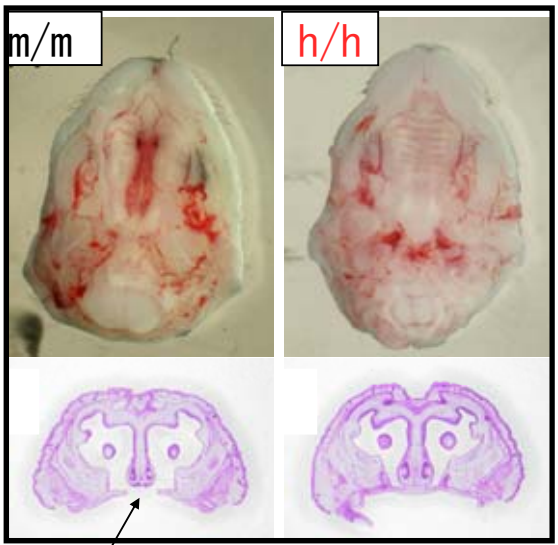
Adverse Effects of Dioxins Depends on AhR Function

野生型マウス
マウス型AhRをもつ
マウス



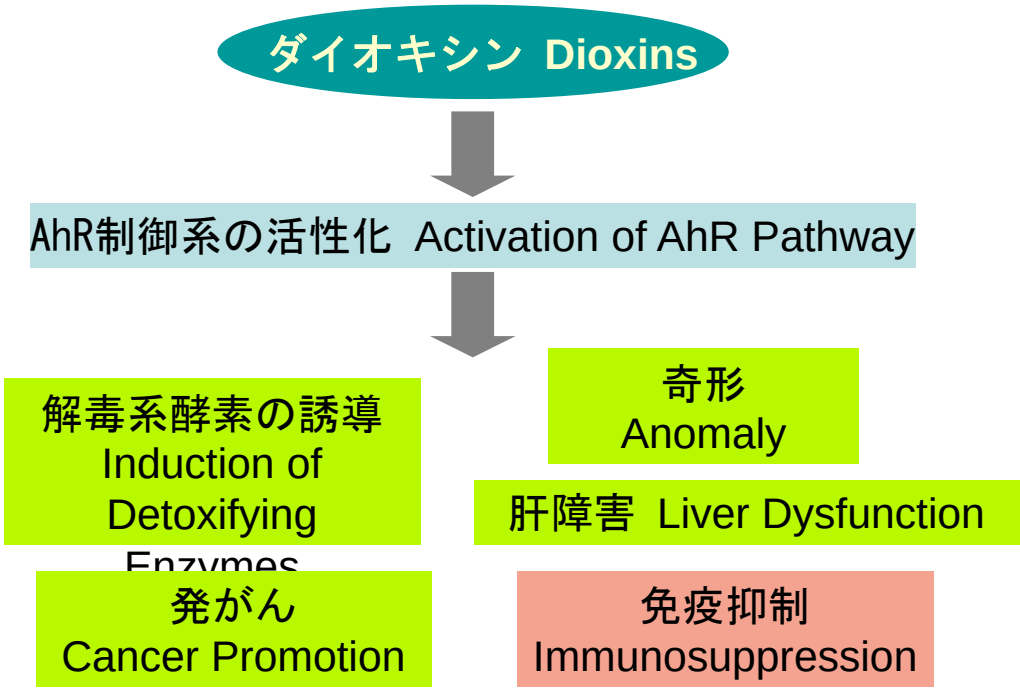
ヒト型AhRをもつマ
ウス





(Moriguchi et al., PNAS 2003)

生体に対するダイオキシン類の影響
Biological Effect of Dioxins



炎症性疾患と環境異物

Inflammatory Diseases & Environmental Chemincals

ディーゼル排気(DEP)と喘息・鼻炎との関係

喫煙と喘息・鼻炎との関係

芳香族炭化水素と過敏性皮膚炎との関係

環境異物はアレルギー性疾患のリスクファクターの一つである
Environmental chemicals are one of the risk factors of allergic disorders.

喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症など、いずれかのアレルギー性疾患に罹患している患者は、国民の３割以上に上る。
（平成１６年度版厚生労働白書）

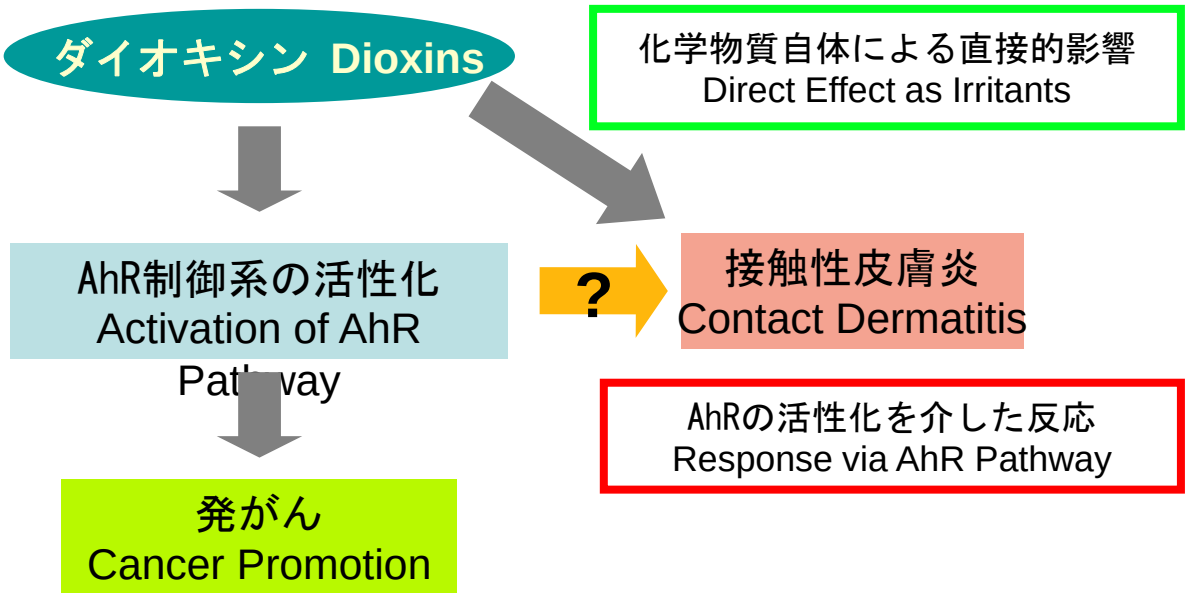
環境化学物質への曝露によりアレルギー性疾患は増悪するか？
Do the environmental chemicals exacerbate allergic disorders?

AhR制御系の活性化は炎症を惹起するか？

Activation of AhR Pathway Provokes Inflammation?

生体に対する芳香族炭化水素類の影響

Biological Effects of Arylhydrocarbons Other than DIoxins



AhR制御系の活性化は炎症を惹起するか？

Activation of AhR Pathway Provokes Inflammation?

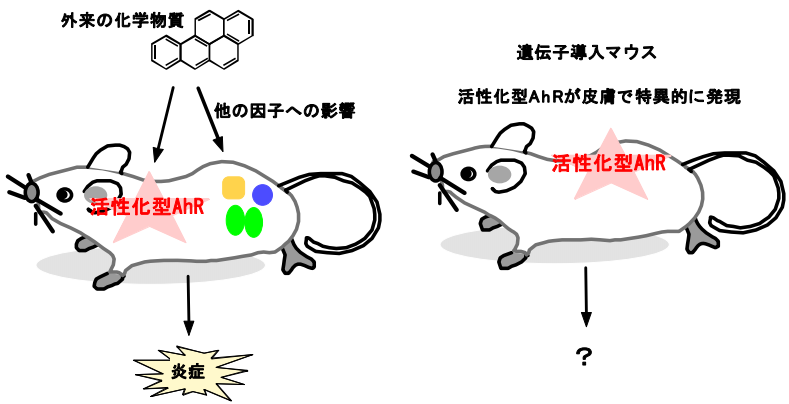
リガンドの種類(Which ligand?)
AhRを介さない応答系の存在

リガンド非存在下で恒常的活性化
状態にあるAhR変異体を利用
Constitutively activated AhR

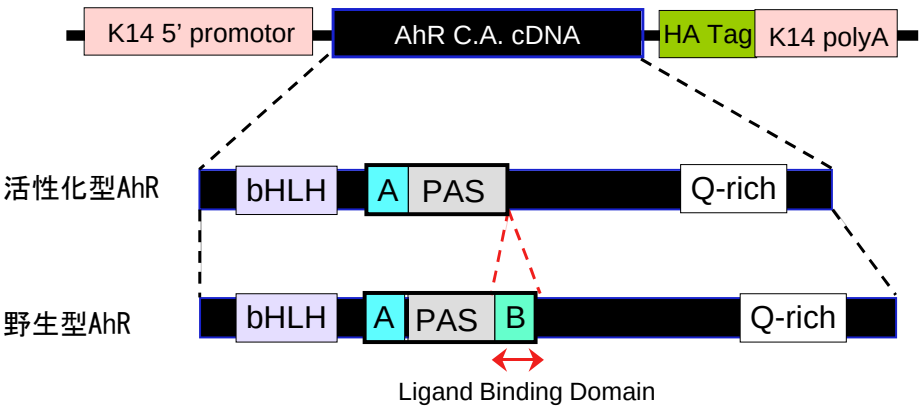
AhRが活性化される細胞系列
(Which cell lineage?)

最初に環境異物に暴露される
皮膚ケラチノサイトに着目
Keraticytes

実験の戦略

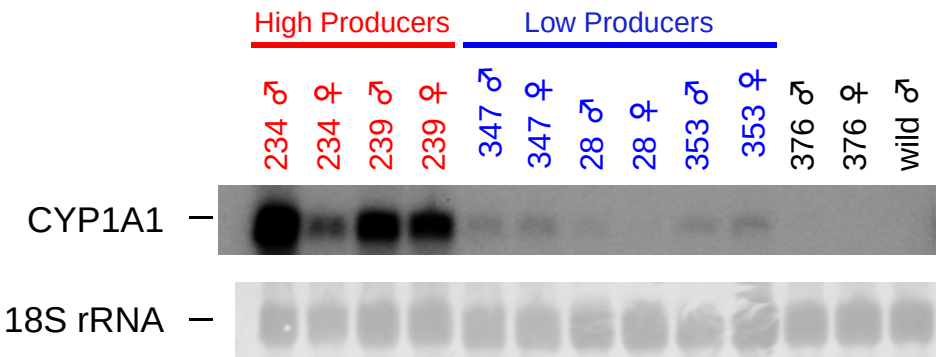


皮膚特異的な活性化型AhR過剰発現マウスの作製
Generation of Constitutively Activated AhR-Expressing Transgenic Mice



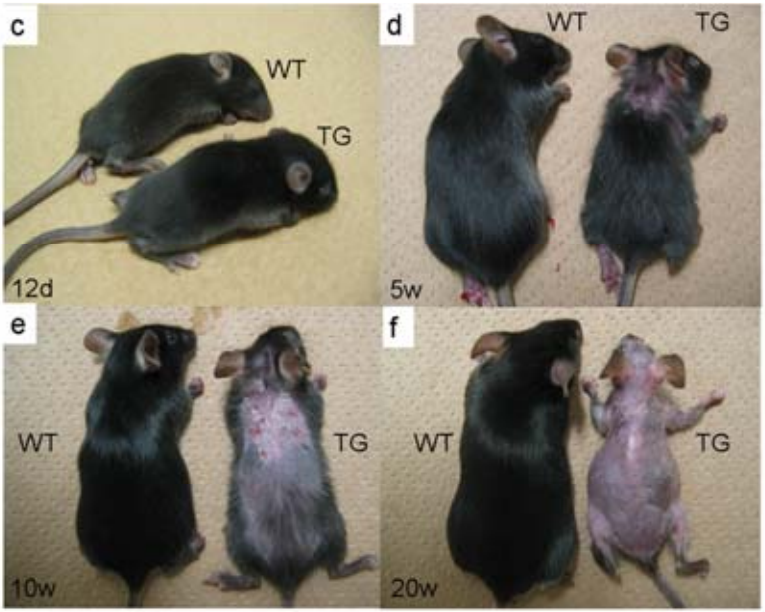
(Tauchi et al., Mol Cell Biol 2003)

トランスジェニックマウスにおける CYP1A1の発現 Target Gene Expression in Transgenic Mice



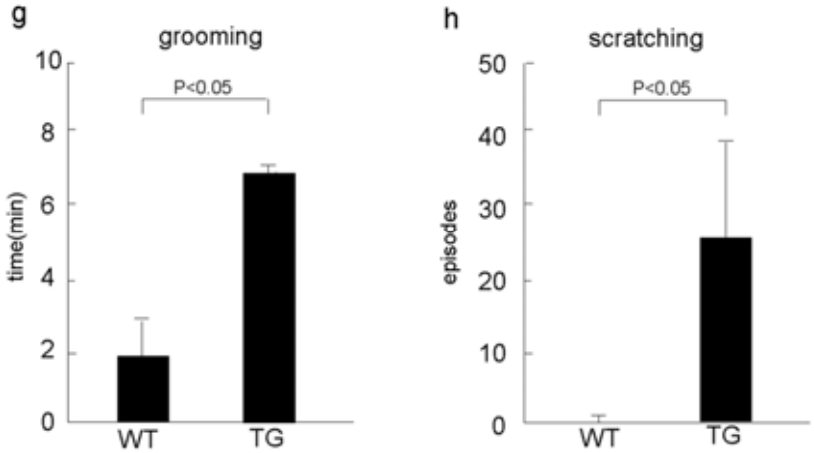
活性化型AhR高発現ライン239の症状

TG Mice Developed Postnatal Spontaneous Dermatitis



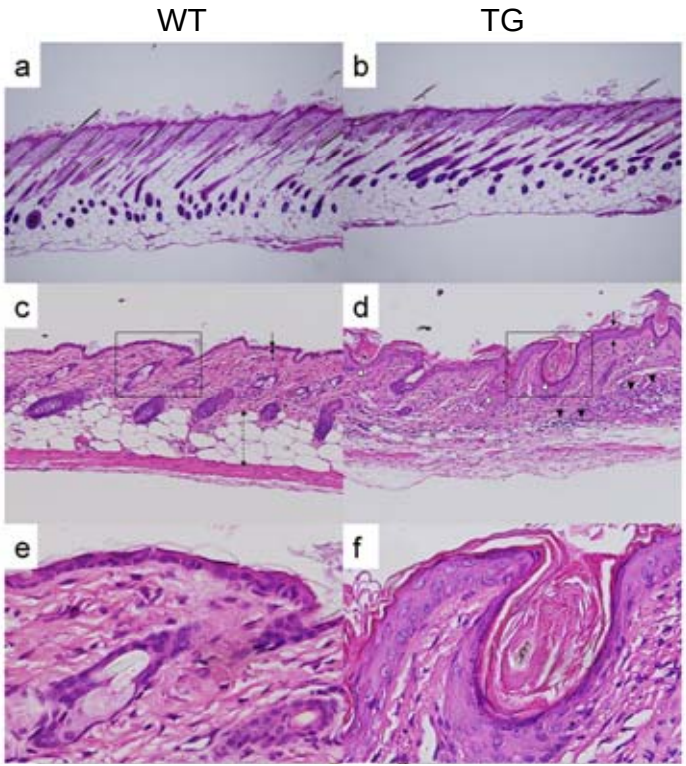
かゆみを伴う炎症症状

TG Mice Suffer from Severe Itchiness



活性化型AhRによる皮膚の組織学的変化

Histology of Dermatitis in TG Mice

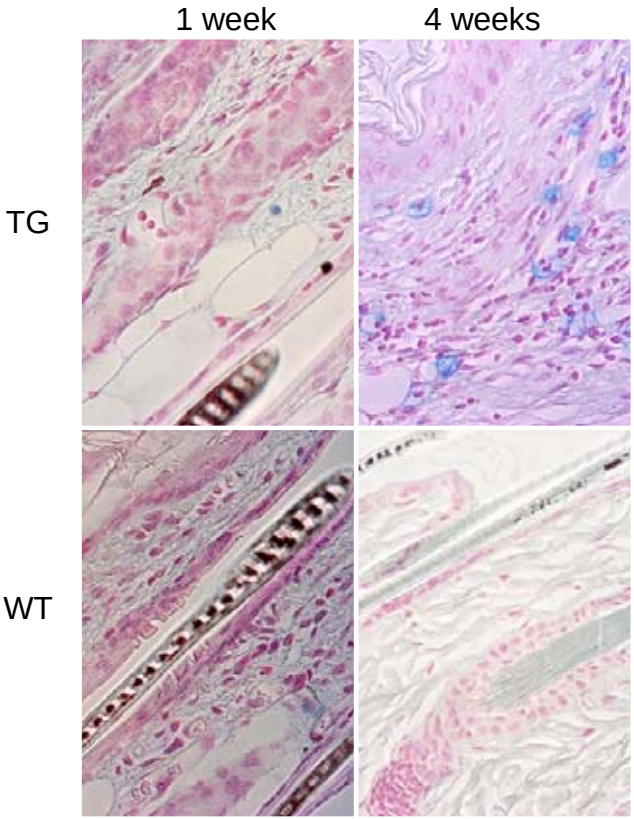


1 week

4 weeks

活性化型AhRによる皮膚の組織学的変化
Histology of Dermatitis in TG Mice

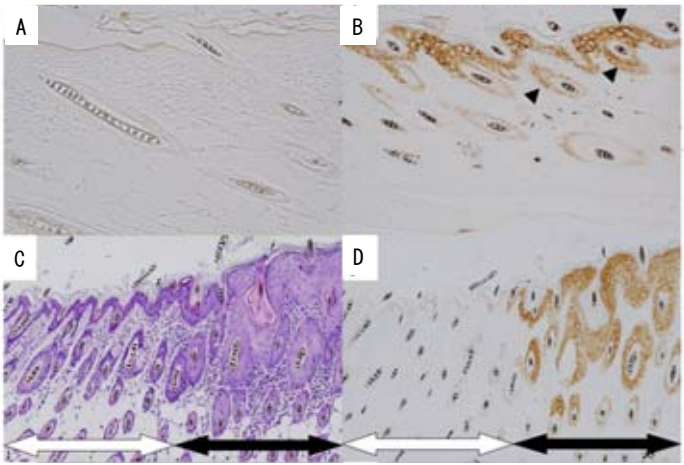
肥満細胞の浸潤
Mast Cell Infiltration



活性化型AhRの発現と皮膚症状の関係
Correlation between Active AhR Pathway and Dermatitis

Line 239

Line 234

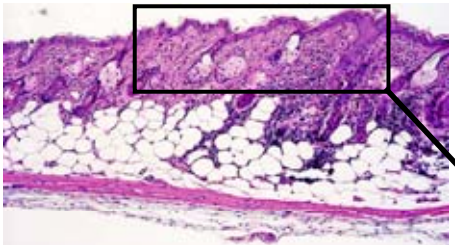


HE staining

Anti-CYP1A1

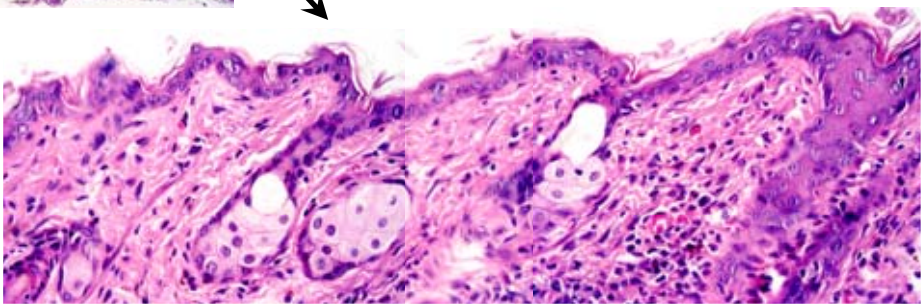
活性化型AhRの発現と皮膚症状の関係

Correlation between Active AhR Pathway and Dermatitis

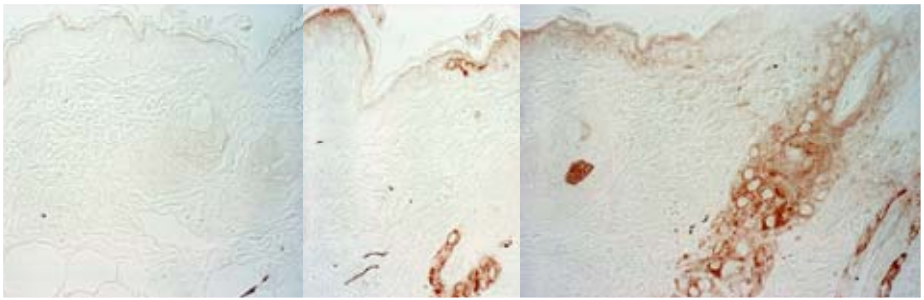


Line 234

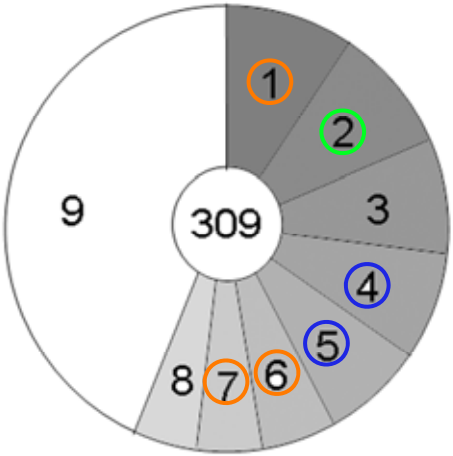
HE staining



Anti-CYP1A1



皮膚における遺伝子発現の変化～生後10日齢～
Transcriptome Analysis of Skin at Day 10

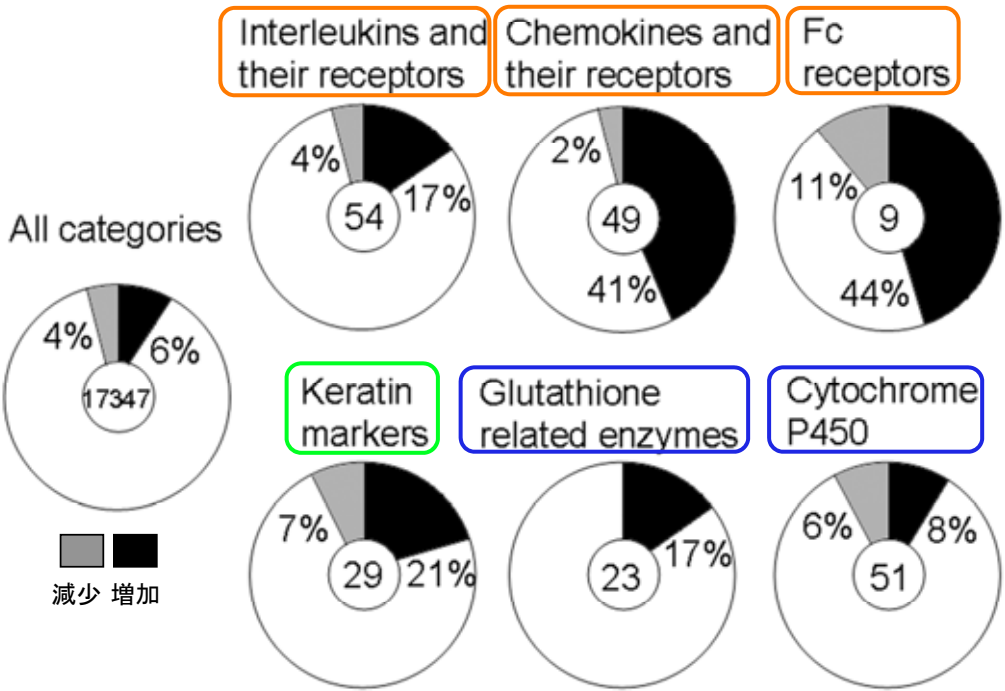


トランスジェニックマウスで
４倍以上増加した遺伝子～
Genes increased in TG mice
by more than 4-fold

1. Interleukins/chemokines/receptors (11%)
2. Structural proteins (10%)
3. Kinases/phosphatases (7%)
4. Detoxyfying enzymes (7%)
5. Transcription factors (7%)
6. Immunological proteins (6%)
7. Proteases/protease inhibitors (6%)
8. Metabolizing enzymes (5%)
9. Others (43%)

皮膚における遺伝子発現の変化～生後10日齢～

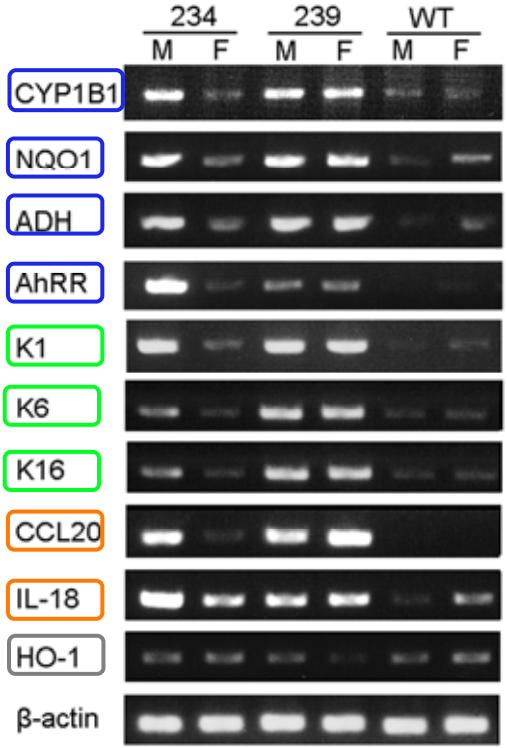
Transcriptome Analysis of Skin at Day 10



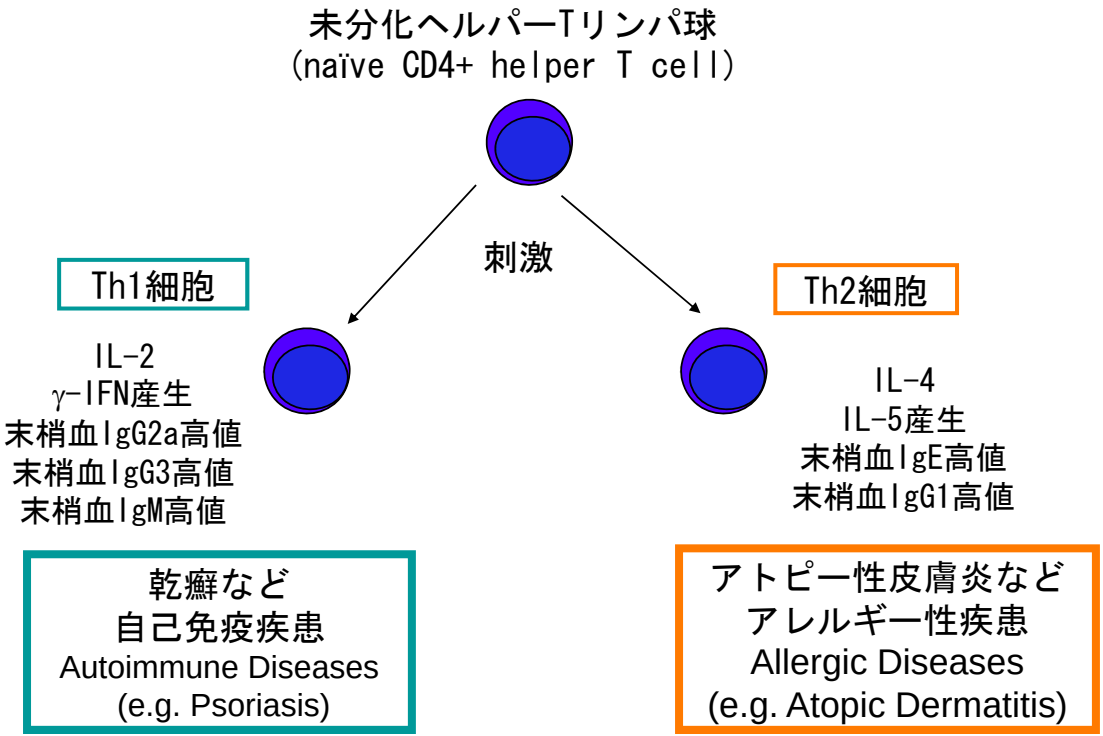
皮膚における遺伝子発現の変化

～生後10日齢～

Transcriptome Analysis of Skin at Day 10



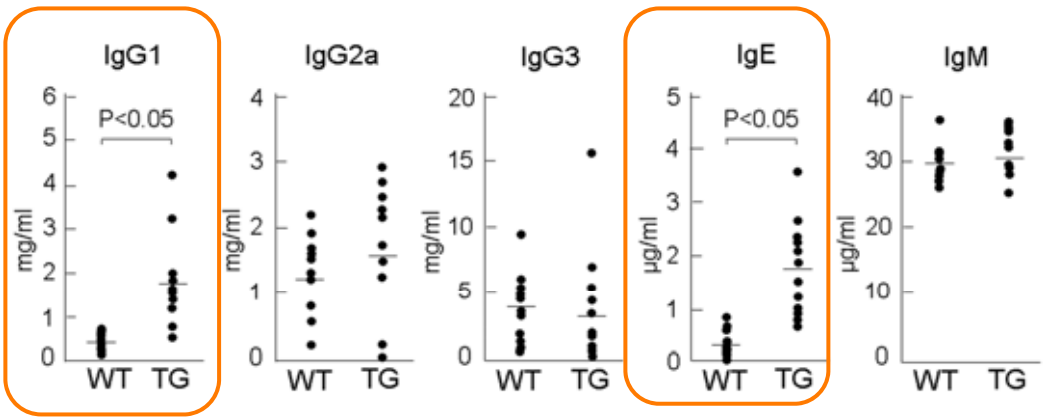
局所の炎症と全身の免疫機能
Local Inflammation and Systemic Immune Response



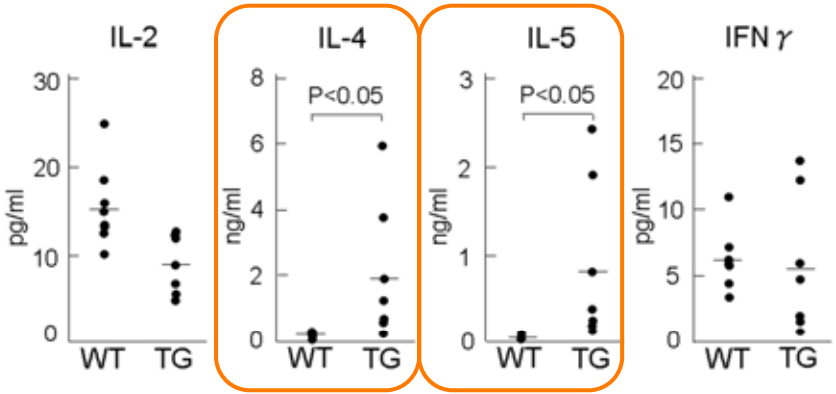
トランスジェニックマウスでは
Th2優位の反応がおこる

～末梢血中免疫グロブリン～

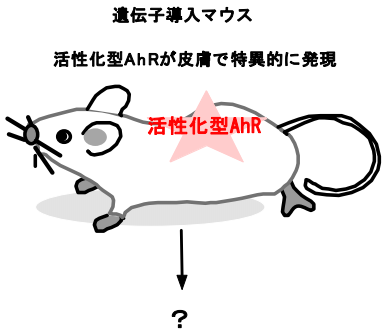
Serum IgE and IgG1 Are Elevated in TG Mice



トランスジェニックマウスでは
Th2優位の反応がおこる
～脾臓リンパ球の反応性～
Production of IL-4 and IL-5 Is Elevated in TG Mice



AhR過剰発現マウスの表現型のまとめ
Summary



かゆみを伴う湿疹様の皮膚炎を生後に発症する。
Eczematous dermatitis with severe itchiness is developed postnatally.

全身の免疫系のバランスがTh2優位になる。
Th2-dominant immune response accompanies.

皮膚におけるCCL20の役割
Roles of CCL20 in Skin

ケラチノサイトの障害
外傷、感染、刺激性化学物質への曝露etc.

↓

ケラチノサイトからのproinflammatory cytokineの(IL-1, TNFα)放出

↓

ケラチノサイトの
CCL20の合成増加

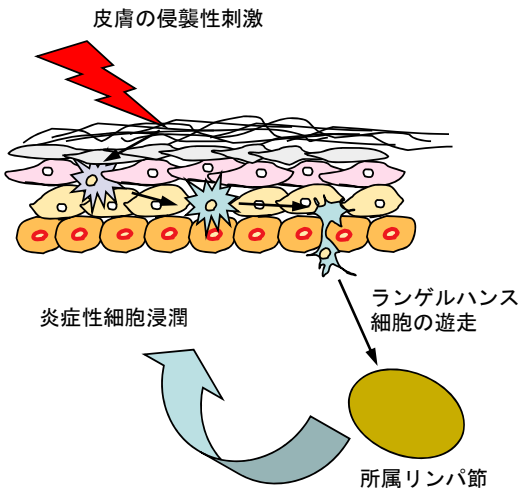
CCL20の作用

ランゲルハンス細胞の遊走を促進

T細胞の皮膚・粘膜へのホーミングを促進

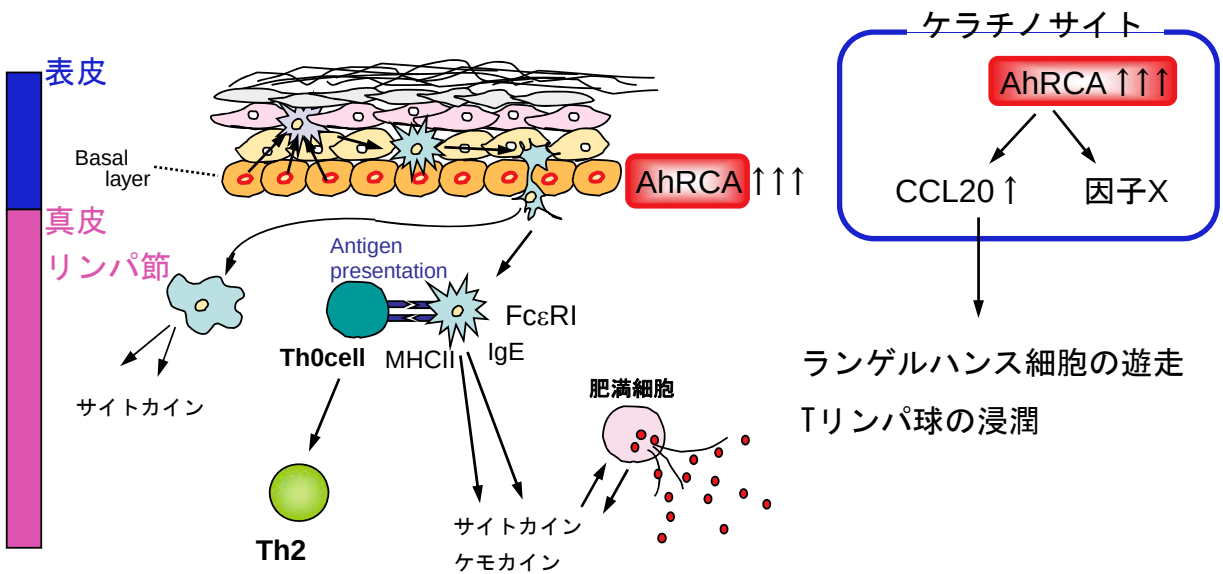
Promote migration of skin dendritic cells

Promote homing of T cells to skin



皮膚ケラチノサイトでのAhR過剰発現の作用点

Consequences of AhR Pathway Activation in Skin

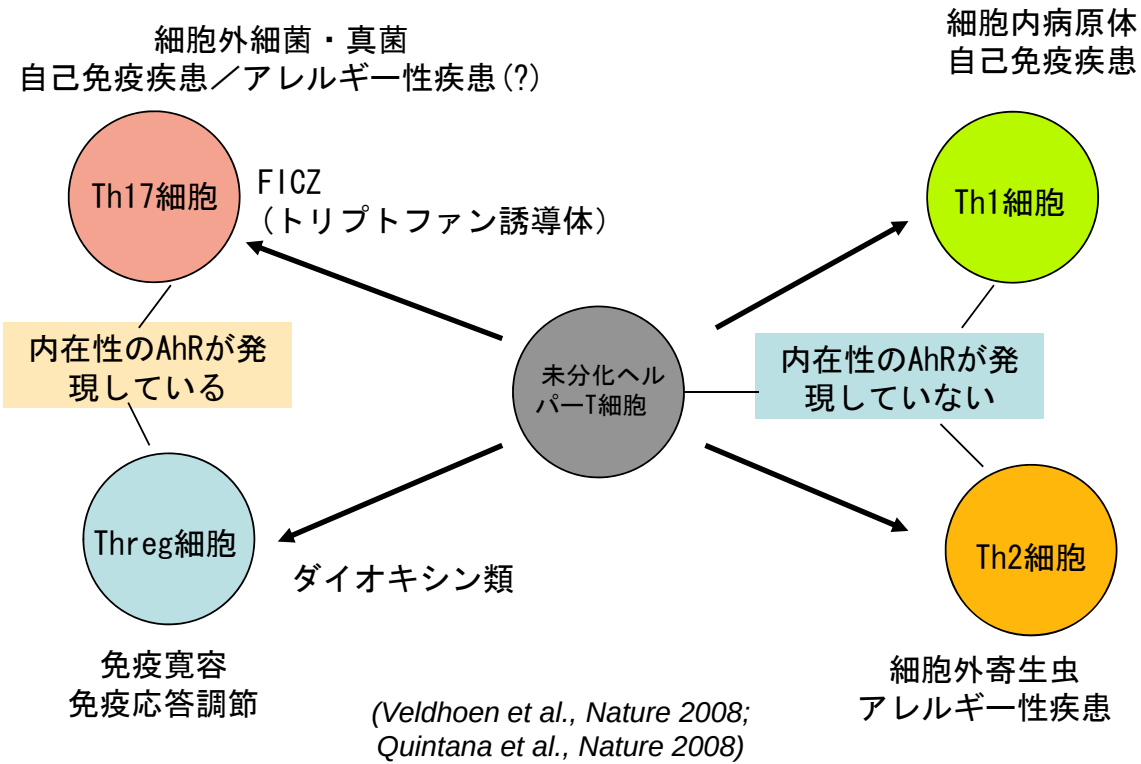


ケラチノサイトにおけるAhR制御系の活性化
AhR Pathway Activation in Keratinocytes

局所の炎症(Primary Inflammation)

全身の免疫系バランスの異常
(Permissive Condition for Secondary Inflammation)

Tリンパ球におけるAhR制御系の活性化
AhR Pathway Activation in T Cells



(Veldhoen et al., Nature 2008; Quintana et al., Nature 2008)

謝辞

筑波大学
田内 雅史
日田 安寿美
勝岡 史城
野田 秀平
細谷 朋方

藤井 義明

持田製薬株式会社
根岸 孝昭

東京大学
油田 浩幸

東北大学
山本 雅之

国立環境研究所
青木 康展

弘前大学
三村 純正

東京大学
遠山 千春