

令和4年度全国油症治療研究班会議より〔その2〕

ダイオキシン類による次世代への健康影響について基礎研究をしています。

九州大学大学院薬学研究院細胞生物薬学分野の石井祐次先生は出生児にAHRが及ぼす影響について検討を行われました。

<報告内容>

ダイオキシンによる出生児性未成熟の機構における芳香族炭化水素受容(AHR)の役割を明らかにするため、ダイオキシン暴露しないAHR欠損ラットを調べたところ、思春期の精巣サイズが小さい可能性が浮上しました。AHR欠損による精子数およびtestosterone低下には精巣重量低下による影響が示唆されました。AHR欠損による線維芽細胞成長因子FGFおよびFGFRの誘導は、HDAC低下に伴うものであり、精巣重量低下の代償的応答と考えられました。AHRはヘパラン硫酸プロテオグリカンを制御しており、AHR欠損によるGpc4、Sdc4低下が、FGFへの応答を障害し、精巣重量低下を引き起こすと推定されます。

九州大学大学院薬学研究院細胞生物薬学分野の石井祐次先生はSelenbp1の働きを解明するため動物実験を行われました。

<報告内容>

当教室ではこれまでに、ダイオキシンが肝臓のセレン結合性タンパク質1(Selenbp1)を誘導することを明らかにしてきました。ダイオキシン非処理、絶食条件下のSelenbp1欠損マウスで野生型のC57BL/6Jに比べて、腎臓には炎症などの明らかな病原性はありませんでした。Selenbp1欠損により脂質代謝関連でPpar α 制御下の遺伝子は発現低下しましたが、血小板活性化因子(PAF)リン脂質の生合成酵素の一つであるLpcat 2は増加しました。一方、Selenoproteinではチオレドキシ還元酵素2(Trxr2)の発現が有意に抑制されました。これらのことから、Ppar以外のシグナル伝達経路に対してもSelenbp1が影響を及ぼす可能性があると考えられます。

油症の病態解明のため、ダイオキシン類の受容体(芳香族炭化水素受容体:AHR)の働きについて研究を行っています。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの辻学先生は芳香族炭化水素受容体がIL-37の発現を調節する可能性について検討されました。

<報告内容>

IL-37は抗炎症作用を発揮するというユニークな特徴を有するサイトカインです。IL-37は炎症シグナルの活性化を抑制することで、成人病・膠原病・アレルギー疾患などの疾患活動性を低下させることが報告されています。皮膚においてIL-37は顆粒層に強く発現しています。これは皮膚バリア機能タンパクであるフィラグリンの発現とほぼ一致します。我々は、既にダイオキシン類の受容体である芳香族炭化水素受容体が、フィラグリンの発現を制御することを報告しており、今回、芳香族炭化水素受容体がIL-37の発現を調節するのではないか、という仮説を立てて研究を行いました。その結果、芳香族炭化水素受容体がIL-37の発現を調節することを初めて明らかにしました。芳香族炭化水素受容体の異常な活性化が油症の病因と考えられています。従って、油症患者さんの体内ではIL-37の産生量が低下していることが予想され、これによって皮膚症状・全身症状が生じている可能性が考えられます。

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野の中原剛士先生は、皮膚の慢性炎症・色素沈着におけるエンドセリン-1とAHRの相互作用について検討されました。

<報告内容>

油症の皮膚症状の一つに、色素沈着があります。一般的な皮膚色素沈着の機序として、紫外線などの影響により表皮細胞で産生されるエンドセリン-1という物質が色素細胞を刺激し、色素細胞より産生されたメラニンが皮膚の色素沈着を引き起こすことが知られています。そこで今回、皮膚の色素沈着の過程における様々なAHRを刺激する物質(AHRリガンド)の影響を検討しました。AHRを刺激する

裏面もお読みください。→

物質（AHRリガンド）は、紫外線（UVB）刺激によりヒト表皮細胞が産生するエンドセリン-1の発現量に影響を与えませんでした。また、いくつかのAHRを刺激する物質（AHRリガンド）は、紫外線（UVB）刺激による色素細胞（メラノサイト）の色素産生に關与する遺伝子（メラニン生成関連遺伝子）の発現を抑制する傾向がみられました。今後は、様々なAHRを刺激する物質（AHRリガンド）の色素細胞（メラノサイト）の色素産生に關与する遺伝子（メラニン生成関連遺伝子）の発現への影響を確認する予定です。

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの冬野洋子先生はヒドロキシクロロキンのAHRに対する作用について検討されました。

<報告内容>

油症患者さんの皮膚では、ダイオキシン類によりAHRが過剰発現し、活性酸素（ROS）による酸化ストレスが発生しています。抗酸化機構の主要転写因子NRF2を活性化し、HO1などの抗酸化酵素を誘導する化合物は、この作用に拮抗します。ヒドロキシクロロキン（HCQ）は、以前から抗マalaria薬として使用されていた植物由来の抽出物で、現在は全身性エリテマトーデスの治療として使われています。これまでHCQの抗炎症作用における、AHRの關与については明らかになっていませんでしたが、今回、我々は、ヒト表皮角化細胞においてHCQがAHRのリガンドであり、抗酸化作用を示し得る事を明らかにしました。

九州大学大学院薬学研究院細胞生物薬学分野の石井祐次先生はセレン結合性タンパク質1の機能について検討されました。

<報告内容>

これまでダイオキシンが機能未知のセレン結合性タンパク質（Selenbp1）をマウスやラットで強く誘導することを明らかにしてきました。我々の作製したSelenbp1-欠損マウス腎臓に絶食条件下メタボロミクスおよびマイクロアレイなど網羅的解析を行い、Selenbp1にペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 α （PPAR α ）を通じたシトクロムP450 4A（Cyp4a）などの脂肪酸酸化酵素の調節、すなわち脂質代謝調節作用があることが分かりました。Selenbp1欠損により活性酸素消去系酵素Sod1とSod2が低下しました。Selenbp1は、脂質代謝の制御と酸化ストレス低減作用を有

する可能性が浮上しました。

油症の治療薬の開発研究を行っています。

熊本保健科学大学リハビリテーション学科の申敏哲先生は β -Nicotinamide mononucleotideのベンゾピレンによる神経障害に対する効果について検討が行われました。

<報告内容>

β -Nicotinamide mononucleotide（ β -NMN）はビタミンB2関連物質で神経回復促進や神経保護作用等が報告されています。本研究ではダイオキシン類似化合物の一つであるベンゾピレンを用いてベンゾピレン中毒ラットに対する β -NMNの効果を検討しました。その結果、 β -NMNの投与群でベンゾピレン投与群に対し、感覚閾値、酸化ストレス度、cytochrome P450（P450）1A1発現、myelin basic protein発現、myelin-associated glycoprotein発現での改善効果がみられました。本研究の結果から、ベンゾピレン投与はその毒性によりミトコンドリアの機能不全が起こることによって軸索の変性による神経伝導速度の低下が起こる可能性が考えられ、 β -NMNの投与はベンゾピレンの毒性によって引き起こされるミトコンドリアの機能不全を抑制することで得られる本来の神経保護作用の維持、また機能不全となったミトコンドリアに作用し回復させることでaxonやdendriteの神経損傷からの回復を促進させ感覚異常の症状を改善させた可能性が示唆されました。

お知らせ

体操DVD、パンフレットを作成しました。

これまでの聞き取り調査などで、転倒等による骨折や関節の痛みの訴えが多くあったため、油症センターではこれらの予防について考え、体操DVDとパンフレットを作成いたしました。座ったままでできる体操です。ご興味のある方は、九州大学病院油症センター（092-642-5211）へご連絡ください。折り返しこちらからお電話いたします。



問い合わせ先：全国油症治療研究班 班長 辻学（つじがく）

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部皮膚科学教室

TEL 092-642-5582 / FAX 092-642-5600