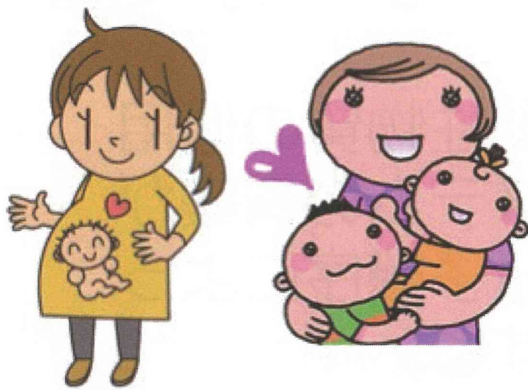
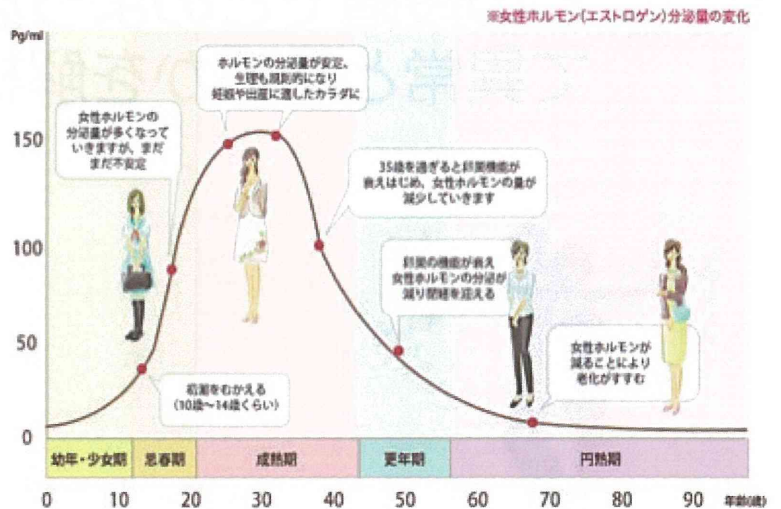


周産期での免疫システムへの影響は？

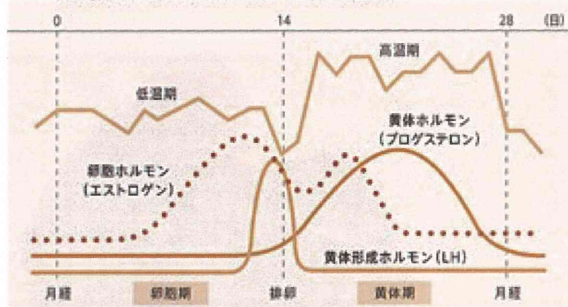


性ホルモンと免疫システム

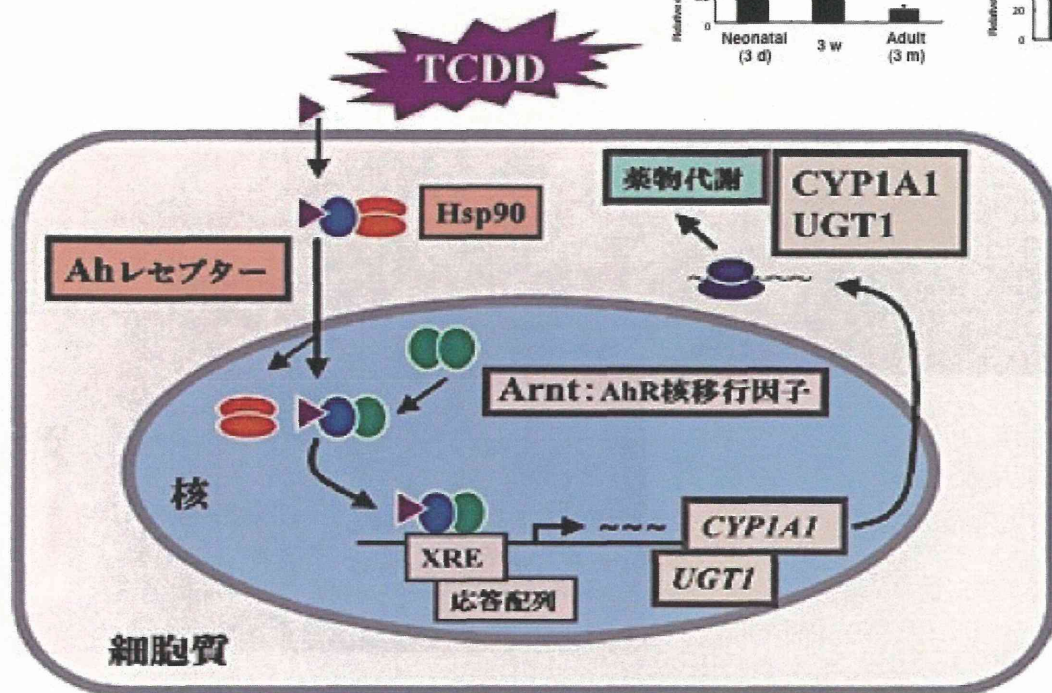
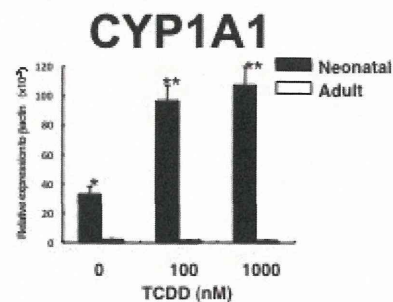
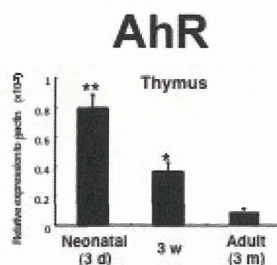
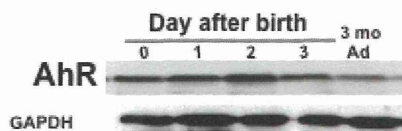
女性のライフステージと女性ホルモンのグラフ



女性ホルモンのバランス



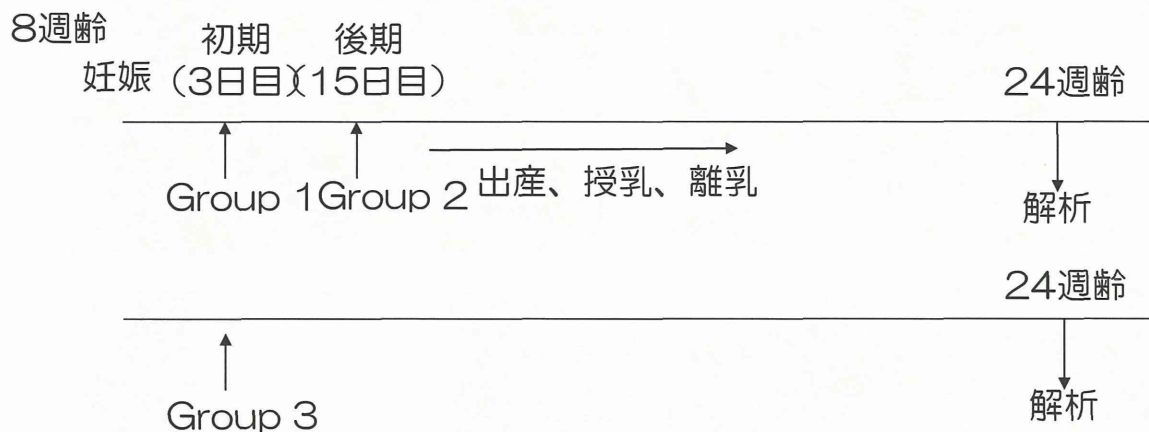
胸腺におけるAhRの発現と自己免疫



J Immunol 2009

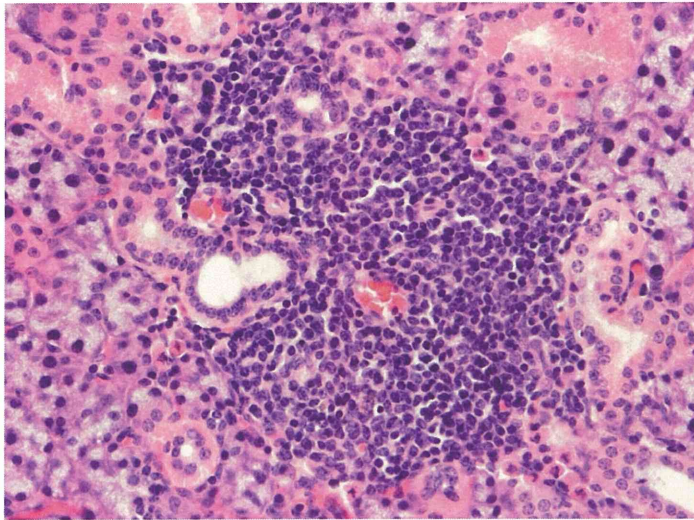
実験プロトコール

マウス: NFS/sld (新生仔期に胸腺摘出をすると自己免疫疾患を発症する)

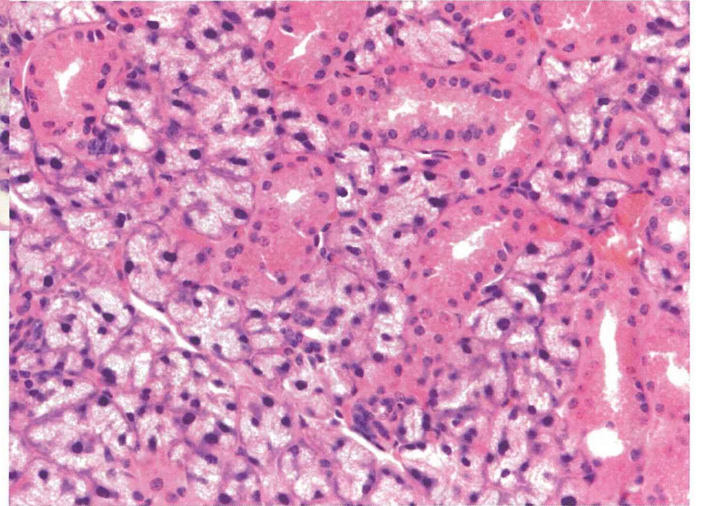


| Group1 | Group2 | Group3 |
|----------------|----------------|----------------|
| (1) 0 ng/kg | (1) 0 ng/kg | (1) 0 ng/kg |
| (2) 100 ng/kg | (2) 100 ng/kg | (2) 100 ng/kg |
| (3) 1000 ng/kg | (3) 1000 ng/kg | (3) 1000 ng/kg |

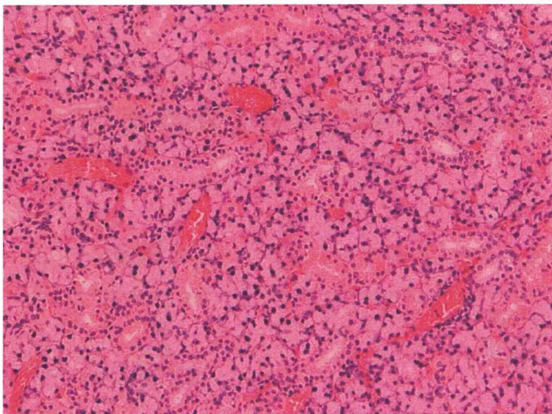
妊娠15日目にTCDDを投与したときの母体(7ヶ月齢)



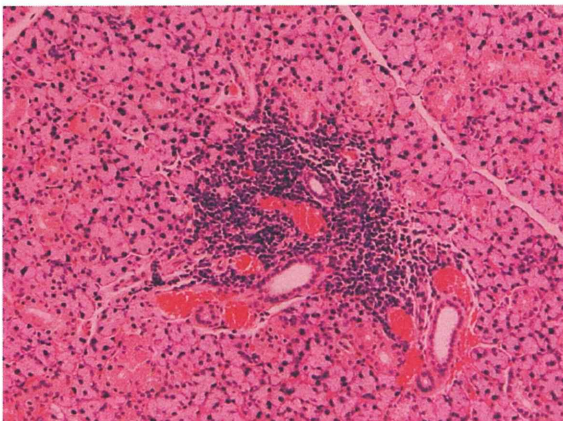
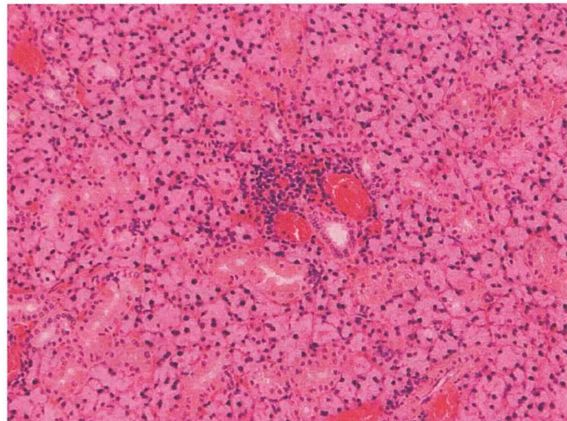
非妊娠



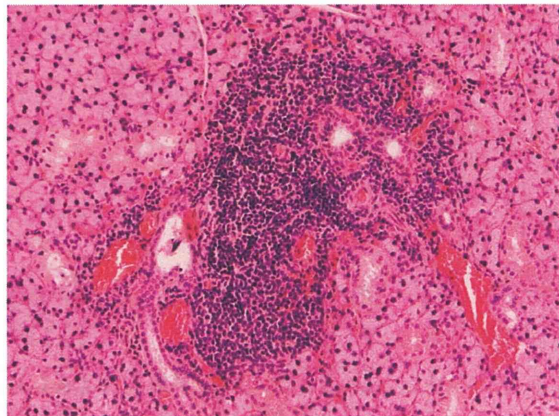
非妊娠対照 TCDD 0ng/kg



非妊娠対照 TCDD 1000ng/kg



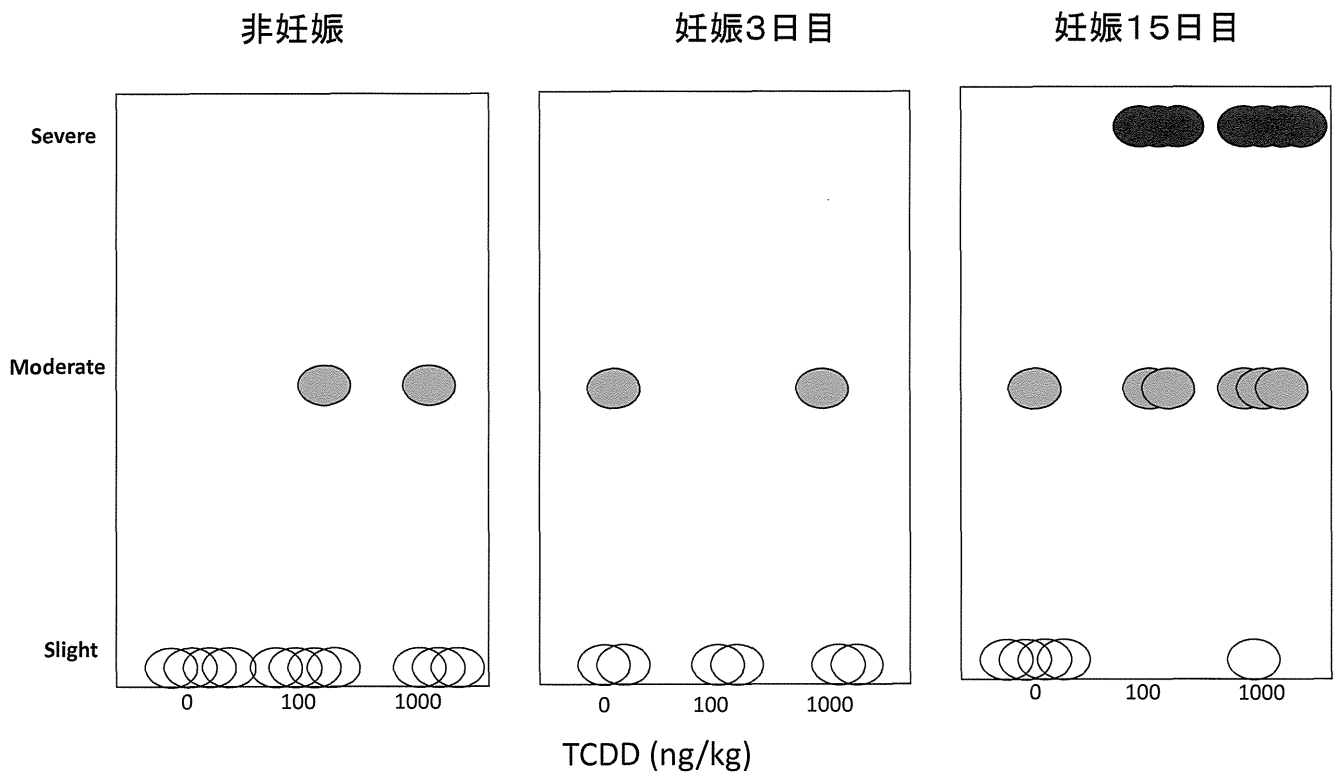
妊娠3日目投与 TCDD1000ng/kg



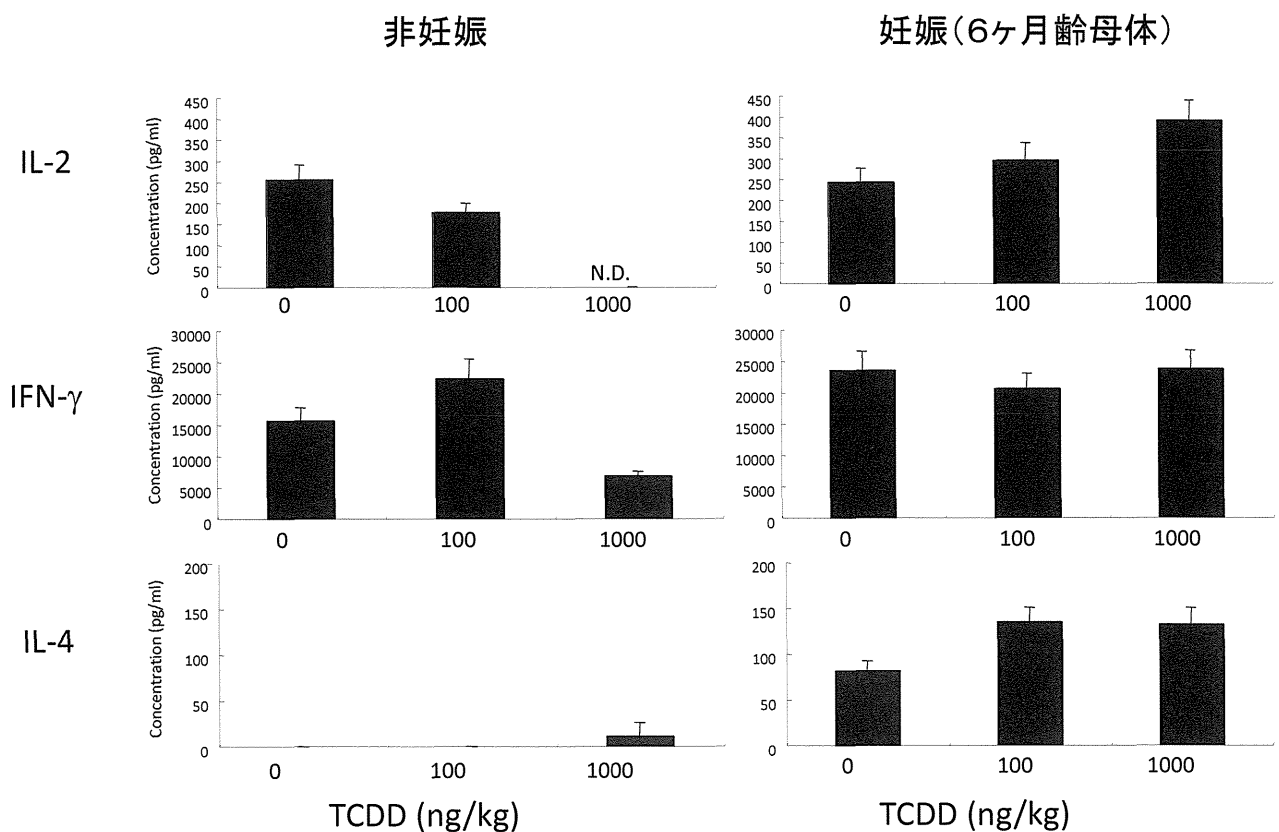
妊娠15日目投与 TCDD1000ng/kg

6ヶ月齢

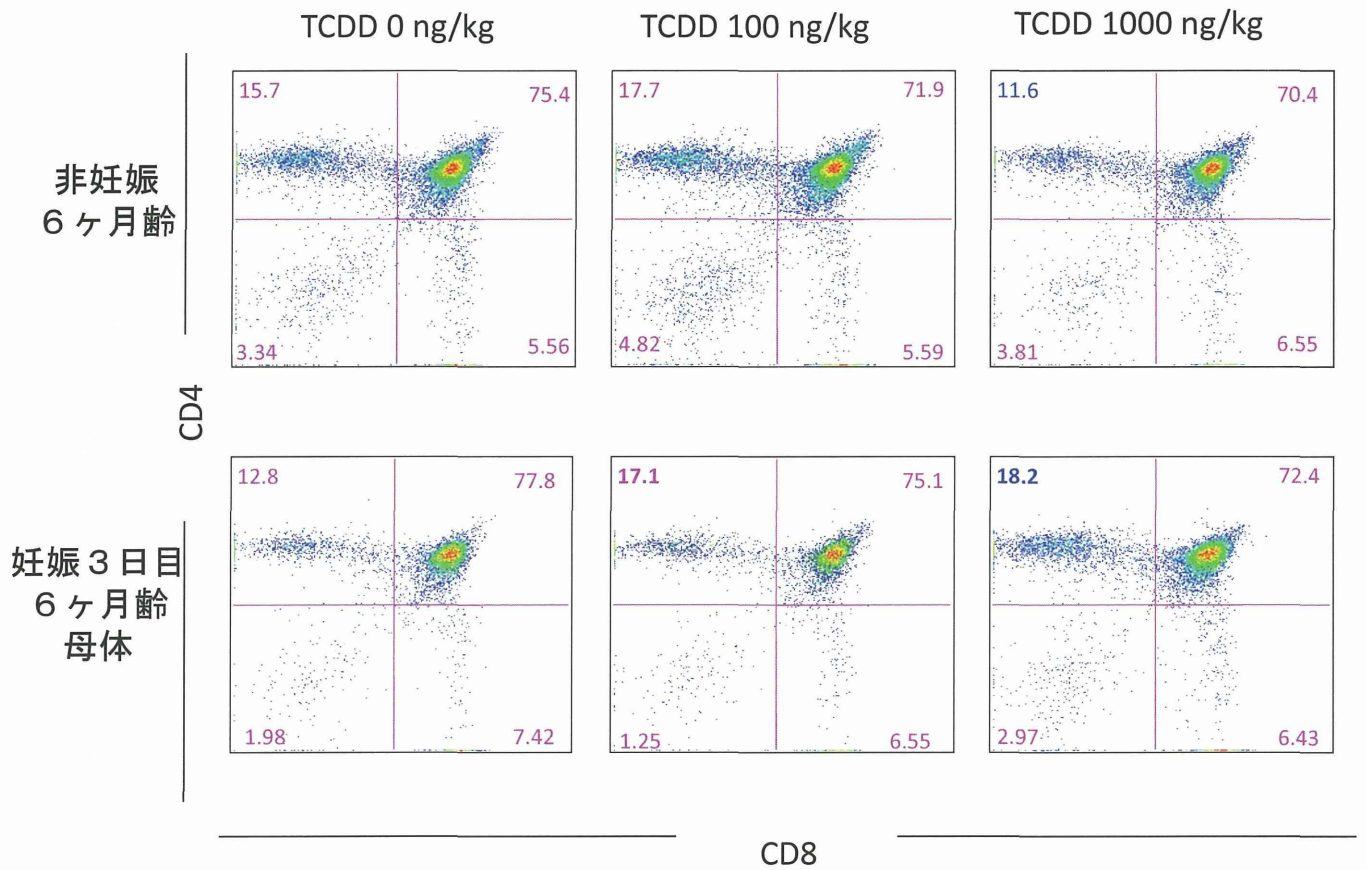
TCDD投与による唾液腺組織における炎症性病変



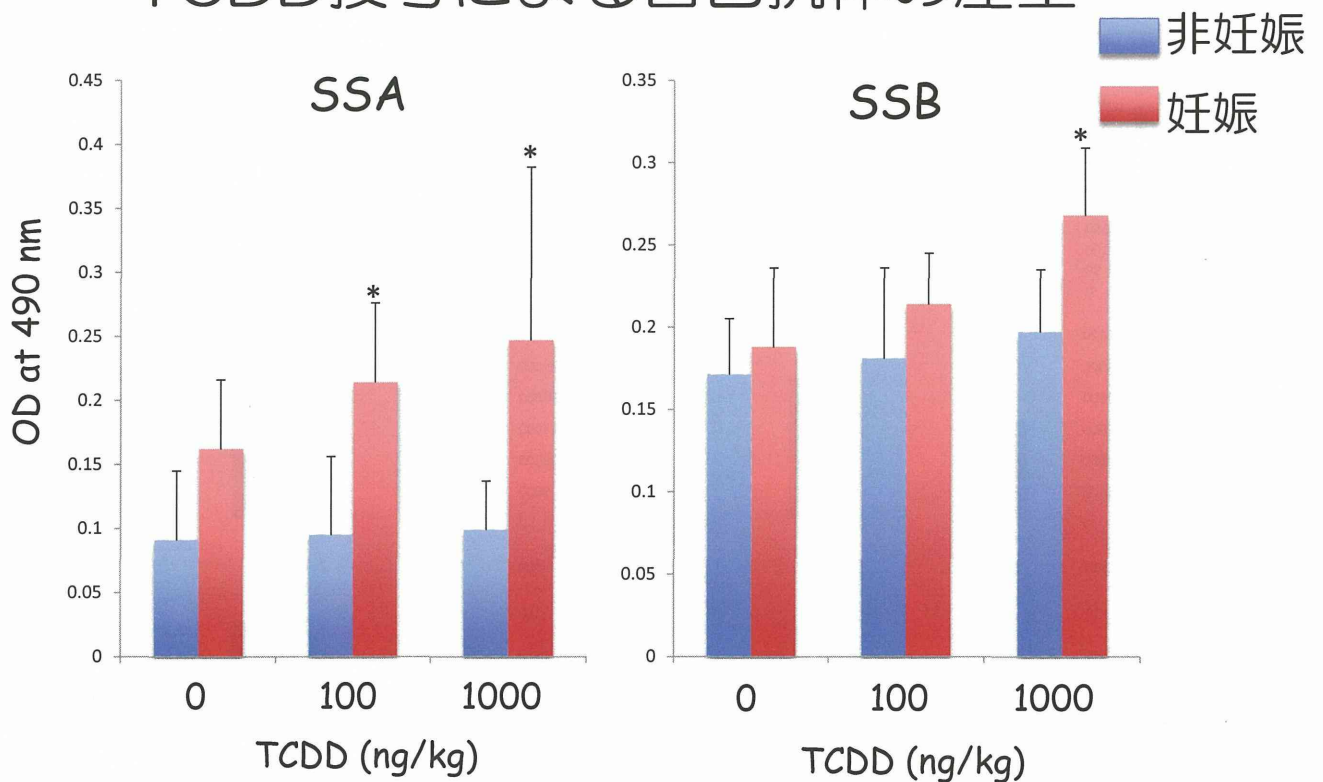
TCDD投与によるT細胞のサイトカイン産生への影響



TCDD投与による胸腺におけるT細胞分画への影響



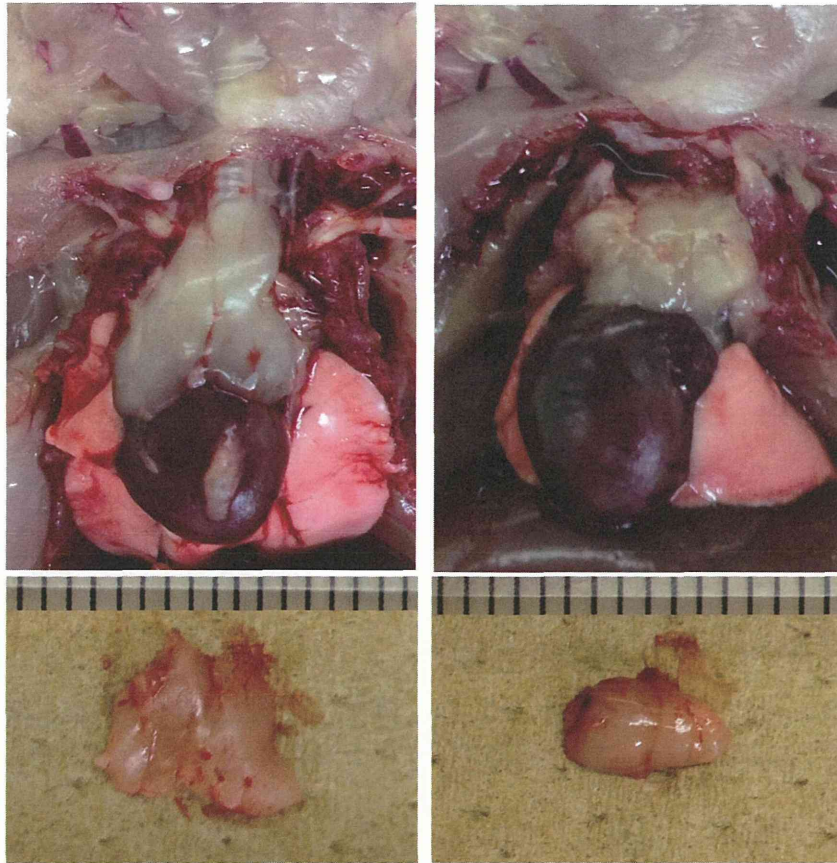
TCDD投与による自己抗体の産生



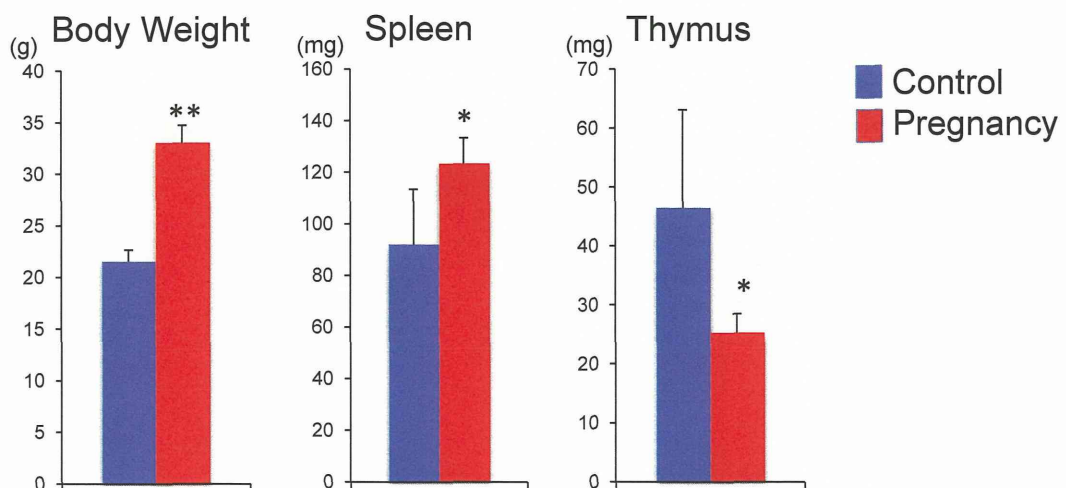
妊娠期における胸腺組織の変化

非妊娠

妊娠(15日目)



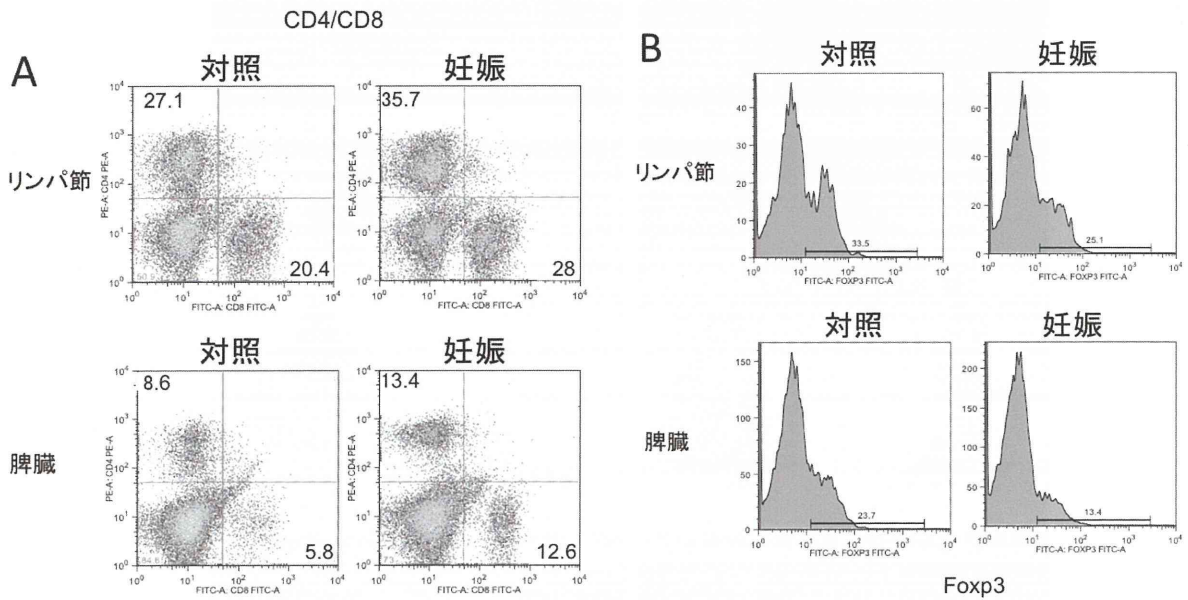
妊娠マウスの体重、脾重量、胸腺重量



妊娠マウス（妊娠15日目）の体重、脾臓重量、胸腺重量を示す。対照群は同週齢の非妊娠雌マウス。結果は各5匹の平均±標準偏差で示す。

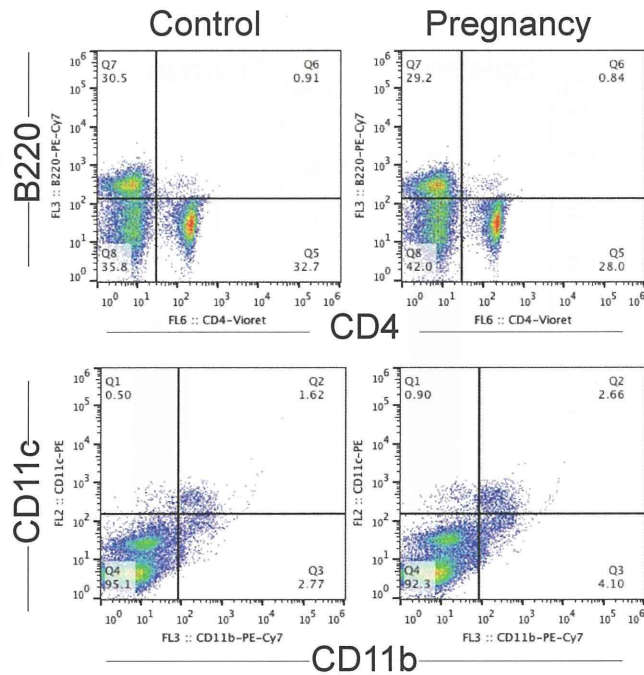
* $p < 0.05$ 、** $p < 0.005$

妊娠期における末梢T細胞の動態



対照マウスと妊娠(14日目)B6マウス(10週齢)の頸部リンパ節及び脾臓におけるリンパ球のCD4/CD8分画をフローサイトメーターにて解析した。

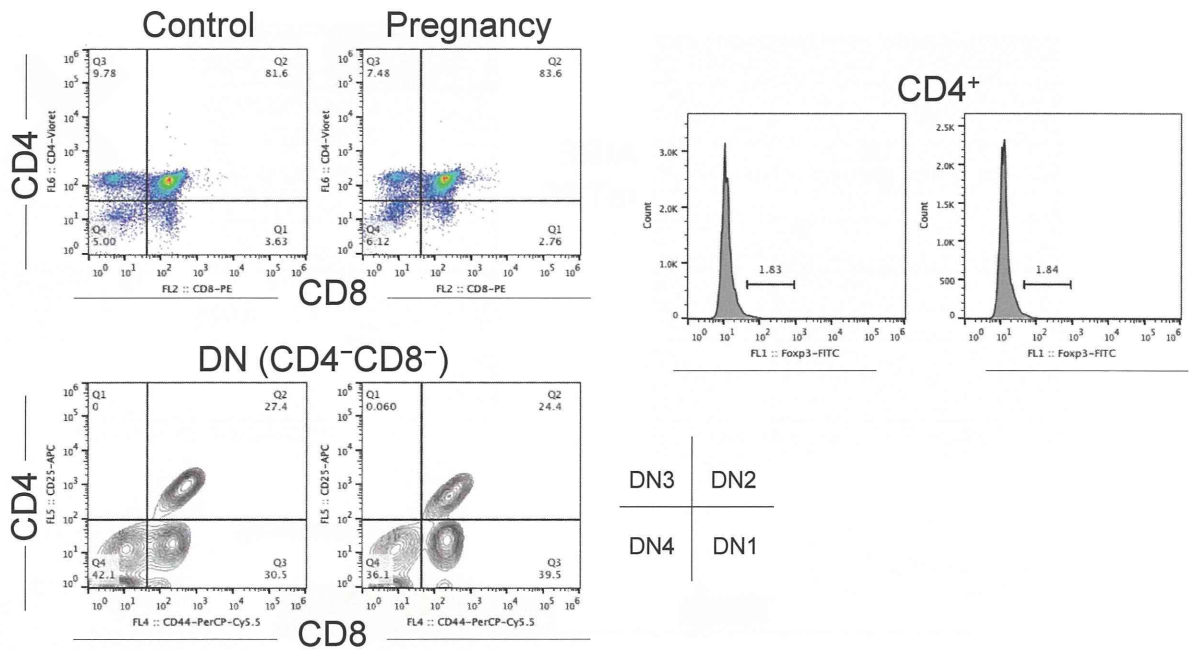
妊娠マウスのB細胞、樹状細胞、マクロファージ



妊娠マウス(妊娠15日目)の脾臓におけるB細胞、マクロファージあるいは樹状細胞分画。B220/CD4、CD11c/CD11bに関してフローサイトメーターにて解析を加えた。各群の代表的結果を示す。

妊娠期の胸腺T細胞の分化

Thymus



妊娠マウス（妊娠15日目）の脾臓におけるB細胞、マクロファージあるいは樹状細胞分画。B220/CD4、CD11c/CD11bに関してフローサイトメータにて解析を加えた。各群の代表的結果を示す。

妊娠期の胸腺におけるAIREの発現

Thymus

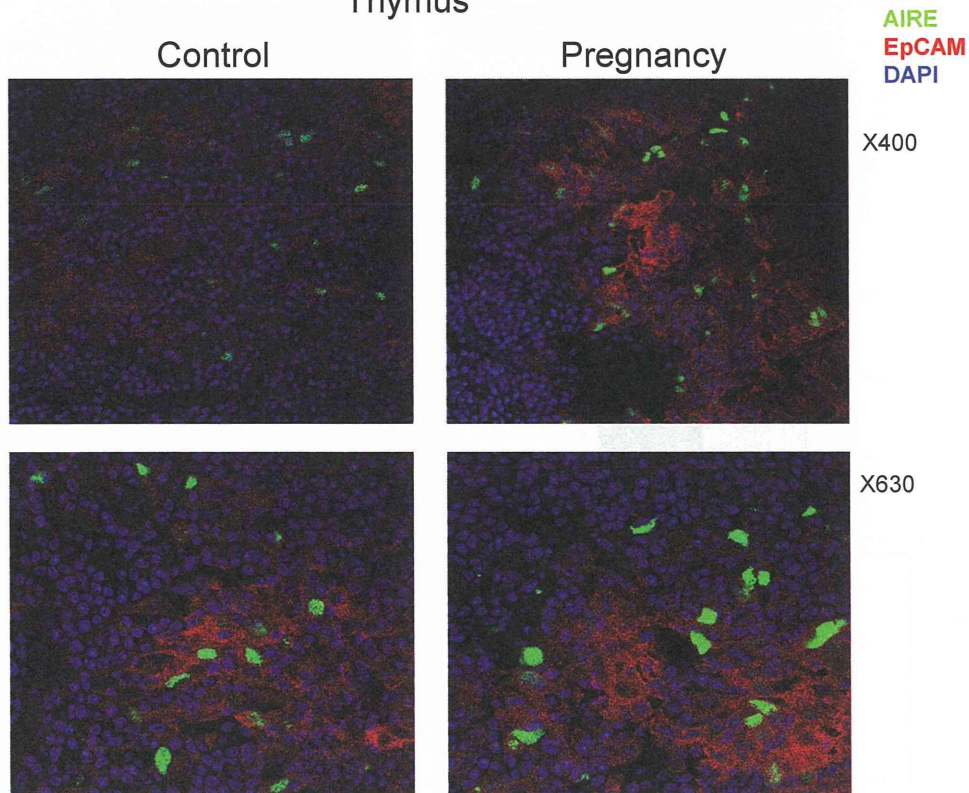
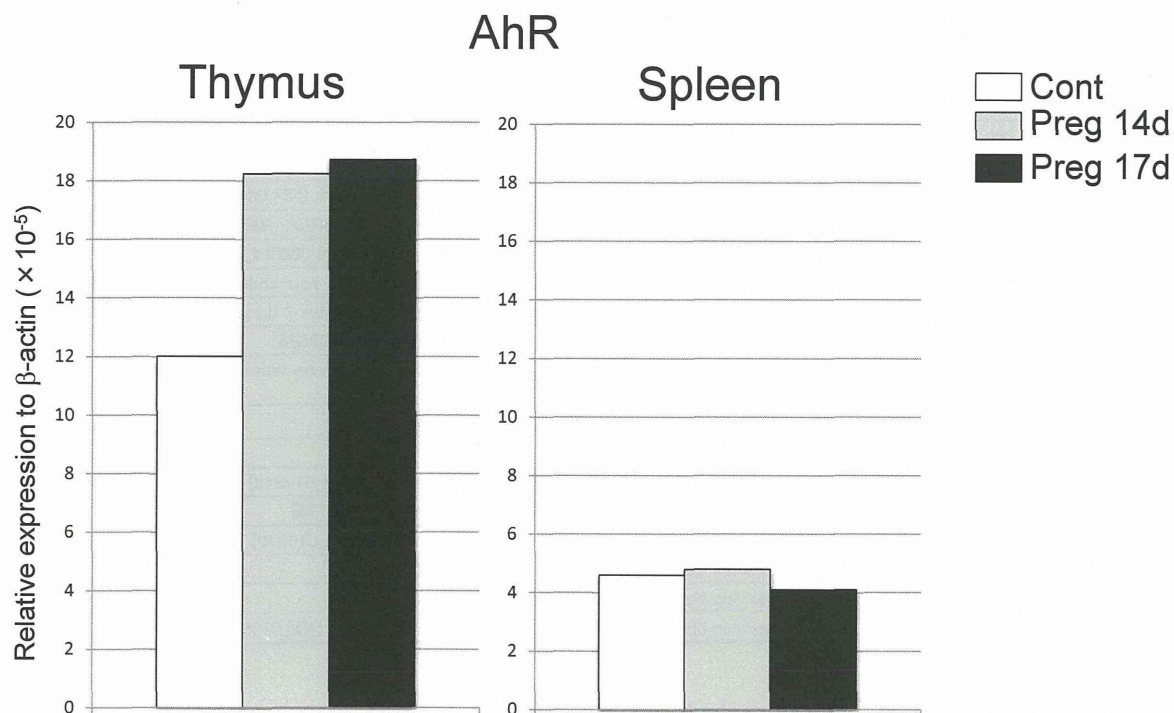


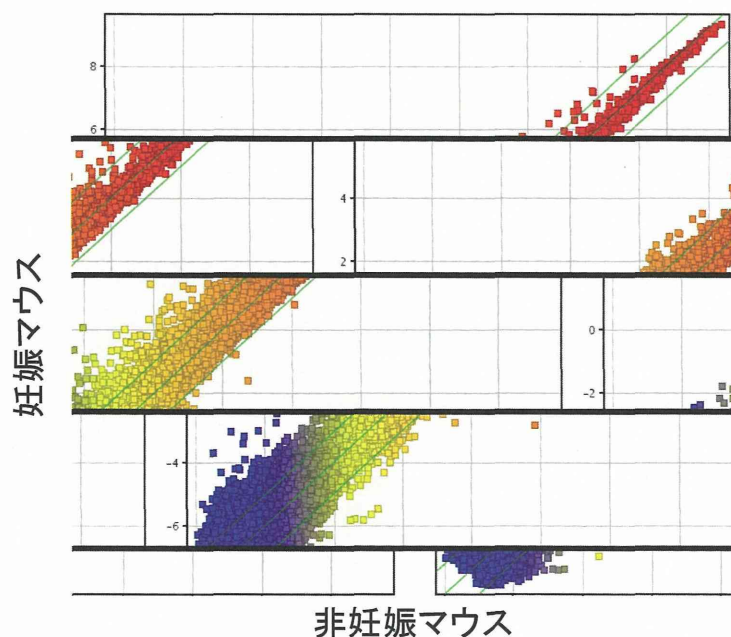
図6 対照及び妊娠14日目のB6マウス(12週齢)の胸腺組織(凍結組織)におけるAIREの発現を3重染色による共焦点顕微鏡にて解析した。

妊娠期におけるAhRの発現



B6マウス (12週齢)

妊娠マウス胸腺の遺伝子発現



妊娠マウス (妊娠15日目) と非妊娠マウスの胸腺組織におけるDNAマイクロアレイ解析による遺伝子の変動。非妊娠マウス (4匹) の遺伝子発現に対する妊娠マウス (4匹) の平均発現値を示す遺伝子発現比を示す。緑色線は2倍変化値 (FC) を示す。

表3 妊娠マウス胸腺組織で発現が上昇している主な遺伝子

| ProbeName | FC (abs) | Regulation | GeneSymbol | Description |
|---------------|-----------|------------|------------|--|
| A_51_P141546 | 5.203756 | up | Orm2 | Mus musculus orosomucoid 2 (Orm2), mRNA [NM_011016] |
| A_52_P281702 | 5.104808 | up | Igfbp5 | Mus musculus insulin-like growth factor binding protein 5 (Igfbp5), mRNA [NM_010518] |
| A_51_P245090 | 3.923982 | up | Aqp3 | Mus musculus aquaporin 3 (Aqp3), mRNA [NM_016689] |
| A_52_P253179 | 3.667473 | up | Igfbp3 | Mus musculus insulin-like growth factor binding protein 3 (Igfbp3), mRNA [NM_008343] |
| A_51_P137452 | 3.4213557 | up | Cyp2g1 | Mus musculus cytochrome P450, family 2, subfamily g, polypeptide 1 (Cyp2g1), mRNA [NM_013809] |
| A_51_P201982 | 3.2864256 | up | Angpt2 | Mus musculus angiopoietin 2 (Angpt2), mRNA [NM_007426] |
| A_55_P1964960 | 3.2312324 | up | Il33 | Mus musculus interleukin 33 (Il33), transcript variant 1, mRNA [NM_001164724] |
| A_66_P124091 | 3.2102666 | up | Chrdl1 | Mus musculus chordin-like 1 (Chrdl1), transcript variant 2, mRNA [NM_031258] |
| A_52_P42269 | 3.2056398 | up | Fgf10 | Mus musculus fibroblast growth factor 10 (Fgf10), mRNA [NM_008002] |
| A_55_P2364768 | 3.139236 | up | Mcpt-ps1 | Mus musculus mast cell protease, pseudogene 1 (Mcpt-ps1), non-coding RNA [NR_028284] |
| A_52_P686785 | 3.121155 | up | Lyve1 | Mus musculus lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (Lyve1), mRNA [NM_053247] |
| A_51_P157083 | 3.0592566 | up | Gas1 | Mus musculus growth arrest specific 1 (Gas1), mRNA [NM_008086] |
| A_52_P489295 | 2.9858954 | up | Adamts1 | Mus musculus a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1 (Adamts1), mRNA [NM_009621] |
| A_51_P279552 | 2.933013 | up | Cav2 | Mus musculus caveolin 2 (Cav2), mRNA [NM_016900] |
| A_51_P356642 | 2.8929784 | up | Krt19 | Mus musculus keratin 19 (Krt19), mRNA [NM_008471] |
| A_51_P117739 | 2.8568933 | up | Figf | Mus musculus c-fos induced growth factor (Figf), mRNA [NM_010216] |
| A_51_P145132 | 2.8136868 | up | Mcpt4 | Mus musculus mast cell protease 4 (Mcpt4), mRNA [NM_010779] |
| A_52_P175242 | 2.777105 | up | Irs1 | Mus musculus insulin receptor substrate 1 (Irs1), mRNA [NM_010570] |
| A_55_P1971889 | 2.7715304 | up | F3 | Mus musculus coagulation factor III (F3), mRNA [NM_010171] |
| A_55_P1990121 | 2.7109623 | up | Aqp5 | Mus musculus aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_009701] |
| A_51_P436652 | 2.6999686 | up | Ccl7 | Mus musculus chemokine (C-C motif) ligand 7 (Ccl7), mRNA [NM_013654] |

Orosomucoid 2 (Orm2): regulation of sphingolipid Igfb5

表4 妊娠マウス胸腺組織で発現が低下している主な遺伝子

| ProbeName | FC (abs) | Regulation | GeneSymbol | Description |
|---------------|-----------|------------|---------------|---|
| A_55_P2003034 | 2.0148218 | down | P4ha3 | Mus musculus procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha polypeptide III (P4ha3), mRNA [NM_177161] |
| A_55_P2205186 | 2.0611012 | down | 5830415G21Rik | Mus musculus adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone: 5830415G21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017932] |
| A_51_P195598 | 2.4063785 | down | Olfir259 | Mus musculus olfactory receptor 259 (Olfir259), mRNA [NM_146770] |
| A_55_P1952304 | 2.0833826 | down | Usp44 | Mus musculus ubiquitin specific peptidase 44 (Usp44), transcript variant 1, mRNA [NM_001206851] |
| A_55_P1986781 | 3.0202398 | down | Gm10694 | PREDICTED: Mus musculus predicted gene 10694 (Gm10694), mRNA [XM_003084785] |
| A_52_P248013 | 2.0406182 | down | Chsy3 | Mus musculus chondroitin sulfate synthase 3 (Chsy3), mRNA [NM_001081328] |
| A_51_P267278 | 24.46408 | down | Slc15a2 | Mus musculus solute carrier family 15 (H+/peptide transporter), member 2 (Slc15a2), transcript variant 1, mRNA [NM_021301] |
| A_66_P125787 | 2.033159 | down | Gm11292 | PREDICTED: Mus musculus predicted gene 11292 (Gm11292), mRNA [XM_003084913] |
| A_55_P2082215 | 2.7741027 | down | Ttbk1 | Mus musculus tau tubulin kinase 1 (Ttbk1), mRNA [NM_001162864] |
| A_55_P2015949 | 2.2984664 | down | Cpa5 | Mus musculus carboxypeptidase A5 (Cpa5), mRNA [NM_144537] |
| A_66_P109080 | 2.0036366 | down | Lrguk | Mus musculus adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230320P20 product:hypothetical L domain-like structure containing protein, full insert sequence. [AK045903] |
| A_55_P2073567 | 2.4099538 | down | Epb4.114b | erythrocyte protein band 4.1-like 4b [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1859149] [ENSMUST00000095076] |
| A_52_P667960 | 2.553187 | down | Tcte2 | Mus musculus t-complex-associated testis expressed 2 (Tcte2), mRNA [NM_022311] |
| A_55_P2089362 | 2.3977284 | down | Wfdc13 | Mus musculus WAP four-disulfide core domain 13 (Wfdc13), mRNA [NM_001012704] |

妊娠期の脾臓における免疫関連遺伝子の発現変動

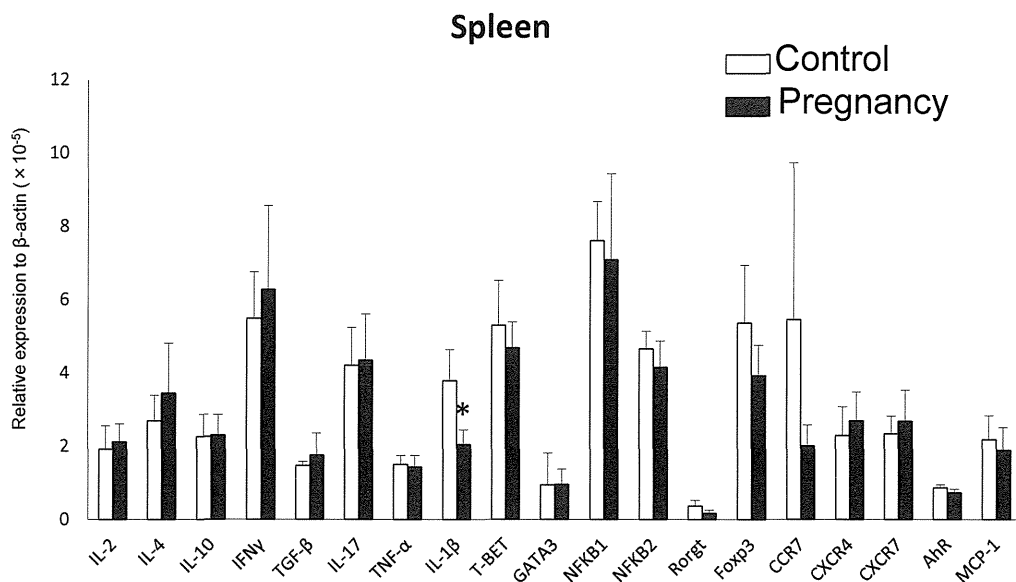


図15 妊娠(15日目)マウスおよび非妊娠マウスの脾臓における各種免疫関連因子のmRNA発現を定量RT-PCR法で解析した。結果は平均±標準偏差(n=4)で示す。β-actinのmRNAに対する相対的な定量値で表す。*p<0.05

妊娠期の胸腺における免疫関連遺伝子の発現変動

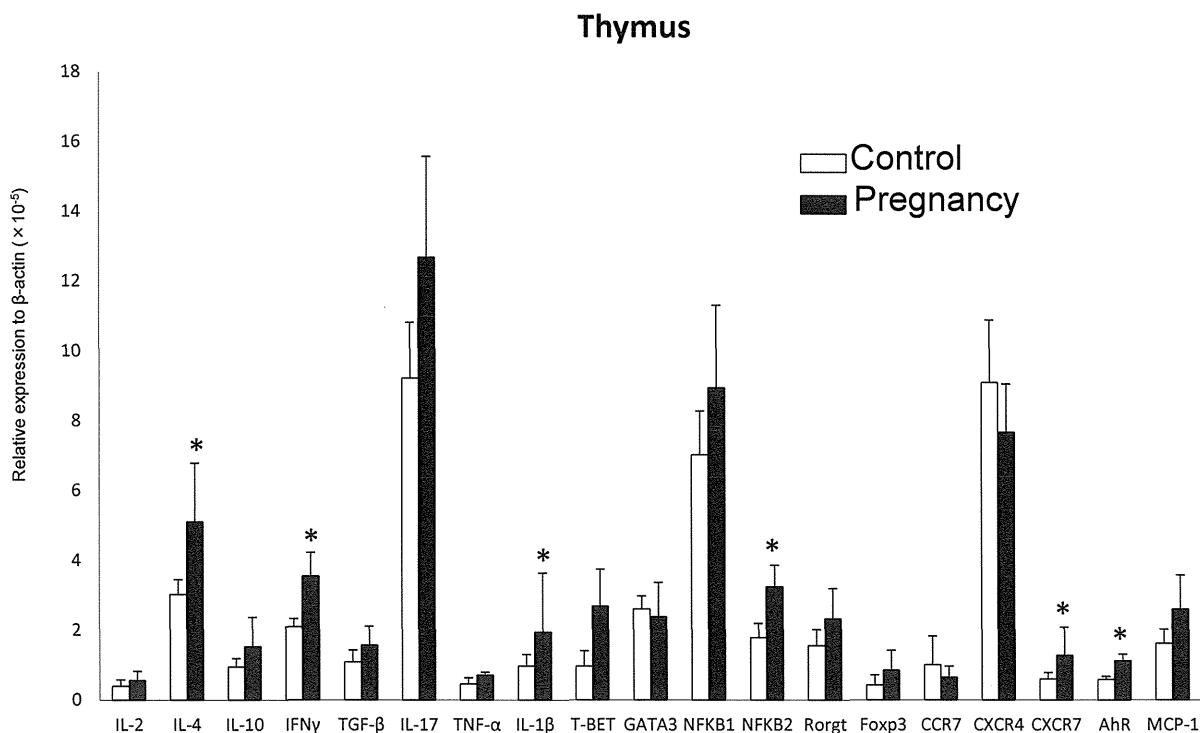


図14 妊娠(15日目)マウスおよび非妊娠マウスの胸腺組織における各種免疫関連因子のmRNA発現を定量RT-PCR法で解析した。結果は平均±標準偏差(n=4)で示す。β-actinのmRNAに対する相対的な定量値で表す。*p<0.05

実験 妊娠期胸腺組織の*in vitro*でのTCDD添加による遺伝子発現

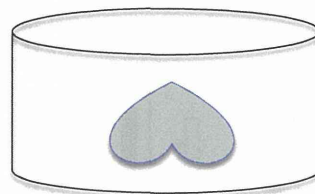
(A)非妊娠B6マウス (10週齢)



(B)妊娠(15日目)B6マウス (10週齢)



TCDD (0 or 100nM)



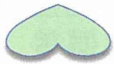
2時間

PCR-array
(T細胞分化)
DNA microarray

(C)非妊娠AhRKOマウス (10週齢)

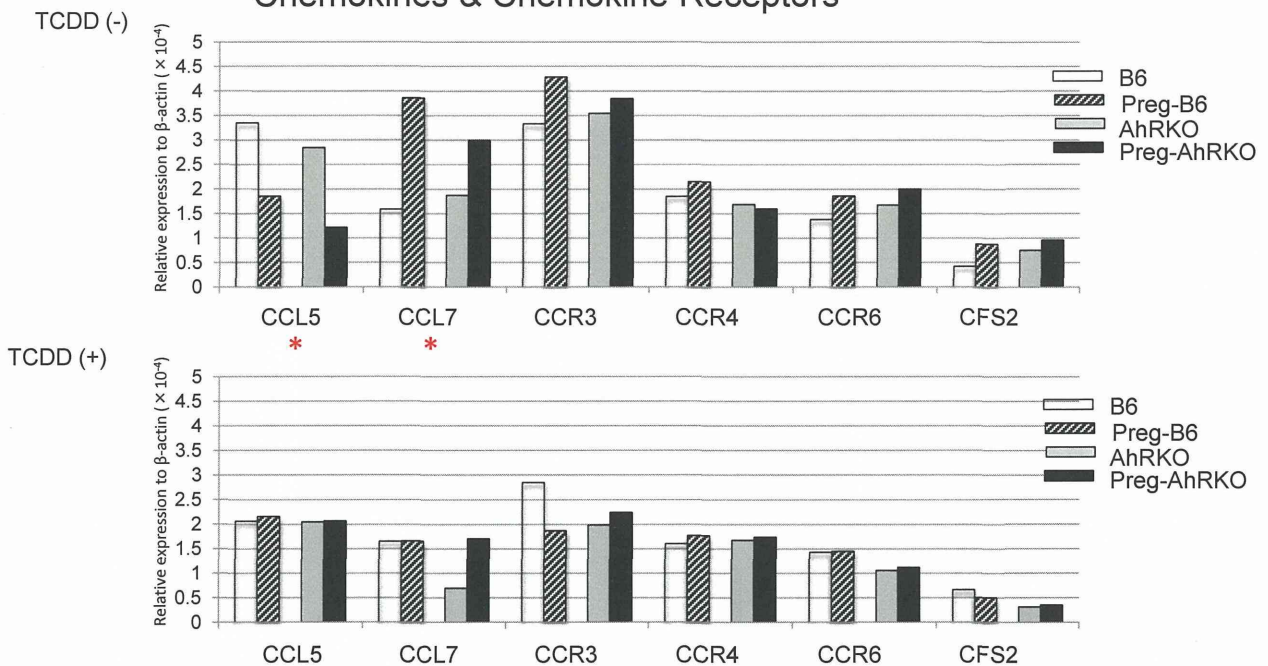


(D)妊娠(15日目)AhRKOマウス (10週齢)



妊娠に伴って変動していたケモカイン遺伝子へのTCDDの影響

Chemokines & Chemokine Receptors



非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるケモカイン及びケモカイン受容体遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

サイトカイン／受容体遺伝子発現へのTCDDの影響

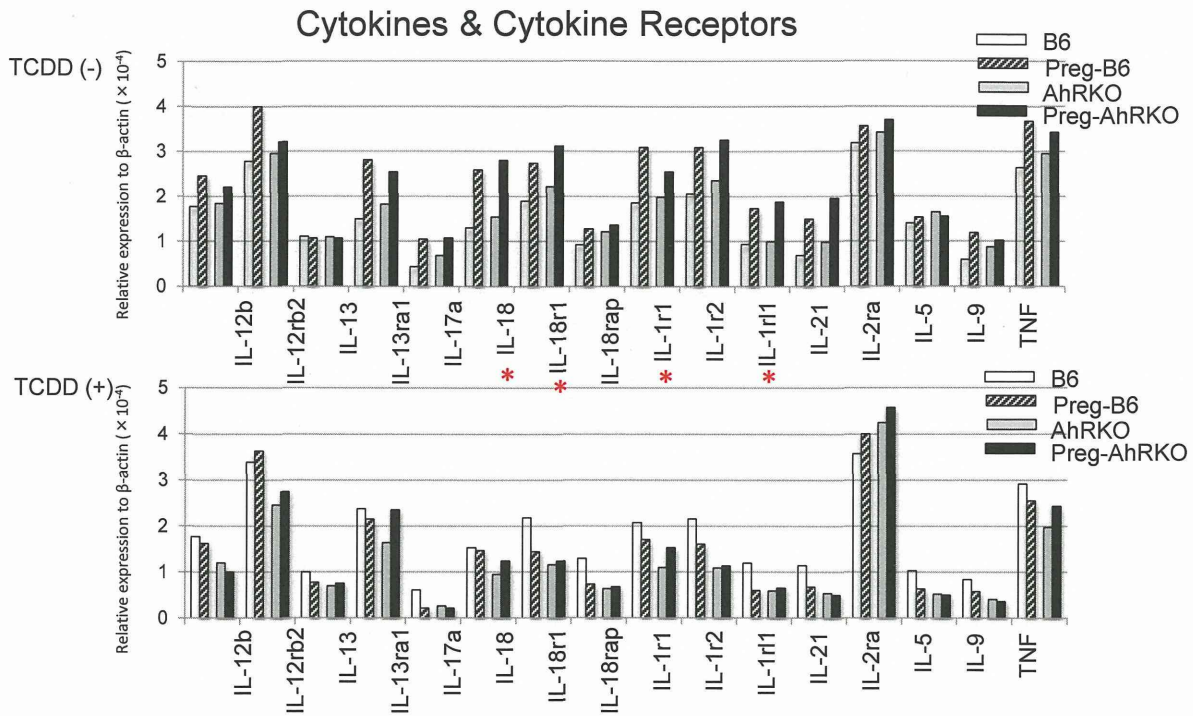


図2: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるサイトカイン及びサイトカイン受容体遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

Th1 関連遺伝子の変化

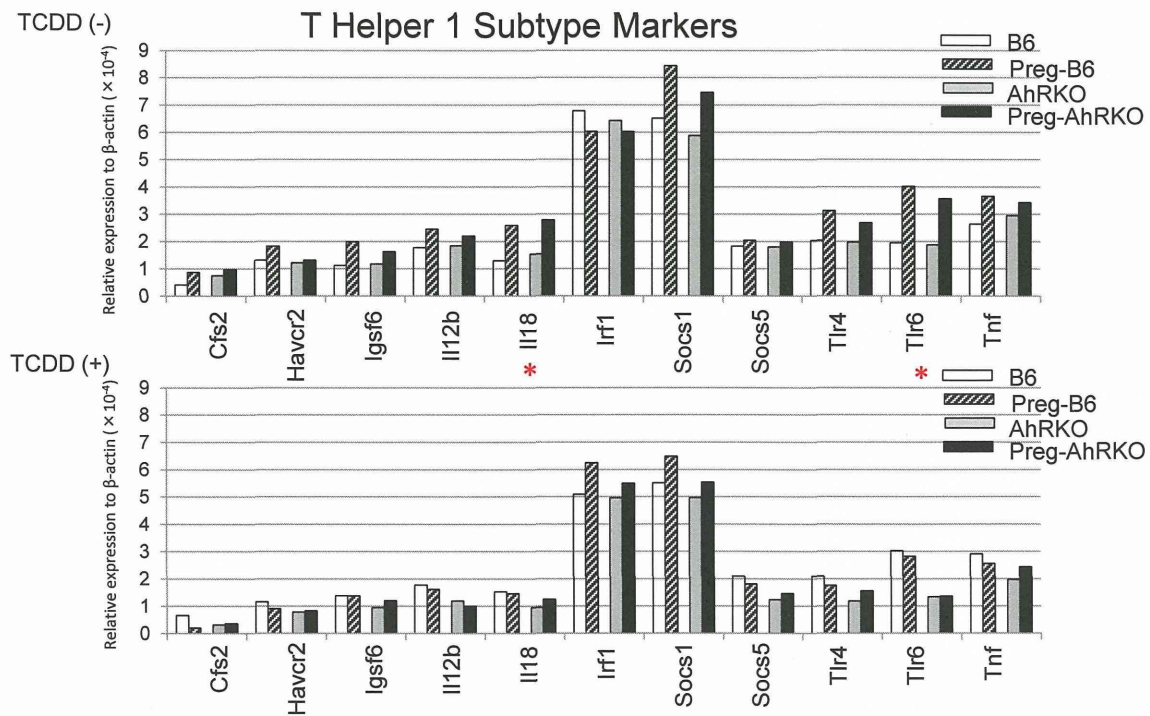


図3: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるTh1関連遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

図4

Th2関連遺伝子の変化

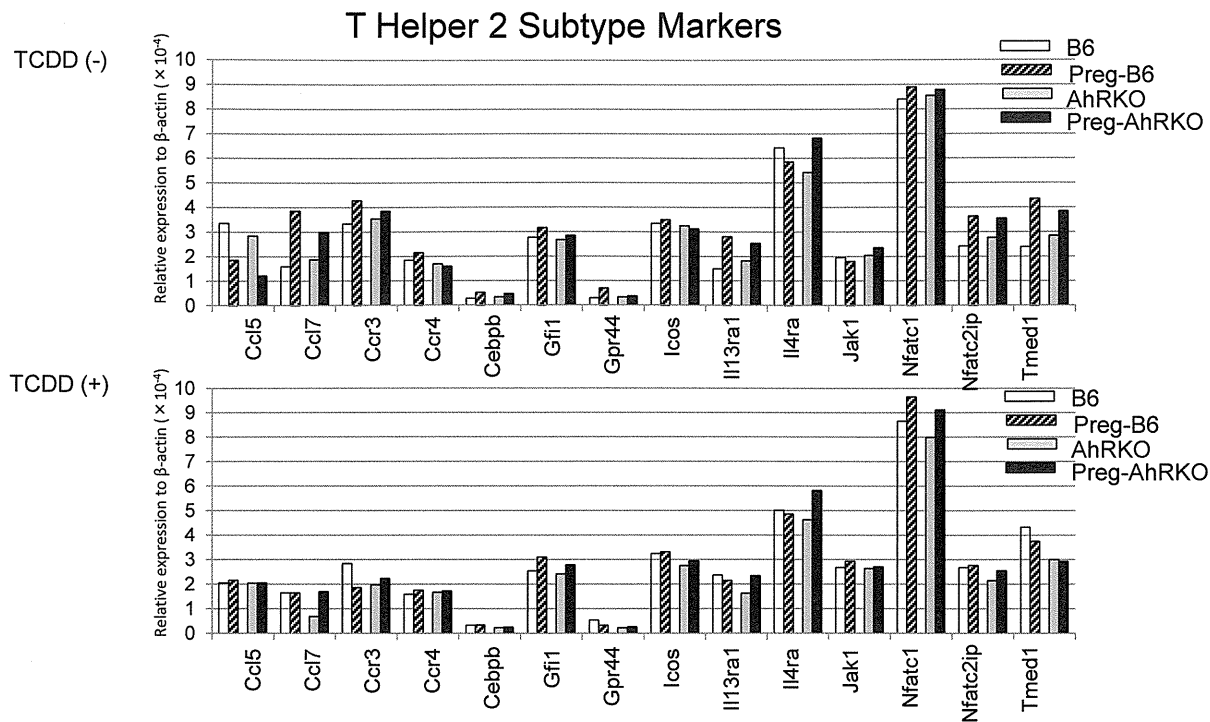


図4: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるTh2関連遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

転写因子の変動

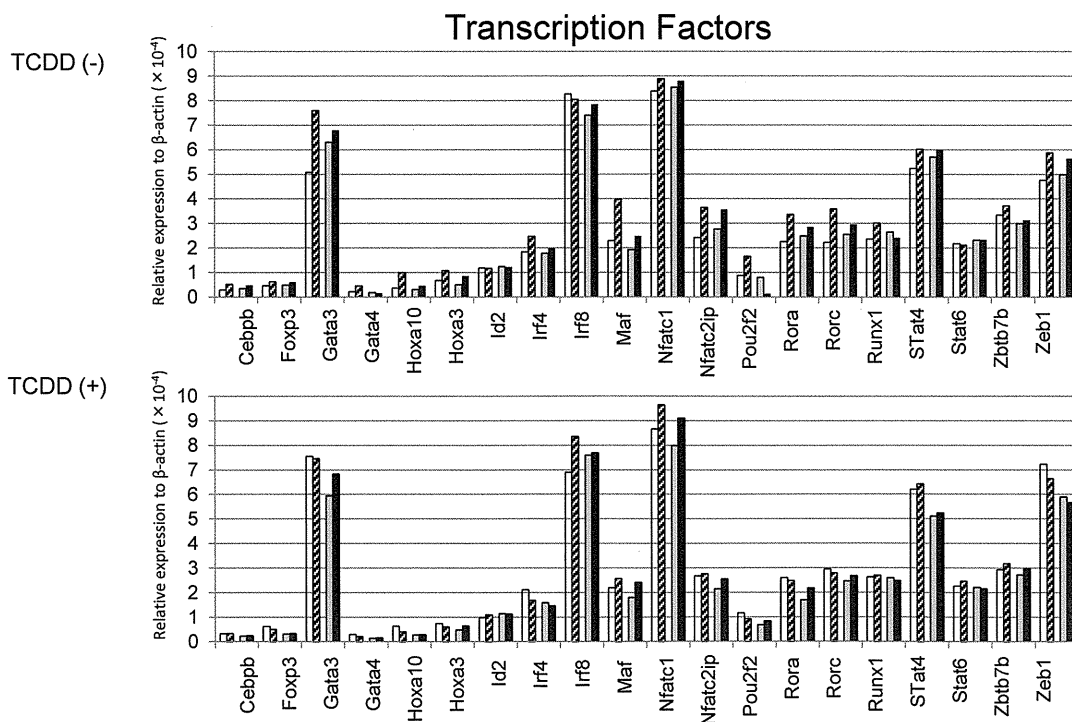


図5: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織における転写因子の変化。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

Epigenetically Regulated Genes: Th1 Cells

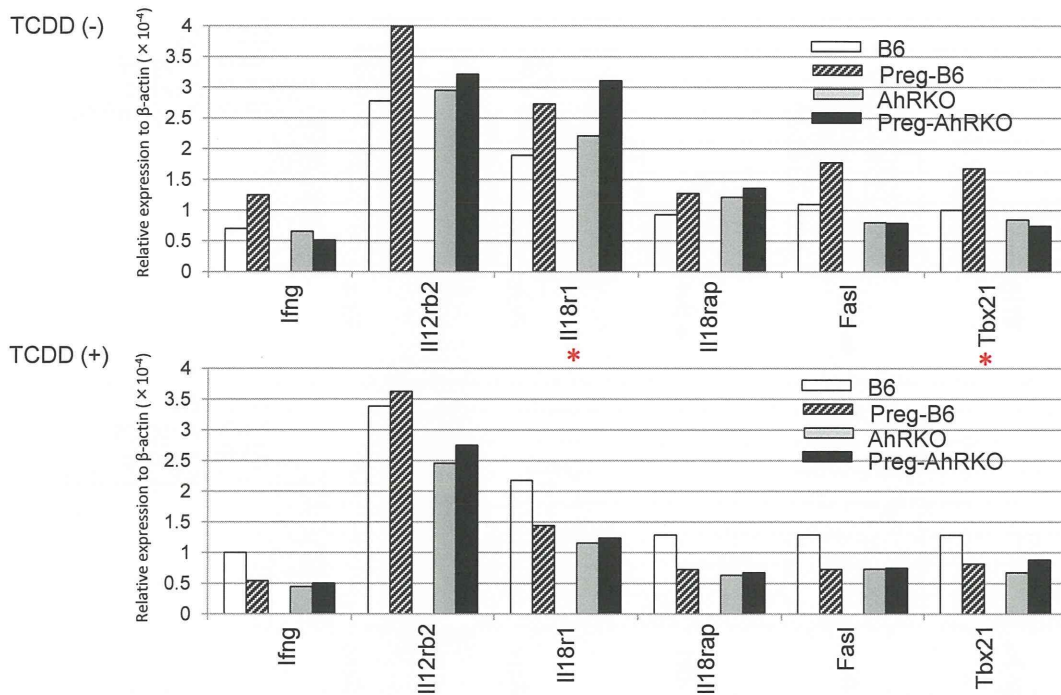


図6: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるエピジェネティクス関連Th1細胞遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

Epigenetically Regulated Genes: Th2 Cells

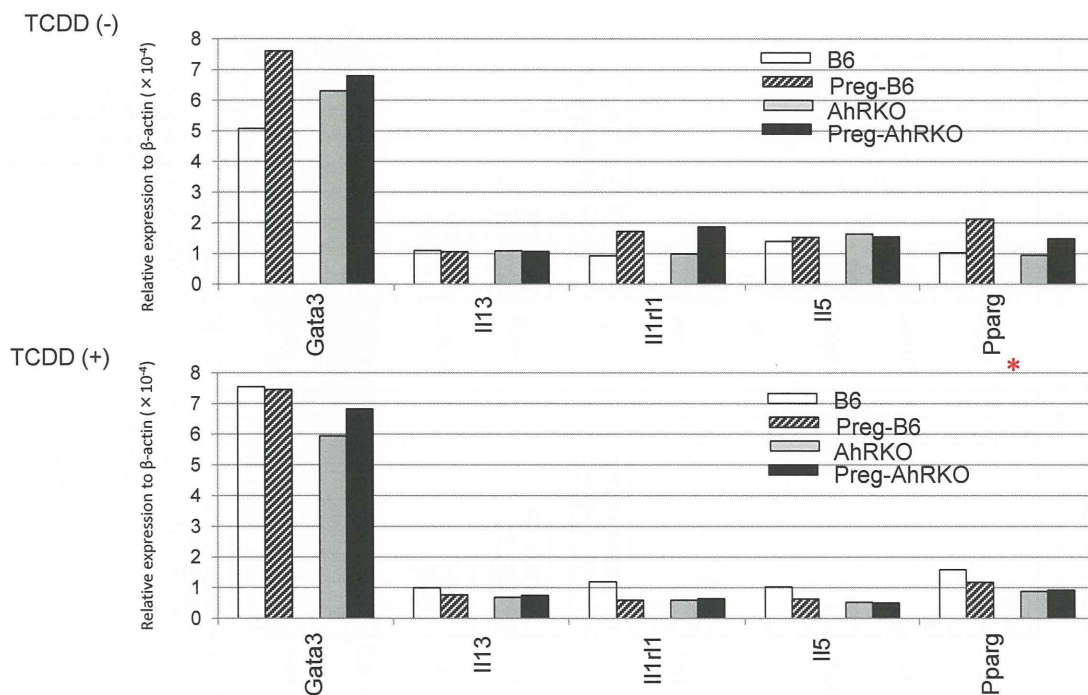


図7: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるエピジェネティクス関連Th2細胞遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

Epigenetically Regulated Genes: Th17 Cells

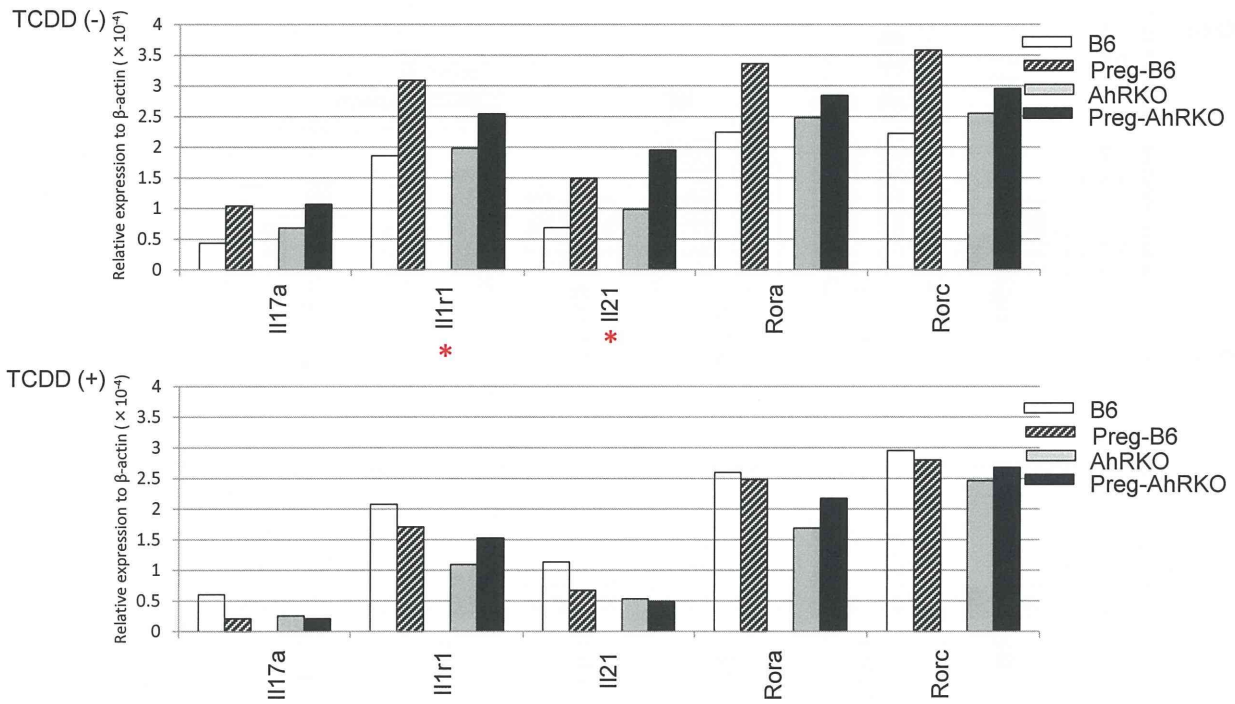


図8: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるエピジェネティクス関連Th17細胞遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

Epigenetically Regulated Genes: iTreg and nTreg cells

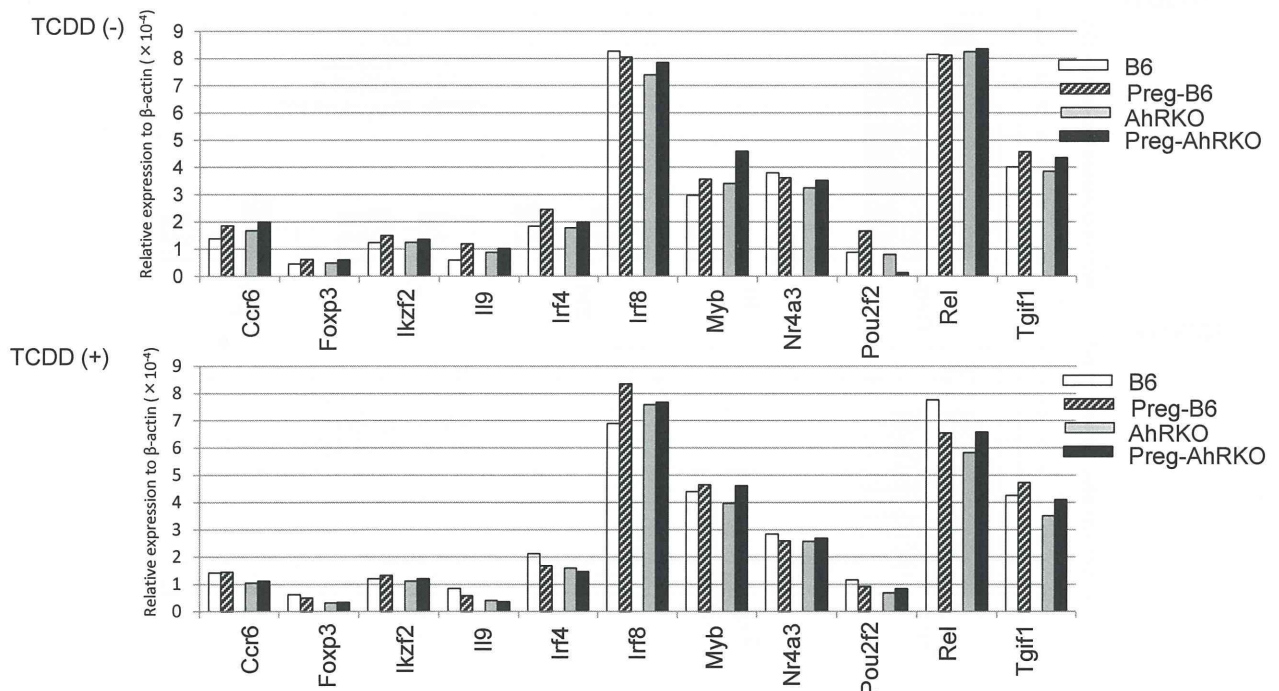


図9: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるエピジェネティクス関連Treg細胞遺伝子発現。上段がTCDD非添加群(各群3匹)。下段がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。

DNAマイクロアレイ

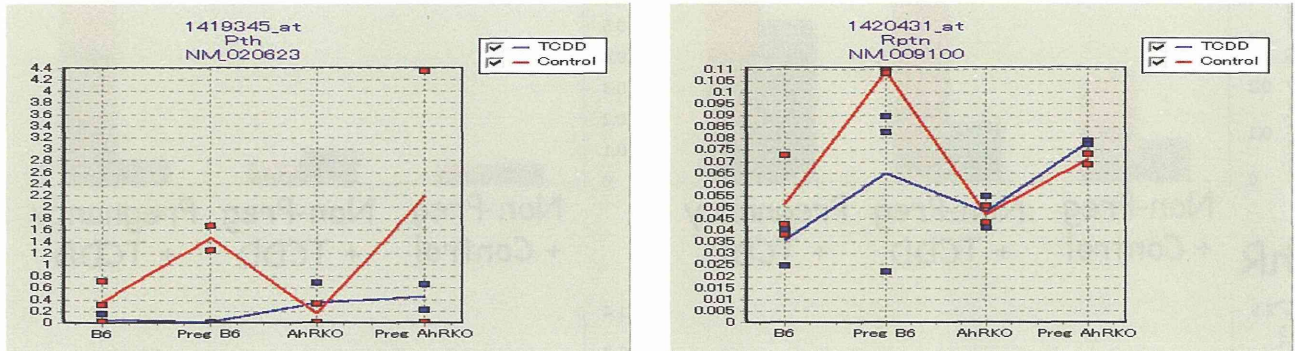
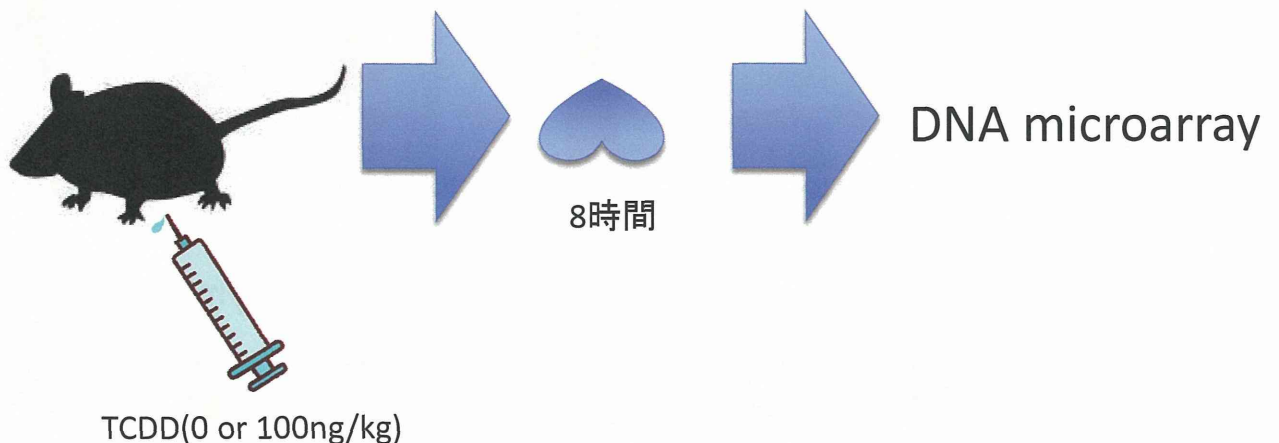


図10: 非妊娠あるいは妊娠(15日目)B6及びAhRKOマウスの胸腺組織におけるDNAマイクロアレイによる解析。赤線がTCDD非添加群(各群3匹)。青線がTCDD添加2時間後の遺伝子変化(各群3匹)。Pth: parathyroid hormone, Pptn: Repetin

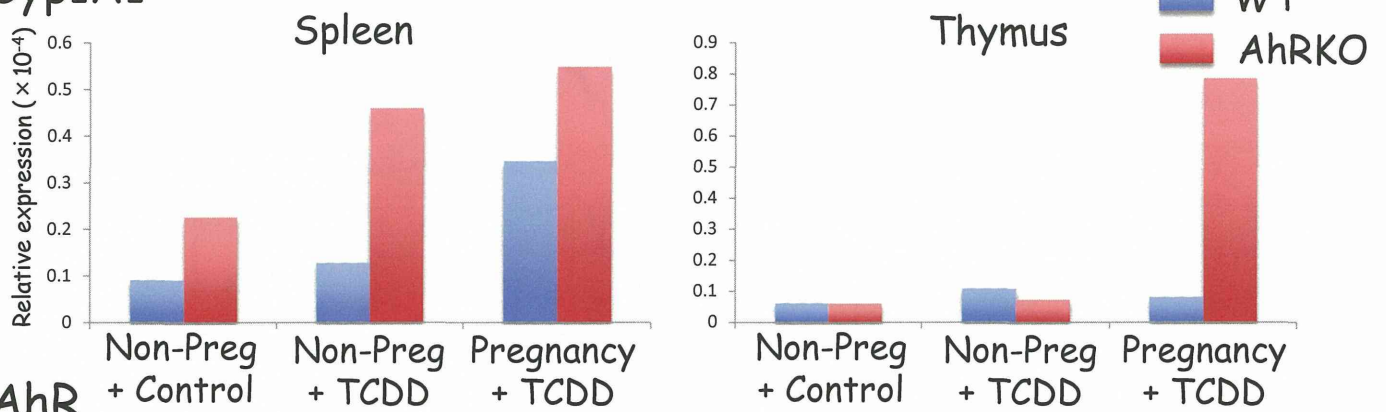
実験 妊娠期胸腺組織の*in vivo*でのTCDD投与による遺伝子発現

- (A)非妊娠B6マウス(10週齢)
- (B)妊娠(15日目)B6マウス(10週齢)
- (C)非妊娠AhRKOマウス(10週齢)
- (D)妊娠(15日目)AhRKOマウス(10週齢)

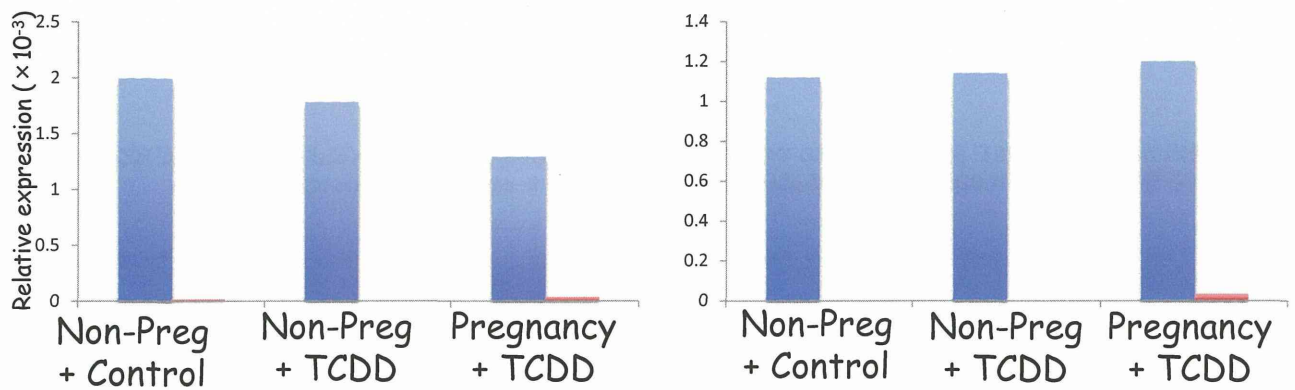


In Vivo Effect of TCDD Administration on Gene Expression in Spleen and Thymus

Cyp1A1

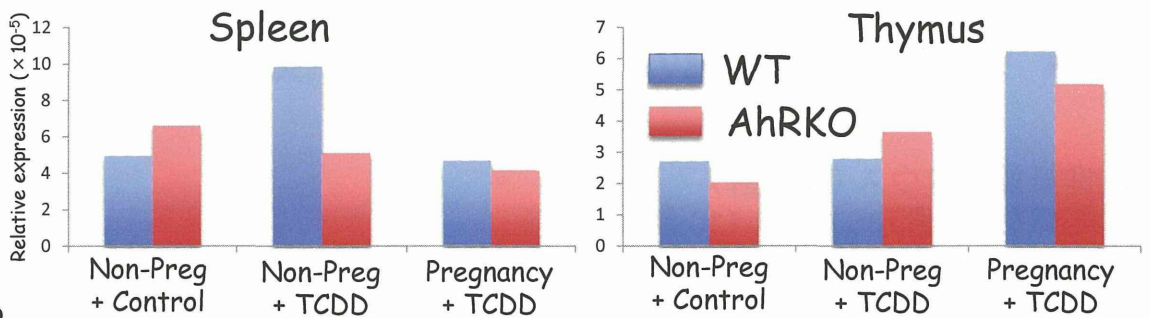


AhR

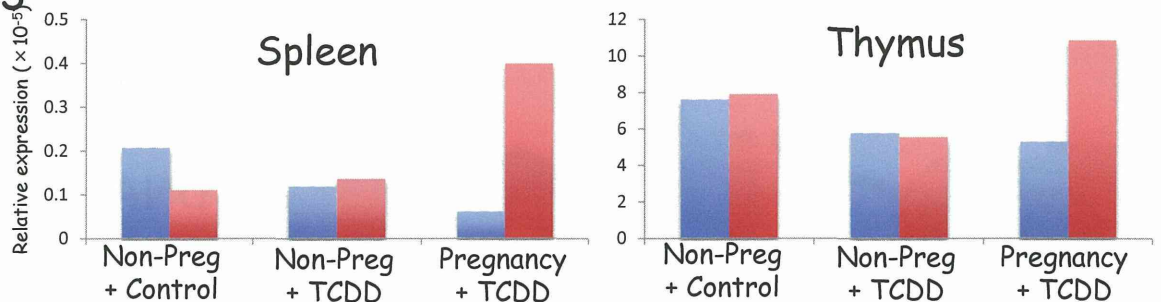


Transcription Factors in T Cell Differentiation

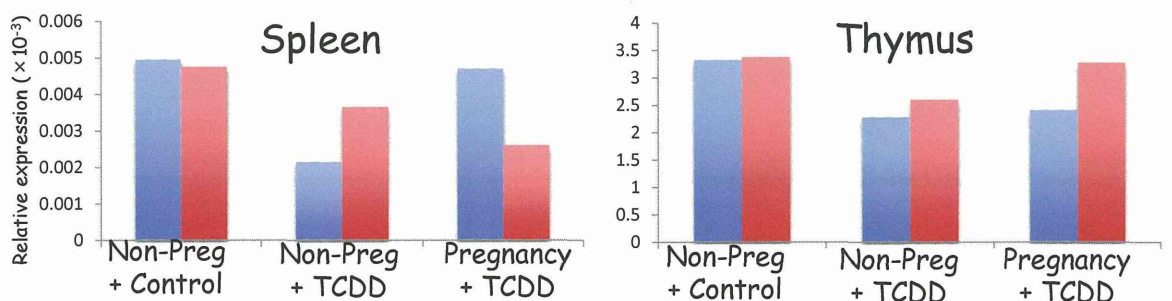
T-Bet



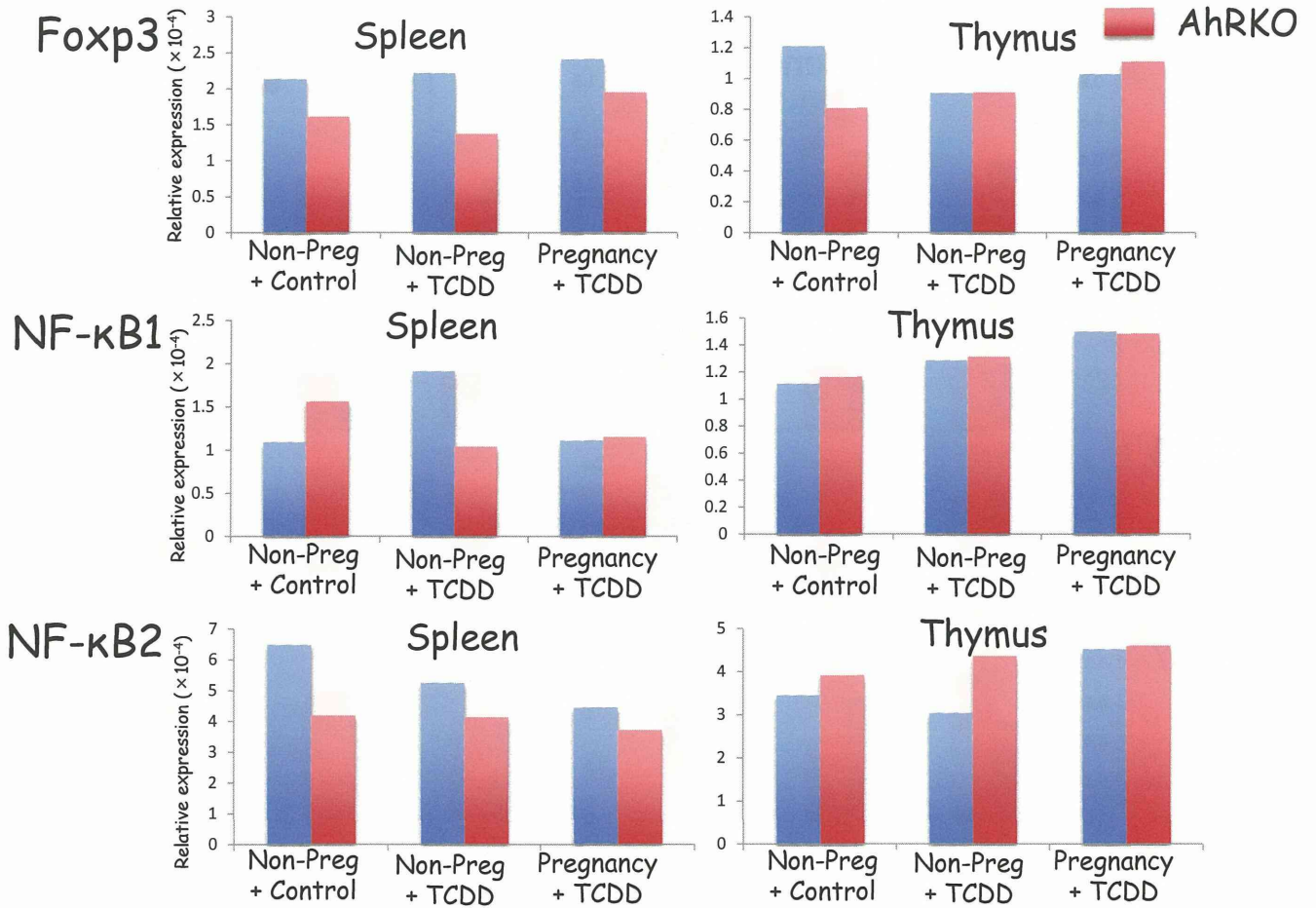
GATA-3



Roryt



Transcription Factors in T Cell Differentiation and Activation



Th1 Cytokine Genes

