

分担研究報告書

ヒト末梢感覚神経における AHR シグナルを介した皮膚炎の制御機構の解明

研究分担者 山村 和彦 九州大学病院油症ダイオキシン研究センター 助教

研究要旨 ヒト末梢感覚神経細胞を Tapinarof で刺激したところ、Nrf2 といういくつかの共通点を持つ転写因子 NFE2 が誘導された。この転写因子は神経細胞における役割はまだあまりよくわかっておらず、神経における AHR シグナルの働きを解明する上で新たな標的となりうる可能性がある。

A. 研究目的

油症は PCB 類とダイオキシン類の混合中毒であり、ダイオキシンの代表的な受容体の一つである AHR を介してさまざまな皮膚障害を引き起こすことが知られている。加えて油症患者では末梢感覚の低下・しびれなどの感覚障害の頻度も健常人に比べて有意に多い。近年の研究では AHR を過剰発現させたマウスでは皮膚の表皮内神経伸長が促され、皮膚炎が惹起されるという機序が明らかとなっている。また、研究者は昨年度の研究でヒト神経芽細胞株 (SH-SY5Y) を AHR のリガンドである Benzo[a]pyrene (BaP) で刺激したところ、特徴的な遺伝子発現がみられることを明らかにした。今年度は同研究を発展させ、ヒト iPS 細胞から誘導された末梢神経細胞における AHR シグナルの役割を探索した。

B. 研究方法

ヒト iPS 細胞から誘導された末梢神経細胞を複数の AHR リガンドで刺激した。AHR は細胞内で転写因子 Nrf2 (Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2; 別名 NFE2L2) を介して炎症を制御している。すなわち、酸化ストレス応答を誘導する物質: Benzo[a]pyrene (BaP) や、PM2.5 としても知られるディーゼル排気由来の粒子状物質 DEP (Diesel Exhaust Particles) によって炎症を増強する働きがある。一方で抗酸化作用のある物質: AHR モジュレータ

Tapinarof、内因性リガンドである IAId (Indole-3-aldehyde) では炎症を抑える働きがあることがわかっている。研究者は iPS 誘導性ヒト末梢神経を培養し、これらの物質で 6 時間刺激したのちに細胞を回収、mRNA を抽出し、RNA-seqencing で解析を行なった。

C. 研究結果

BaP, DEP, Tapinarof, IAId による刺激で Ahr や Nrf2 の発現は変わらなかったものの、NFE2 (Nuclear Factor, Erythroid 2) の発現が Tapinarof 刺激で大きく上昇することがわかった (Figure 1)。また、AHR の活性化を調べるため代表的な下流のターゲット遺伝子 CYP1A1 と CYP1B1 の発現も調べた。CYP1A1 の発現いずれの物質でも大きな差はなく誘導されていた。CYP1B1 は BaP で誘導され、そのほかの物質ではほとんど誘導されなかった。

D. 考察

Nrf2 と NFE2 は別の転写因子であるがいくつかの共通点を持つ。両者とも bZIP 型 (basic leucine zipper) 転写因子で、cap' n' collar (CNC) ファミリーに属している。また、両者とも small Maf タンパク (MafG, MafK など) とヘテロ二量体を形成し、DNA の binding motif に結合する。一方で発現細胞は異なっており、Nrf2 がさまざまな細胞にユビキタスに発現する一方で NFE2 は主に造血系細胞に発現し、

血小板・赤血球の分化に作用するとされている。今回、ヒト末梢神経において Tapinarof 刺激で NFE2 の発現がある程度の特異性を持って大きく誘導されたことは、Tapinarof が実臨床において炎症性皮膚疾患に対して非常に有用であることを鑑みても非常に興味深い。

E. 結論

ヒト末梢感覚神経細胞を Tapinarof 刺激行うことによって、Nrf2 といくつかの共通点を持つ転写因子 NFE2 が誘導された。この転写因子は神経細胞における役割はまだあまりよくわかっておらず、神経における AHR シグナルの働きを解明する上で新たな標的となりうる可能性がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

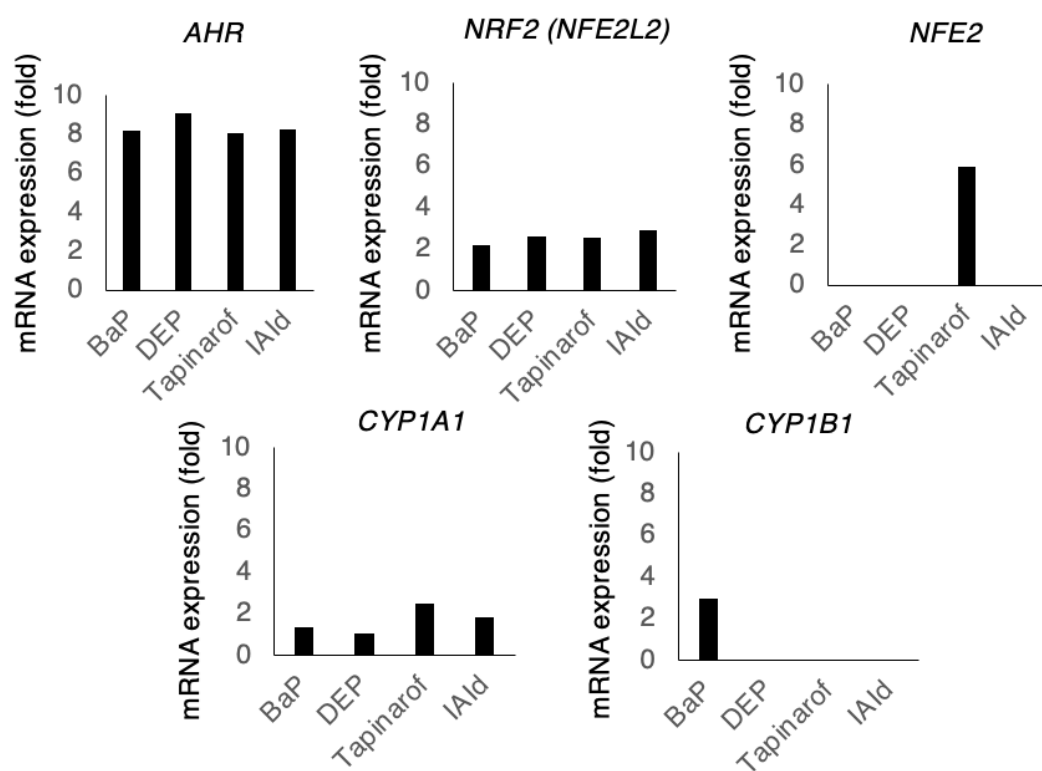


Figure 1