

ダイオキシンレセプターの機能効率を制御するモディファイヤーの探索

●本橋 ほづみ

筑波大学基礎医学系

〈研究の目的と進め方〉

ダイオキシン曝露による、免疫機能低下、奇形、発癌、上皮の過形成、肝障害、体重減少など、多彩な毒性発現にはダイオキシン受容体 (AhR) が必須であるが、その重症度は種により大きく異なることが知られている。この原因の一つは、AhRのリガンド分子 (例えばTCDDやPCB) に対する親和性が、種間・系統間で大きく違うことであるが、申請者らはこれまでに、生体内にはAhRの機能効率を規定する別の要因が存在することを示唆する予備的な実験結果を得ている。すなわち、AhR遺伝子欠失マウスの表現型は、その遺伝的背景により異なる場合が多いことと、また、皮膚における活性化型AhR過剰発現マウスは、脱毛と炎症を基調とする表現形を示すが、この表現形の重症度は実験マウスの系統により大きく異なることである。これらの結果は、個体における AhRの貢献度を著明に変化させる要因が存在しており、それが遺伝的背景により異なっているということを示唆する。本申請研究では、蓄積しつつあるマウスの系統ごとのSNP情報とマウス遺伝学的手法を駆使して、AhRの機能効率を変化させる遺伝的背景側の要因 (AhRモディファイヤー) 探索と同定を行い、多彩なダイオキシン毒性やAhR欠失マウスの表現形を規定するモディファイヤーの実体を明らかにすることを試みた。

〈研究開始時の研究計画〉

- 1) 5つの異なる系統 (129SVj, C57BL6, Balb/c, DBA/2, IQI) にAhR欠損マウスを戻し交配することにより純系化を図り、AhR欠損の表現型を解析し、遺伝的背景による表現型の違いを明らかにする。
- 2) 活性化型AhR過剰発現マウスを2つの系統 (C57BL6, DBA/2) に戻し交配し、その表現型や下流の遺伝子の誘導的発現にどのような変化が起こるかを調べる。
- 3) 遺伝的背景による表現型の違いが確認でき次第、表現型の異なる遺伝的背景のマウス同士を交配してF1を得て、QTL解析を行う。

〈研究期間の成果〉

- 1) 5つの系統への純系化を行い、表現型の解析を行った。AhR⁺/-マウス同士の交配による出生率は、当初の期待に反して、系統間での違いはあまりなく、いずれもメンデルの法則に従った割合で得られた。雌マウスの生殖能が、系統間でことなることが明らかになった。すなわち、C57BL6とBalb/cではあまり差がないのに対して、129SVjとDBA/2では、AhR⁻雌マウスの出産回数、産児数ともに野性型雌マウスに対して著減していることが明らかになった。
- 2) C57BL6へ戻し交配するにつれて、表現型皮膚症状が重症化し、また、AhRの標的遺伝子であるCYP1A1の誘導が顕著になる、また、DBA/2への戻し交配により逆の傾向になるという結果が得られつつあったが、純系化が進むにつれて、生殖能が低下し、完全なデータをとることができなかった。しかしながら、活性化型AhRを皮

膚ケラチノサイトに過剰発現するマウスの解析により、皮膚のケラチノサイトでAhR制御系の機能亢進がおけると、アトピー性皮膚炎様の症状を引き起こされることが明らかになった。これは、環境異物とアレルギー性疾患の関わりを示唆する結果である。

3) 遺伝的背景による表現型の差異が明瞭で、検出が容易なものを見いだすに至らず、QTL解析は行わなかった。

〈国内外での成果の位置づけ〉

AhRの機能効率を制御するモディファイヤーの同定には至らなかったが、5種類の異なる系統のAhR欠損マウスの樹立と、その間の表現型の違いを明らかにすることができた。一方、皮膚における恒常的活性化型AhRの過剰発現マウスの解析から、ケラチノサイトにおけるAhR機能亢進がアトピー性皮膚炎様の症状を引き起こすことが明らかになったことは、環境医学の分野に有用な情報を提供できたものと考えている。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

年度当初に予定したQTL解析に進むことができなかった。その理由は、これまでに見いだした遺伝的背景による表現型の差異が、期待したほどは顕著でなかったことである。

〈今後の課題〉

今後、5種類の異なる系統のAhR欠損マウス樹立の成果を発表するとともに、これらのマウスのバイオリソースとしての活用を目指す予定である。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. 305121654
Moriguchi, T., Motohashi, H., Hosoya, T., Nakajima, O., Takahashi, S., Ohsako, S., Aoki, Y., Nishimura, N., Tohyama, C., Fujii-Kuriyama, Y., Yamamoto, M. Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor-humanized mouse. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100, 5652 (2003) .
2. 305121759
Noda, S., Harada, N., Hida, A., Fujii-Kuriyama, Y., Motohashi, H., Yamamoto, M. Gene expression of detoxifying enzymes in AhR and Nrf2 compound null mutant mouse. Biochem. Biophys. Res. Commun. 303, 105-111 (2003) .