

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		アレルギー増悪性ディーゼル排気微粒子成分による中枢免疫系攪乱機構の研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Thymic involution produced by diesel exhaust particles and their constituents in mice			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)トミタ	名)シュウヘイ	研究期間 B	2003～ 2004 年
	漢字 CB	富田	修平	報告年度 YR	2005 年
	ローマ字 CZ	Tomita	Shuhei	研究機関名	徳島大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		徳島大学ゲノム機能研究センター・助教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>大気汚染物質とりわけディーゼル排出微粒子 (DEP) の生体影響は、主に発ガン性や催奇性または内分泌系攪乱作用を中心に研究されている。一方、DEP による免疫システムの攪乱については、疫学的調査研究により推論されてきたものの、アレルギー亢進に至る作用機構は殆ど解明されていない。</p> <p>我々は最近、胸腺器官の維持機構を解析するなかで、DEP によってマウス胸腺が著しく退縮することを見出した。これまで、性ホルモンやダイオキシンによって胸腺が退縮することや、これらの退縮がそれぞれグルココルチコイド受容体やアрил炭化水素受容体（いわゆるダイオキシン受容体）を介してもたらされることは明らかにされているが、DEP による胸腺退縮機構は、DEP 成分の作用する標的細胞や受容体も含めて明らかではない。</p> <p>一方、胸腺の退縮は主に CD4+CD8+ 幼若 T 細胞の著明な減少を伴い、そののちに T 細胞の再生成を中心に免疫システムの再構築が起こる。このとき、制御性 T 細胞の生成不全や自然免疫系細胞の代償的生成過多などを介して、アレルギー反応の増悪に至る免疫系構築がもたらされるとの可能性が考えられる。そこで本研究では、DEP による胸腺退縮機構を解析するとともに、胸腺退縮を介した中枢免疫システムの攪乱という観点からアレルギー性疾患増悪機構を検証する。</p> <p>まず、胸腺退縮効果を指標に、DEP からの各抽出画分（12 画分）および DEP 成分に含まれる既知の 8 種類の多環芳香族物質について、胸腺への影響を評価した。その結果、DEP の 12 画分のうち 8 画分が、また、調べた多環芳香族のうち benzo[b]fluoranthene, benzo[a]pyrene, and benzo[k]fluoranthene が、胸腺退縮効果を示した。次にこれら物質による胸腺退縮メカニズムを明らかにする試みとして、多環芳香族の機能発現に関与する AHR/ARNT シグナル経路と多環芳香族の異化経路に関与するエポキシド加水分解酵素 (mEH) の欠失マウスを用いて、DEP 各画分の胸腺退縮効果について調べた。その結果、DEP の胸腺退縮の分子機序において、AHR/ARNT シグナル経路や mEH の異化経路の欠損モデルにおいて関与しないことが分かった。</p>					
キーワード FA	ディーゼル排気微粒子	胸腺	アレルギー	T 細胞	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Thymic involution produced by diesel exhaust particles and their constituents in mice							
	著者名 ^{GA}	Tomita, et al.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Toxicological and Environmental Chemistry					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	In press
雑誌	論文標題 ^{GB}	T cell-Specific Disruption of Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (Arnt) Gene Causes Resistance to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin-Induced Thymic Involution.							
	著者名 ^{GA}	Tomita, et al.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Immunology					
	ページ ^{GF}	4113～4120	発行年 ^{GE}	2	0	0	3	巻号 ^{GD}	171
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Epidemiological studies suggest that diesel exhaust particles (DEP) contribute to an increase in allergic diseases. To assess the effects of DEP on the central immune system, mice were exposed to DEP by intraperitoneal (IP) administration. Exposure to DEP resulted in severe thymic involution accompanied by a reduction in the number of thymocytes, especially in cortical CD4⁺CD8⁺ double positive and double negative subsets. Core carbon particles associated with a mixture of chemical compounds in DEP did not appear to be responsible for the DEP-induced thymic involution because carbon graphite does not affect neither the number nor the CD4/CD8 profile of thymocytes. Extraction of DEP by ether, acidic and basic solvents showed that several independent fractions including the neutral ether fraction, which contains polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), induced thymic involution. Among major PAH components of DEP, benzo[b]fluoranthene, benzo[a]pyrene, and benzo[k]fluoranthene were very potent inducers of thymic involution at an ED50 of less than 100 ng per mouse body. Nonetheless, DEP treatment of mice with targeted disruption of genes encoding the aryl hydrocarbon receptor (AHR), AHR nuclear translocator (ARNT), or microsomal epoxide hydrolase (mEH) indicated that DEP produced thymic involution even in the absence of PAH-induced AHR/ARNT signal transduction or mEH-mediated PAH catabolism. On the other hand, benzo[a]pyrene-mediated thymic involution was completely dependent on AHR, partially dependent on ARNT in T cells, and independent of mEH. These results indicate that DEP-induced thymic involution is mediated both by PAH-AHR/ARNT-dependent and -independent mechanisms.