

免疫複合体組織障害におけるアリルヒドロカーボン受容体の役割

宮垣朝光

東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室

【研究の背景】

アリルヒドロカーボン受容体(AhR)はリガンド誘導性転写因子であり、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾパラダイオキシンに対する細胞内標的物質として同定された¹⁾。近年、AhR がさまざまな免疫担当細胞の分化、機能を制御し、免疫反応の促進と抑制のバランスをとりながら、さまざまな自己免疫疾患、全身炎症性疾患の発症、進展に関わっていると報告されており²⁾、治療のターゲットとして有望視されている。しかし、全身性エリテマトーデスや関節リウマチ、多様な皮膚血管炎などの病態に深く関わっている免疫複合体組織障害における AhR の関与を検討した報告は、関節リウマチのモデルマウスを用いた一報³⁾を除いて、ほとんど見られない。

【目 的】

本研究では、免疫複合体組織障害のマウスモデルである逆受動アルサス反応における AhR の役割について検討することとした。

【方 法】

野生型マウスと AhR ヘテロノックアウト(AhR+/-)マウスに皮膚、腹腔逆受動アルサス反応を起こし、臨床症状、炎症局所の浸潤細胞、炎症性サイトカイン、ケモカインの発現の評価を行った。続いて、マクロファージに注目し、野生型マウス、AhR+/-マウスのマクロファージを単離し、その表面分子や炎症性サイトカイン、ケモカイン産生能を比較した。また、ChiP assay にて、AhR が直接 Fc γ 受容体 III(CD16)の発現をコントロールしているか検討した。さらに、マクロファージを除去あるいは移入した後に、逆受動アルサス反応を起こし、マクロファージの直接的関与を調べた。最後に、皮膚血管炎患者の末梢血中の単球における AhR と CD16 の発現を検討した。

【結 果】

AhR+/-マウスでは、野生型マウスと比較して、逆受動アルサス反応が増強された。AhR+/-マウスにおいて、病変局所の好中球浸潤が野生型マウスよりも増加しており、炎症性サイトカインである IL-6、好中球を遊走するケモカインである CXCL1 の発現が増加していた。これらがアルサス反応の悪化に関わっていると考えられたため、IL-6、CXCL1 を強く産生するマクロファージに注目した。AhR+/-マウスのマクロファージでは、野生型マウスと比較して、抗原抗体複合体を認識する CD16 の発現が上昇しており、in vitro で抗原抗体複合体と共培養下した際に、多量の IL-6、CXCL1 の産生が見られた。また、ChiP assay にて、AhR が CD16 のプロモーター領域に直接結合しうることが示された。さらに、マクロファージを除去後に皮膚逆受動アルサス反応を起こしたところ、当初見られた症状の差は見られなくなった。また、WT および AhR+/-マウスからマクロファージを回収し、WT マウスの腹腔に移入した後に、腹腔逆受動アルサス反応を起こしたところ、AhR+/-マウスのマクロファージを移入した群で症状の増悪が強く見られた。最後に、皮膚血管炎患者の末梢血中の単球では AhR の発現が低下し、CD16 の発現が上昇していることが確認できた。

【考 察】

以上の結果から、AhR+/-マウスでは、AhR の発現が低下していることにより、マクロファージ上の CD16 の発現が上昇している可能性が示唆された。そして、CD16 の発現が増強しているマクロファージは、抗原抗体複合体を強く認識し、IL-6、CXCL1 を多量に産生し、それにより好中球の炎症局所への遊走が促進され、逆受動アルサス反応の症状が悪化していると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、マクロファージにおける AhR の発現を調整することが皮膚血管炎の新たな治療の選択肢となる可能性が示された。また、同様に他の免疫複合体組織障害の関与する疾患である全身性エリテマトーデスや関節リウマチにおいても、AhR が治療のターゲットとなりうると考えられた。

【参考・引用文献】

1. Poland A, Glover E, Kende A. Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. J Biol Chem 251: 4936-46, 1976.
2. Nguyen NT, Hanieh H, Nakahama T, Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. Int Immunol 35: 335-43, 2013.
3. Nakahama T, Kimura A, Nguyen NT, Chinen I, Hanieh H, Nohara K, et al. Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 108: 14222-7, 2011.