

ダイオキシンによる免疫低下のメカニズム —人への影響の解明をめざして—

環境健康研究領域 分子細胞毒性研究室 野原 恵子

ダイオキシンは、1970年代にベトナム戦争で大量に使われた枯葉剤に混入しており、奇形や不妊の原因となることが指摘された化学物質ですが、日常生活の中でも、ごく微量ではあるものの、ごみの焼却過程などで発生し環境中に放出されてきました。ダイオキシンは非常に代謝されにくい性質をもつため、食物連鎖を通して人に取り込まれ、次第に体内に蓄積することが明らかにされています。さらに動物実験の結果から、奇形をおこすよりも少ない量のダイオキシンが生殖、内分泌系や免疫系などに悪影響を及ぼすことが明らかにされてきました。これらのことから、環境汚染物質としてのダイオキシンの人への影響が心配されます。

では、ダイオキシンは実際に人の健康に悪影響を及ぼしているのでしょうか。環境中に存在するいろいろな汚染物質の人の健康への影響については、汚染の実態と健康影響の相関を調べる疫学研究、および動物実験による研究によって推定されています。しかしながら、様々な汚染物質が存在する環境で、ひとつの汚染物質の影響を、それが重篤になる以前に疫学研究で明らかにすることは困難です。また動物実験で得られた結果については、感受性の種差の問題があります。ダイオキシンに対する感受性は、動物の種類によって大きく異なることが明らかにされており、今まで調べられた中で最も感受性の高いモルモットと低いハムスターでは、半数致死量という値で比べると約1万倍の差があります。現在のところダイオキシンが人の健康に及ぼす影響については、動物実験で得られたいろいろな結果がどの程度人で起こりうるかは、実際にはほとんどわかっていません。

私たちはこれまで、ダイオキシンが免疫系に及ぼす影響に関して、動物実験で新たな影響を見つけてきました。例えば、ダイオキシンは免疫反応で重要な働きをする抗体の生成を阻害することが知られていましたが、その際に抗体を生成する細胞（抗体産生細胞）の働きを助けるヘルパーT細胞という細胞に強く影響を及ぼすことを見つけました。このような研究結果から、ダイオキシンはまずヘルパーT細胞の機能を阻害し、その結果抗体の生成を抑制するというメカニズムが考えられました。またダイオキシンは、細胞内にあるアリールヒドロカーボン受容体というタンパク質と結合してこれを活性化し、いろいろな遺伝子のはたらきを変化させ、それによって細胞やその細胞から構成される臓器の機能を変化させると考えられています。私たちはさらに、ヘルパーT細胞において、どのような遺伝子がダイオキシンによって影響を受けて抗体の生成を抑制するのか、すなわち悪影響の原因となる遺伝子を同定するための実験を行っています。

私たちの今後の目標、すなわち「次の一手」としては、このような原因遺伝子の働きの強さが影響の強さと比例すると考えられますので、これを指標にして、人と実験動物のダイオキシンに対する感受性を比較したいと考えています。すなわち、実験動物の血液からヘルパーT細胞を分離し、ダイオキシンを曝露することによって、動物にダイオキシンを曝露したときのヘルパーT細胞の変化を再現できるような実験系を確立したいと考えています。この実験系を用いて、人と実験動物の血液から分離したヘルパーT細胞での影響を比較し、これまで動物実験で明らかにされてきた影響が、人ではどの程度の強さで起こりうるかを明らかにしていきたいと考えています。

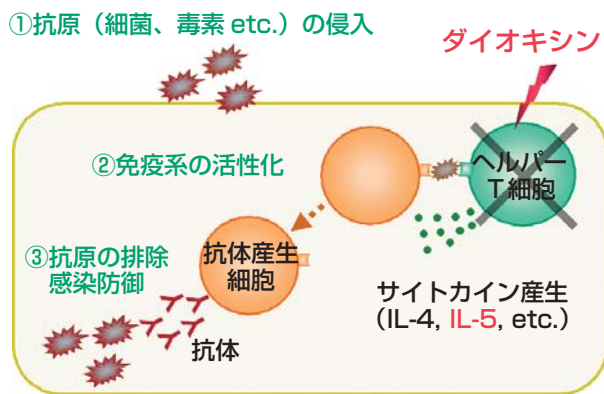


図1. ダイオキシンはヘルパーT細胞の機能を阻害することによって免疫反応を抑制する

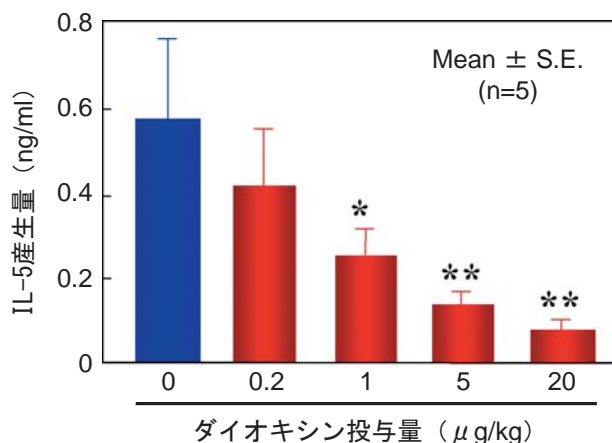


図2. ダイオキシンを投与したマウスでは、ヘルパーT細胞からのサイトカイン（IL-5等）の産生が抑制される