

話 題

皮膚感作性化学物質の作用は軽減できるか？

Can a sensitizer potency be attenuated?

谷井 秀治¹

¹ 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科環境生体分子応答学

Hideji TANI¹

¹ Department of Hygiene, Graduate School of Medical Sciences,
Kanazawa University, Japan

(産衛誌 2015; 57(4): 144–145)

doi: 10.1539/sangyoeisei.wadai15001

作業環境に感作性化学物質が存在すれば、その物質への曝露を極力避けなければならない。日本産業衛生学会は全ての物質が同定されているわけではないとの条件下で、気道感作性および皮膚感作性物質リストを示している。また、より確実に感作性物質を検出するために、*in vitro* 試験法や構造活性相関法が開発され発展しているようである。KratinosensTM、通常名 Antioxidant response element (ARE)-Nuclear factor-erythroid 2 – related factor-2 (Nrf2) Luciferase Test Method (角化細胞株レポーターアッセイ) は2015年2月に承認され OECD ガイドライン 442D になった¹⁾。Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA, 442C) とともに OECD ガイドライン化された初の *in vitro* の感作性試験である。ただ、Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) 分類 1B (弱感作性物質) や難溶性物質では偽陰性が非常に多く、単独では皮膚感作性の評価は不十分であり、証拠の重み付けや他の試験法 (Local Lymph Node Assay (LLNA) 等) と組み合わせた統合的な評価 (Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)) が推奨されている。他方、既知の感作性化学物質への曝露防止対策がなされていて

2015年1月13日受付；2015年4月28日受理

J-STAGE 早期公開日：2015年5月14日

連絡先：谷井秀治 〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科環境生体分子応答学

Correspondence to: H. Tani, Department of Hygiene, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8640, Japan (e-mail: Taniih@med.kanazawa-u.ac.jp)

も、偶発の曝露や未知の感作性化学物質への曝露は避けがたい。このような状況下で感作性化学物質の作用、特に皮膚への作用を軽減できないだろうか。

一般的に転写因子 Nrf2 は酸化ストレスを制御して、細胞のホメオスターシスを維持するために重要であり、ファイトケミカルによるその活性化がさまざまな疾患の予防治療に有効であることが動物モデルで明らかになりつつある²⁾ものの、皮膚感作性化学物質に対する有効性を評価した報告は知られていない。

化学物質による次の感作過程には reactive oxygen species (ROS) が重要な過程がある³⁾。感作性化学物質が皮膚に吸収されると keratinocytes/dendritic cells では酸化ストレスがもたらされて danger signals や傷害関連分子 (ROS やヒアルロン酸断片) が生成される。特に ROS は Toll like receptor (TLR1, 2, 4) とミトコンドリアを介しておよび NADPH oxidase を介して産生され、その一部は Nrf2 を活性化する。また、keratinocytes は活性化して炎症性サイトカインが遊離するが、この過程には ROS が関与している。その後、化学物質はタンパク質と結合し抗原の完成、langerhans cells/dendritic cells の移動と成熟 (この過程での ROS の関与が示されている)、そして T-cells の増殖をみる。生理的条件下では ROS はまたセカンドメッセンジャーとして機能していることおよび細胞内レドックス (酸化 – 抗酸化) ホメオスターシスに関わっていることから、そのレベルは厳密に調節されている。

転写因子 Nrf2 の活性化は antioxidants/phase 2 enzymes を誘導するので、感作性物質の作用発現に関与するようである。感作性物質はハプテンとしてキャリアータンパク質に結合するが、その結合相手にはシステイン残基やリジン残基が考えられ、三種類の感作性物質が存在すると思われる。システイン残基に特異的に結合 (例えば 2,4-dinitrochlorobenzene, cinnamaldehyde)、リジン残基に特異的に結合 (trimellitic aldehyde)、システインリジン両残基に結合 (isophorone diisocyanate) する感作性物質である。これらの物質と Nrf2 との関係が調べられ、2,4-dinitrochlorobenzene と cinnamaldehyde がもたらした皮膚の炎症反応 (mouse ear swelling) および三種類の感作性物質がもたらしたリンパ球増殖は野生型マウスに比較し Nrf2 欠失型マウスで強く表れる⁴⁾。同様の結論が他の研究から示されている⁵⁾。Nrf2 欠失型マウスの dendritic cells では ROS が細胞内に蓄積した結果、Helper T Cell (Th2) 優位の T-cells の分化を促し、アレルギー反応を増大している²⁾ので、野生型では Nrf2 が働くことによって感作性物質への抵抗力が高いのであろう。従って、Nrf2 の適度な活性化は感作性物質の作用を軽減できるように思われる。

Nrf2 はどのようにして活性化できるのか? これまで

の知見ではアブラナ科野菜摂取によって活性化されることが知られている。アブラナ科野菜とはブロッコリ、芽キャベツ、キャベツ、カリフラワー、白菜、小松菜、かぶ、カイワレ大根等我々が日常的に摂取している野菜である。この野菜は芥子油配糖体を含有する⁶⁾。芥子油配糖体は野菜組織の破壊あるいは腸内細菌(*Bifidobacterium*)⁷⁾へのとりこみが起きると加水分解されてisothiocyanates, nitriles, thiocyanatesが生成し、我々はこれら分解産物を取りこんでいる。特にisothiocyanatesとnitrilesにはNrf2活性化作用が認められている⁸⁻¹⁰⁾。アブラナ科野菜摂取量と血中炎症マーカー(interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α)との関係について調べた横断研究が最近報告された¹¹⁾。上海の50代後半女性1,005人を摂取量で5グループ(≤ 42.5 , 42.6-68.4, 68.5-98.8, 98.9-140.5, >140.6 g/day)に分けて分析したところ、野菜摂取量の増加は上記血中炎症マーカーの有意の減少をもたらすが、酸化ストレスマーカーとの関連はみられないことが示された。アブラナ科野菜のこの効果は従来報告されてきた有益な効果(発がん抑制など)と関係していて興味深い。しかし、人間では酸化バランスの調節が十分されていて、この研究で調べられた摂取レベルでは影響を受けないので、酸化ストレスへの影響をみるためにはさらに摂取レベルの大きいグループを設定する必要があるように思われる。

皮膚感作性化学物質の作用軽減は適度にNrf2を活性化することによって可能と思われる。この活性化は日常的に摂取するアブラナ科野菜の摂取量の増加によって誰でも比較的簡単に行えるものの、これまで皮膚感作性化学物質の作用に対するアブラナ科野菜(あるいは有効成分)摂取がもたらす軽減に関する量反応関係が残念ながら十分解明されていない。今後の研究に期待したい。

文献

- 1) OECD (2015) Test Guideline on an In Vitro Skin Sensitization: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 442D.
- 2) 伊藤 健. Nrf2 酸化ストレス応答系による病態制御. 生化学 2009; 81: 447-55.
- 3) Corsini E, Galbiati V, Nikitovic D, Tsatsakis AM. Role of oxidative stress in chemical allergens induced skin cells activation. Food Chem Toxicol 2013; 61: 74-81.
- 4) Ali ZE, Gerbeix C, Hemon P, et al. Allergic skin inflammation induced by chemical sensitizers is controlled by the transcription factor Nrf2. Toxicol Sci 2013; 134: 39-48.
- 5) van der Veen JW, Gremmer ER, Vermeulen JP, et al. Induction of skin sensitization is augmented in Nrf2-deficient mice. Arch Toxicol 2013; 87: 763-6.
- 6) Fahey JW, Zeleny AT, Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. Phytochemistry 2001; 56: 5-51.
- 7) Cheng DL, Hashimoto K, Uda Y. In vitro digestion of sinigrin and glucotropaeolin by single strains of *Bifidobacterium* and identification of the digestive products. Food Chem Toxicol 2004; 42: 351-7.
- 8) Talalay P. Chemoprotection against cancer by induction of phase 2 enzymes. Biofactors 2000; 12: 5-11.
- 9) Munday R, Munday CM. Induction of phase 2 detoxification enzymes in rats by plant-derived isothiocyanates: comparison of allyl isothiocyanate with sulforaphane and related compounds. J Agric Food Chem 2004; 52: 1867-71.
- 10) Tani H, Higashi T, Nishimura F, Higuchi Y, Saijoh K. Induction of detoxication enzymes in mice by naturally occurring allyl nitrile. J Agric Food Chem 2005; 53: 8993-6.
- 11) Jiang Y, Wu SH, Shu XO, et al. Cruciferous vegetable intake is inversely correlated with circulating levels of proinflammatory markers in women. J Acad Nutr Diet 2014; 114: 700-8.