九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

油症における塩素痤瘡と色素沈着の発症機序とその対策 : aryl hydrocarbon receptorの役割

古江, 増隆
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

https://doi.org/10.15017/4150518

出版情報：福岡醫學雜誌. 111 (3), pp.124-136, 2020-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

福岡医誌　111（3）：124　136，2020

総　　説

油症における塩素座瘡と色素沈着の発症機序とその対策
ー aryl hydrocarbon receptor の役割ー

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

古　江　増　隆

はじめに

環境汚染物質による健康への影響は大きな社会問題である．環境中の多環あるいはハロゲン化芳香族炭化水素たとえば2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin（TCDD），polychlorinated dibenzo-p-dioxins（PCDDs），polychlorinated dibenzofurans（PCDFs），polychlorinated biphenyls（PCBs）や benzo[*a*]pyrene（BaP）は，aryl hydrocarbon receptor（AHR）に結合しその毒性を発揮する．AHR はダイオキシン受容体とも称される．外界と接する皮膚とりわけ表皮細胞は様々な化合物が侵入する門戸であるため，AHR を豊富に発現する[1)~5)]．そのため，皮膚は環境汚染物質の標的臓器の中で最も影響を受けやすい臓器の一つである[1)~5)]．

これらのダイオキシンあるいはダイオキシン様化学物質（総じてダイオキシン類とよぶ）の毒性はヒトや他の哺乳動物種間で異なっている．個々のダイオキシン類の毒性は，毒性が最も高い TCDD を基準値；1 とした時の毒性等価係数（toxic equivalency factor；TEF）として World Health Organization（WHO）で規定され[6)]，毒性総量は毒性相対比（toxic equivalent；TEQ，すなわち TEF にその化合物の濃度を乗じたもの）として算出される[6)7)]．高 TEQ 濃度のダイオキシン類に暴露すると，全身倦怠感，咳・痰，下痢，頭痛・頭重，悪心・嘔吐，関節痛・関節腫脹，四肢の痛みやしびれなど様々な急性や慢性症状を呈する[8)~11)]．なかでも顕著な臨床症状は塩素座瘡や色素沈着である[9)~12)]．同様の皮膚症状は他の内分泌撹乱化学物質でも起こりうる[13)]．

本邦では高濃度の PCDFs とその類縁物質が混入した食用油を摂食したことによる油症が 1968 年に発生したが，油症患者では激しい塩素座瘡や色素沈着がみられた[12)14)15)]．これらの汚染物質は脂溶性が高く体内残留性が高いため，発生後 50 年以上経過した現在でも多くの油症患者の PCDF 血中濃度は高濃度である[16)~18)]．イタリアセベソでの工場爆発による TCDD 汚染[9)]，PCDF が混入した食用油による台湾 Yucheng[10)]，ウクライナ元大統領 Viktor Yushchenko 氏の TCDD 暗殺未遂事件[11)] などでも塩素座瘡や色素沈着が観察されている．大気汚染物質である ambient particulate matter of up to 2.5μm diameter（PM2.5）には多くのダイオキシン類や BaP が含まれている[19)]．興味深いことに，中国の PM2.5 高濃度汚染地域では，顔面の色素沈着が多いことが報告されている[20)]．塩素座瘡や色素沈着の発症メカニズムは，AHR システムの機能解明が進むにつれ明らかになりつつある．

皮膚は表皮と真皮からなる．表皮細胞は基底層，有棘層，顆粒層そして角質層を形成しながら最終的に角質細胞に分化し，生体内からの水分蒸散や外界からの化学物質の侵入を制御する皮膚バリア機能を担っている．表皮細胞はエクリン汗管，毛嚢，脂腺やアポクリン汗腺などにも分化し，表皮にはエクリン汗管と毛嚢が開口し，毛嚢には脂腺やアポクリン汗腺が開口している．胎児期の神経堤由来の色素細胞も表皮に分布しメラニンを産生し表皮細胞を紫外線障害から防御している．これらの細胞はすべて AHR を発現しダイオキシン類による毒性の標的となる．後述するように塩素座瘡についてはとくに毛嚢脂腺が，色素

Corresponding author: Masutaka Furue
Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashiku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel：+ 81-92-642-6896　Fax：+ 81-92-642-5600
E-mail：furue@dermatol.med.kyushu-u.ac.jp

沈着については色素細胞がその発症に関与している．本稿では，塩素痤瘡や色素沈着の発症機序を概説し，AHR システムの制御による治療対策にも言及したい．

1. AHR シグナルによる酸化ストレスと炎症性サイトカイン産生

AHR は化学物質受容体であると同時に核内に移動し転写因子としても機能する[21]．リガンドが結合していない定常状態の AHR は，シャペロン蛋白群 [heat shock protein 90 (HSP90), hepatitis B virus X-associated protein 2 (XAP-2), p23] そして c-Src と複合体を形成し細胞質内に存在する（図 1）[22)23]．リガンドが結合すると，AHR はこの複合体から離れ細胞質から核内に移行し，AHR-nuclear translocator（ARNT）と 2 量体を結成し，DNA 上の xenobiotic responsive elements（XRE）と呼ばれる領域に結合し，さまざまな標的遺伝子の遺伝子発現を誘導する．発現誘導遺伝子の中に化学物質代謝酵素である cytochrome p4501A1 (CYP1A1), CYP1A2 そして CYP1B1 も含まれるが，なかでも CYP1A1 は AHR 特異的に発現する標的遺伝子である[1)~5)21)24)25]．発現誘導された CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 は AHR リガンドを代謝分解する．

表皮細胞は AHR を豊富に発現しており，TCDD が作用すると主に CYP1A1 を発現する．表皮細胞の CYP1B1 の発現は弱く CYP1A2 は発現しない[1)26)~28]．TCDD は化学構造的に安定であるため，CYP1A1

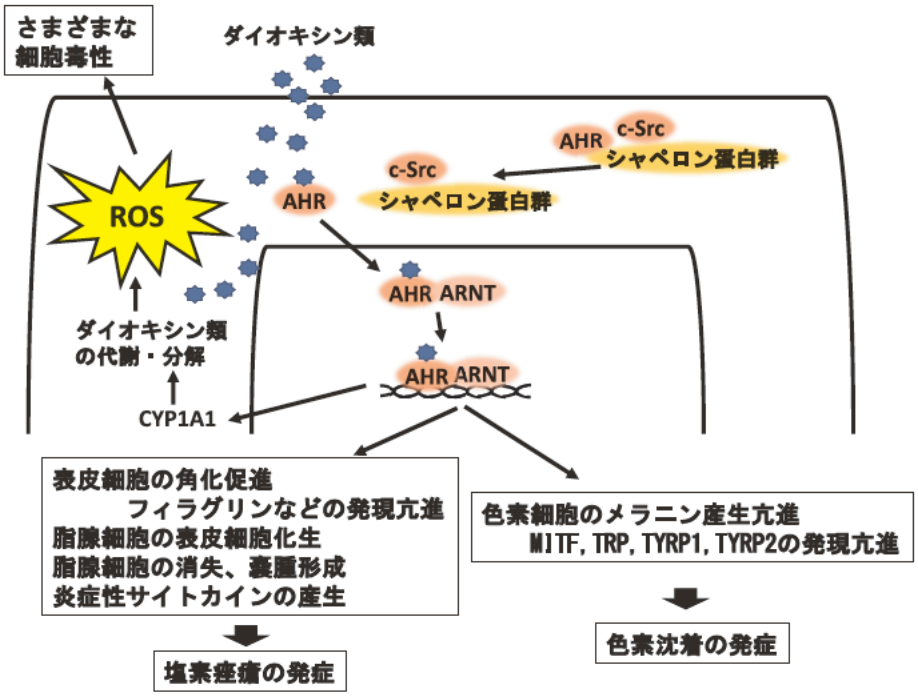

図 1　ダイオキシン類による aryl hydrocarbon receptor（AHR）の活性化
AHR は細胞質内でシャペロン蛋白群や c Src と複合体を形成している．ダイオキシン類が AHR に結合すると，AHR は複合体から離れ，核内に移行し，AHR nuclear translocator（ARNT）と 2 量体を形成し DNA に結合し標的遺伝子の発現を制御する．AHR 活性化は化学物質代謝酵素である cytochrome p450 1A1（CYP1A1）の発現を亢進させ，CYP1A1 はダイオキシン類を代謝分解する．その過程で reactive oxygen species（ROS）が産生される．化学的に安定なダイオキシン類は CYP1A1 で代謝されづらく，大量の ROS が持続的に産生されさまざまな細胞毒性がもたらされる．AHR 活性化は表皮細胞の角化亢進（フィラグリンなどの発現亢進），脂腺細胞の表皮細胞化生，脂腺細胞の消失と嚢腫形成を起こす．また炎症性サイトカインを産生させることで好中球やリンパ球も遊走され塩素痤瘡が発生すると考えられる．また色素細胞の microphthalmia associated transcription factor（MITF）を活性化し，tyrosinase (TYR), tyrosinase related protein 1（TYRP1），TYRP2 酵素群の発現を亢進させてメラニン色素の産生を増加させる．こうして色素沈着が発症する．

が代謝分解しようとしてもなかなか分解されず，AHR の活性化は持続すると考えられる[26)29)]．CYP1A1 による代謝分解過程で ROS が産生されるため，分解されづらい TCDD の場合，過剰な ROS が持続的に産生されると考えられる[1)26)27)30)]．実際 AHR を発現していない細胞あるいは CYP1A1 を発現していない細胞では，TCDD による ROS 産生は起こらない[26)]．一方，CYP1B1 を発現していない細胞では TCDD による ROS 産生が起こることから，AHR-CYP1A1 軸が TCDD の ROS 産生には必須と考えられる[26)]．発癌性化学物質である β-naphthoflavone の ROS 産生も AHR 阻害剤や Cyp1a1/1a2 ノックアウトマウスで抑制される[31)]．AHR-CYP1A1 軸の活性化は表皮細胞や脂腺細胞から interleukin（IL）-1, IL-6 IL-8 などの炎症性サイトカインの産生も誘導する[32)~35)]．

酸化ストレスによる障害から身を守るために，細胞は抗酸化システムのマスタースイッチである nuclear factor erythroid 2-related factor 2（NRF2）を活性化し，さまざまな抗酸化酵素群たとえば glutathione S-transferases, heme oxygenase 1, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（NADPH）dehydrogenase, quinone 1, glutathione S-transferases, そして uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases などを発現させ ROS を中和減弱させようとする[24)36)~42)]．ダイオキシン類も AHR-NRF2 システムを活性化しうる[42)~44)]．しかしながらダイオキシン類の場合 AHR-CYP1A1 軸による ROS 産生の方が，AHR-NRF2 システム活性化による抗酸化酵素群発現をはるかに上回るため，結果的に酸化ストレス側に大きく傾くと考えられる．炎症性サイトカインやケモカインの産生に加え，ROS 産生による酸化ストレスは DNA 障害も惹起する[27)33)45)]．

CYP1A1 や ROS の産生だけでなく，AHR はさまざまなシグナル経路とリンクしている．たとえば，TCDD は epidermal growth factor receptor（EGFR），ERK，p38 MAPK のリン酸化を AHR 依存性に誘導し，ヒト口蓋上皮細胞の増殖や上皮間葉転換を亢進させる[46)]．BaP は AHR-ERK 経路を介して c-MYC を活性化し胃癌細胞の増殖を促す[47)]．一方，EGFR と AHR のシグナルは核内で p300 核内蛋白を必要とするため，EGFR が活性化するとシェアしている p300 が EGFR シグナルに使われてしまうため，結果的に AHR-CYP1A1 軸は抑制されてしまう[48)]．AHR や ARNT の遺伝子転写や蛋白発現は c-MYC によって制御され，AHR-ARNT は c-MYC による蛋白発現を制御している[49)]．AHR シグナルは動物種，細胞種そしてリガンドの種類によって異なった反応を惹起することも知られている[1)2)27)29)]．

2. 表皮細胞における AHR の生理学的な役割　角化の促進

基底層から角質層に移行していく過程で，表皮細胞はさまざまな皮膚バリア関連蛋白質群を協調しながら連続的に発現することで正常な皮膚バリア機能が維持される[50)]．インボルクリン（involucrin；IVL），ロリクリン（loricrin；LOR），フィラグリン（filaggrin；FLG）などの皮膚バリア関連蛋白質群は主にトランスグルタミナーゼ 1 によって顆粒層内で細胞膜に架橋され，正常な角質細胞が形成される[50)]．表皮細胞における AHR の生理学的な役割は，AHR の活性化によってこれらの皮膚バリア関連蛋白質群の発現を亢進させ角化を促進させることである[3)4)51)]．そのため，AHR 欠損マウス，AHR 過剰発現マウス，ARNT 欠損マウスでは表皮の角化異常が生じる[52)~55)]．

AHR 活性化によって表皮の角化が促進することはさまざまな実験系で確認されている．妊娠マウスに TCDD を投与し胎仔表皮の成熟度を検討した実験では，TCDD 投与によって胎仔表皮の成熟度（角化過程）は亢進した[56)57)]．3 次元培養表皮を用いた実験では，TCDD を投与するとコントロールに比べ FLG や IVL の発現が顆粒層のみならず有棘層にも見られるようになり角化過程がより亢進することが示された[58)]．表皮細胞の単層培養においても，IVL，LOR，FLG などの皮膚バリア関連蛋白質群の発現が AHR 活性化に伴って亢進し[48)59)~62)]．逆に皮膚バリア関連蛋白質群の発現亢進は AHR 阻害剤でブロックされ，AHR 欠損細胞では消失する[62)]．また TCDD による皮膚バリア関連蛋白質群の発現亢進は抗酸化剤で抑制されることから ROS の関与が指摘されている[59)]．

それでは正常状態ではどのような内因性リガンドが AHR を活性化し皮膚バリアの恒常性維持に寄与しているのであろうか．実は様々な内因性リガンドが AHR を活性化しうる[3)51)63)64)]．たとえば皮膚にふり

そそぐ太陽紫外線は表皮内外に豊富に存在するトリプトファンの構造を変化させ 6-formylindolo[3,2-b] carbazole（FICZ）を産生する．FICZ は AHR の高親和性リガンドである[65]．表皮ブドウ球菌やマラセチアなどの皮膚常在菌はその代謝産物としてたくさんの AHR リガンドを産生する[3)64)]．腸内細菌叢も indirubin など様々な AHR リガンドを産生し[66]，皮膚バリア機能を強めると考えられる[63)66)~70)]．これらの内因性 AHR リガンドは AHR 活性化によって発現した CYP1A1 により代謝分解されるためその作用は一過性であることから皮膚バリア機能の恒常性が維持されると考えられる[65]．一方，ダイオキシン類は CYP1A1 の代謝分解を受けづらく長期にわたり過剰な AHR 活性化と ROS 産生が引き起こされ，これが塩素痤瘡の発症に関与していると考えられる．

3. 環境化学汚染物質による AHR 活性化と塩素痤瘡

塩素痤瘡は TCDD や PCDFs などの環境化学汚染物質に高濃度に暴露したのちに発生する毛嚢一致性の面皰，丘疹・膿疱，嚢腫の総称であり，色素沈着を伴い，強い炎症と炎症後瘢痕形成を伴う（図 2A，図 2B）[9)~12)14)71)72)]．油症患者では塩素痤瘡の重症度は明らかに患者の血中 PCDFs 濃度と相関していた[12]．塩素痤瘡の組織像を詳細に検討した報告によると，塩素痤瘡は表皮の過角化，毛嚢の過角化と肥厚にはじまり，脂腺の萎縮と脂腺細胞の消失後に，毛嚢漏斗部の開大と毛嚢嚢腫形成が生じるとされる[73)~75)]．

毛嚢や脂腺も表皮細胞が分化して発生すると述べたが，AHR 活性化に伴う毛嚢や脂腺の過剰な角化亢進が塩素痤瘡の発症誘因と考えられるようになってきた．脂腺細胞は皮脂を産生するように分化した特殊な表皮細胞で，毛嚢に開口する脂腺を形成する[74]．表皮細胞と同様に脂腺細胞も AHR を豊富に発現している[74)76)77)]．ダイオキシン類で AHR が過剰に活性化されると，脂腺細胞は皮脂を産生する脂腺分化能（皮脂産生，ケラチン 7 産生能，epithelial membrane antigen 産生能など）を失い[34)74)76)77)]，かわりに表皮細胞化生（ケラチン 10 や peroxisome proliferators-activated receptor-δ の発現亢進）を起こしてしまうことが報告された[74]．マウス皮膚の ex vivo 培養に TCDD を添加しても，脂腺細胞の消失と脂腺の萎縮が引き起こされる[74]．またヘアレスマウスに TCDD を外用すると，表皮の過角化と脂腺細胞の表皮細胞化生が認められる[78]．これらの結果は上述した塩素痤瘡の組織所見と合致しており，ダイオキシン類による AHR の過剰な活性化が，毛嚢脂腺系の過角化と脂腺細胞の表皮細胞化生を引き起こし塩素痤瘡を発症させると考えられる（図 3）．

図 2　A 塩素痤瘡と色素沈着，B 塩素痤瘡と色素沈着，C 爪甲の色素沈着，D 歯茎の色素沈着．油症ホームページ　https://www.kyudai derm.org/yusho kenkyu e/browsing.html　参照

個人情報保護のため画像は非公開

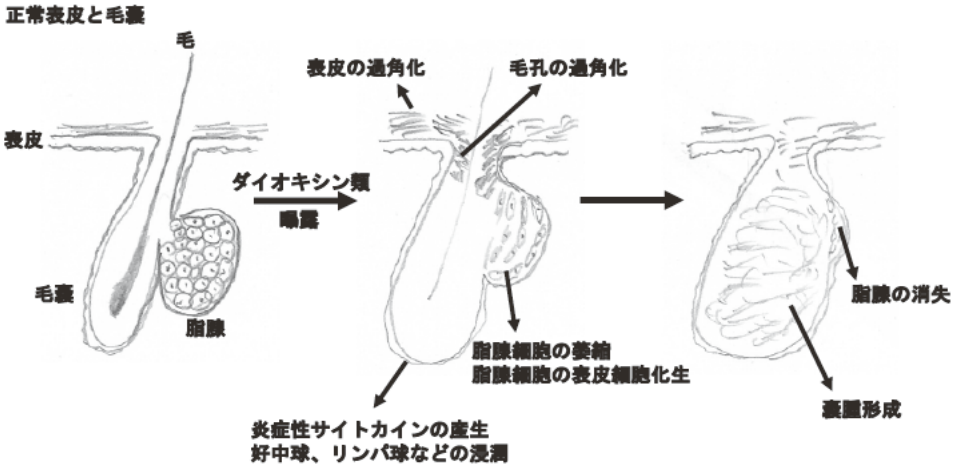

図 3 塩素痤瘡の発症病理

脂腺細胞の表皮細胞化生がどのような分子生物学的機序を介しているのかはまだ不明な点が多いが，塩素痤瘡部では EGFR も活性化していることが報告されている[79]．また AHR の活性化による AMP-activated protein kinase（AMPK）の活性化や sterol regulatory element-binding protein（SREBP-1）のターンオバーの低下なども皮脂産生能低下に関与しているかもしれない[80]．TCDD が脂腺細胞の幹細胞に影響を与えている可能性もある[81]．

表皮細胞や脂腺細胞は AHR 活性化に伴い，IL-1α，IL-1β，IL-6，IL-8 などの炎症性サイトカインを産生放出し，好中球やリンパ球などの炎症性細胞浸潤が惹起されることも塩素痤瘡の発症に寄与していると思われる[32)33)77]．

4. 環境化学汚染物質による AHR 活性化と色素沈着

皮膚の色素沈着もダイオキシン類中毒では高頻度に認められる症状であり油症でもそうであった（図 2C，図 2D）[10)14)71]．PM2.5 にはたくさんのダイオキシン類汚染物質が含有されており[19)77]，PM2.5 の空気汚染が強い地域の住民では顔面の色素沈着の頻度が高い[20]．色素沈着は身体機能的な問題はきたさないが，整容的に生活の質を下げる．色素細胞は tyrosinase（TYR）や tyrosinase-related protein 1，2（TYRP1, TYRP2）酵素群の働きによってメラニン色素を産生する．これらの酵素群の発現は microphthalmia-associated transcription factor（MITF）という転写因子の作用で発現が増加する[82)83]．ヒトやマウスの色素細胞は AHR を発現している[84)~87]．

タバコ煙には BaP などの AHR リガンドが含まれている[33)88]．タバコ煙によって AHR が活性化されると，MITF 転写因子が活性化され TYR の発現が亢進しメラニン合成が増強される[87)88]．Luecke らも TCDD が AHR 依存性に TYR や TYRP2 の発現を亢進させメラニン合成を促すことを報告している[86]．酸化ストレスを誘導する AHR リガンドである benzanthrone も TYR の発現を亢進させメラニン合成を促進する[85]．TCDD や benzanthrone をマウスに外用すると，臨床的にも組織学的にも色素沈着が発生し，色素沈着部では MITF, TYR, TYRP1, TYRP2 の発現が亢進していることも報告されている[85]．これらの結果から，AHR 活性化が直接的にメラニン合成を誘導し色素沈着を発症させる可能性が高い．しかしながら AHR 依存性のメラニン合成亢進作用に ROS が関与するかどうかについては相反する指摘がある[89)90]．

5. 環境化学汚染物質による AHR 活性化とその治療対策

ダイオキシン類中毒では AHR が過剰に活性化され大量の ROS が発生していると考えられる[1)26)27)30]．実際に油症患者では，尿中あるいは血中の酸化ストレスマーカーは健常人に比べて高値である[91)92]．

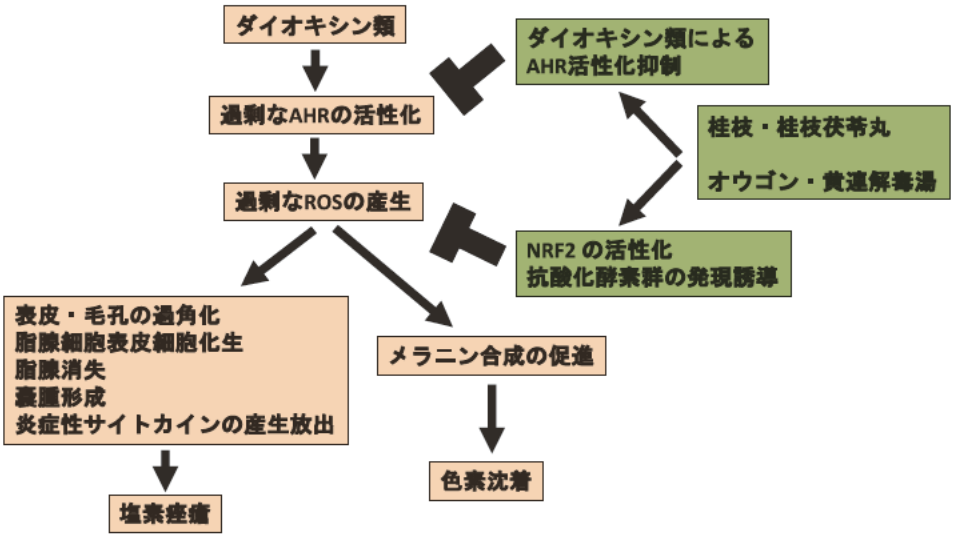

図 4　油症治療対策
桂枝そして桂枝を含むツムラ桂枝茯苓丸，オウゴンそしてオウゴンを含むツムラ黄連解毒湯はダイオキシン類による AHR 活性化を抑制し，nuclear factor erythroid 2 related factor 2（NRF2）を活性化しさまざまな抗酸化酵素群の発現を誘導して過剰な酸化ストレスを中和させることができる．ダイオキシン類中毒による油症の治療薬として期待させる．

AHR 活性化に伴う表皮細胞の炎症性サイトカインの産生や角化亢進は ROS 依存性である[32)33)59)]．ダイオキシン類が AHR を活性化するのを抑え，一方で抗酸化システムのスイッチである NRF2 を同時に活性化するような薬剤が存在すればダイオキシン類の治療薬として期待しうる．

ヒトは生活の中から体に良いとされる抗酸化作用をもつ植物を経験的に見出してきた．たとえば地中海地方ではアーティチョーク[38)]，中南米ではウチワサボテン[37)]，そしてアジアではドクダミ[40)] などである．これらの植物エキスには確かに NRF2 を活性化して酸化ストレスを抑制する成分が含まれていた[37)38)40)]．日本には漢方薬があり漢方薬は植物エキスの宝庫であるため，漢方方剤のスクリーニングを行うこととなった．

その結果，漢方方剤のなかで桂枝（シナモン）とオウゴンに AHR 活性は抑制し NRF2 活性は増加させる作用があることが判明した[93)94)]．桂枝エキスの中では cinnamaldehyde が，オウゴンエキスの中では baicalein が主たる薬効成分と考えられる[93)94)]．桂枝やオウゴンを含むさまざまな漢方薬を再度スクリーニングした結果，ツムラ桂枝茯苓丸とツムラ黄連解毒湯が明らかに AHR 活性は抑制し NRF2 活性は増加させる作用を有していた（図 4）[93)94)]．桂枝茯苓丸の保険適応上の効能効果は，月経不順，月経異常，月経痛，更年期障害，血の道症，肩こり，めまい，頭重，打ち身（打撲症），しもやけ，しみ，湿疹・皮膚炎，にきびなどであり，黄連解毒湯の効能効果は，鼻出血，不眠症，神経症，胃炎，二日酔，血の道症，めまい，動悸，更年期障害，湿疹・皮膚炎，皮膚のかゆみ，口内炎である．このような症状を有している油症患者にはツムラ桂枝茯苓丸やツムラ黄連解毒湯を投与することが望ましいと考える．

油症患者では今でも多くの患者で全身倦怠感，しびれなどの神経症状，塩素痤瘡などの皮膚症状，咳・痰などの呼吸器症状がみられるため，ツムラ桂枝茯苓丸の 3 か月内服試験が行われた[15)]．2 重盲検試験ではないというバイアスはあるものの，全身倦怠感，皮膚症状，呼吸器症状は有意に改善し，SF-36 を用いた quality of life（QOL）の評価でも身体的側面，精神的側面そして役割・社会的側面のすべての QOL スコアが有意に改善した[15)]．

おわりに

環境化学汚染物質による塩素痤瘡や色素沈着は過剰な AHR の活性化による ROS 産生，炎症性サイト

カインの産生が関与していると考えられる．過剰なAHRの活性化は表皮細胞の角化を促進し，脂腺細胞の表皮細胞化生をも引き起こす．この脂腺細胞の表皮細胞化生が塩素痤瘡を特徴づけているように思う．PCDFsを主体とするダイオキシン類中毒である油症においても塩素痤瘡と色素沈着は高頻度に観察された．油症では皮膚の脂腺に生じた異常と同様の変化が眼瞼のマイボーム腺にも発生しマイボーム腺の過剰分泌が高頻度に観察された[95]．ダイオキシン類を投与されたサルの眼瞼マイボーム腺にも，表皮角化細胞化生が生じ最終的に嚢腫化が起こることが報告されている[95]．

高濃度のダイオキシン類が未だに残留している油症患者は少なくなく，何らかの治療対策が必要である．AHR活性化を抑制し同時にNRF2を活性化し抗酸化システムを稼働させる薬剤は油症の治療に有効であると思われる．現時点ではツムラ桂枝茯苓丸とツムラ黄連解毒湯が有用な薬剤と考えられるが，今後のさらなる研究成果が望まれる．

謝辞

著者は2001年4月～2020年3月まで油症班の班長を務めた．本総説は著者の定年退職に際しその研究総括の一部として執筆された．これまでさまざまなご協力ご厚情を賜った数多くの班員・九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター職員・油症相談員・油症相談支援員・行政担当者・厚生労働省担当官の方々に，深謝申し上げるとともに，そのご努力に心からの敬意を表したい．最後に，油症の被害にあわれた患者さん方のさまざまな深い悲しみと痛みに心を寄せるとともに，そんな中でも臨床試験などにご協力をいただいたことに改めて心より感謝申し上げたい．なお，執筆時の研究費として厚生労働省科学研究費（H30-食品指定-005）および文部科学省科学研究費（基盤C，FAGOK08692）の援助を受けている．

参 考 文 献

1） Esser C, Bargen I, Weighardt H, Haarmann-Stemmann T and Krutmann J : Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. Semin. Immunopathol. 35 : 677-691, 2013.
2） Esser C and Rannug A : The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. Pharmacol. Rev. 67 : 259-279, 2015.
3） Furue M, Takahara M, Nakahara T and Uchi H : Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. Arch. Dermatol. Res. 306 : 769-779, 2014.
4） Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S and Uchi H : Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. J. Dermatol. Sci. 80 : 83-88, 2015.
5） Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H and Tsuji G : Therapeutic agents with AHR inhibiting and NRF2 activating activity for managing chloracne. Antioxidants (Basel). 7 : 90, 2018.
6） Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N and Peterson RE : The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. Toxicol Sci, 93 : 223-241, 2006.
7） La Rocca C, Alivernini S, Badiali M, Cornoldi A, Iacovella N, Silvestroni L, Spera G and Turrio-Baldassarri L : TEQ(S) and body burden for PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in human adipose tissue. Chemosphere. 73 : 92-96, 2008.
8） Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T, and Kuwabara M : Overview of Yusho, J. Dermatol. Sci. Suppl 1 : S3-S10, 2015.
9） Caputo R, Monti M, Ermacora E, Carminati G, Gelmetti C, Gianotti R, Gianni E and Puccinelli V : Cutaneous manifestations of tetrachlorodibenzo-p-dioxin in children and adolescents. Follow-up 10 years after the Seveso, Italy, accident. J. Am. Acad. Dermatol. 19 : 812-819, 1988.
10） Guo YL, Yu ML, Hsu CC and Rogan WJ : Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning : 14-year follow-up of the Taiwan Yucheng cohort. Environ. Health Perspect. 107 : 715-719, 1999.
11） Saurat JH, Kaya G, Saxer-Sekulic N, Pardo B, Becker M, Fontao L, Mottu F, Carraux P, Pham XC, Barde C, Fontao F, Zennegg M, Schmid P, Schaad O, Descombes P and Sorg O : The cutaneous lesions of dioxin

exposure : Lessons from the poisoning of Victor Yushchenko. Toxicol. Sci. 125 : 310–317, 2012.
12) Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M and Uchi H : Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. Chemosphere. 137 : 45–51, 2015.
13) Ju Q and Zouboulis CC : Endocrine-disrupting chemicals and skin manifestations. Rev. Endocr. Metab. Disord. 17 : 449–457, 2016.
14) Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Yamada H, Akahane M, Imamura T, Utani A and Furue M : Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. Environ. Int. 82 : 41–48, 2015.
15) Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T and Furue M : Current state of Yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 25 : 16472–16480, 2018.
16) Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M and Imamura T : Long-term health effects of PCBs and related compounds : A comparative analysis of patients suffering from Yusho and the general population. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 74 : 203–217, 2018.
17) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T : Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. Environ. Health. 14 : 76, 2015.
18) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, and Imamura T : Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. Environ. Health. 15 : 95, 2016.
19) Peng F, Tsuji G, Zhang JZ, Chen Z and Furue M : Potential role of PM(2.5) in melanogenesis. Environ. Int. 132 : 105063, 2019.
20) Peng F, Xue CH, Hwang SK, Li WH, Chen Z and Zhang JZ : Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women : A cross-sectional study. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 31 : 355–360, 2017.
21) Mimura J and Fujii-Kuriyama Y : Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. Biochim. Biophys. Acta. 1619 : 263–268, 2003.
22) Kazlauskas A, Sundström S, Poellinger L and Pongratz I : The hsp90 chaperone complex regulates intracellular localization of the dioxin receptor. Mol. Cell. Biol. 21 : 2594–2607, 2001.
23) Lees MJ, Peet DJ and Whitelaw ML : Defining the role for XAP2 in stabilization of the dioxin receptor. J. Biol. Chem. 278 : 35878–35888, 2003.
24) Miao W, Hu L, Scrivens PJ and Batist G : Transcriptional regulation of NF-E2 p45-related factor (NRF2) expression by the aryl hydrocarbon receptor-xenobiotic response element signaling pathway : Direct cross-talk between phase Ⅰ and Ⅱ drug-metabolizing enzymes. J. Biol. Chem. 280 : 20340–20348, 2005.
25) Yu Q, Hu T, Mo X, Zhang C, Xia L, Zouboulis C and Ju Q : Effect of tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the expression of cytochrome P4501A1 in human SZ95 sebocytes and its significance. Chin. J. Dermatol. 46 : 557–560, 2013.
26) Kopf PG and Walker MK : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases reactive oxygen species production in human endothelial cells via induction of cytochrome P4501A1. Toxicol. Appl. Pharmacol. 245 : 91–99, 2010.
27) Denison MS, Soshilov AA, He G, DeGroot DE and Zhao B : Exactly the same but different : Promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. Toxicol. Sci. 124 : 1–22, 2011.
28) Baron JM, Höller D, Schiffer R, Frankenberg S, Neis M, Merk HF and Jugert FK : Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. J. Invest. Dermatol. 116 : 541–548, 2001.
29) Inui H, Itoh T, Yamamoto K, Ikushiro S and Sakaki T : Mammalian cytochrome P450-dependent metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and coplanar polychlorinated biphenyls. Int. J. Mol. Sci. 15 : 14044–14057, 2014.
30) Park JY, Shigenaga MK and Ames BN : Induction of cytochrome P4501A1 by 2,3,7,8-tetrachlor odibenzo-p-dioxin or indolo(3,2-b)carbazole is associated with oxidative DNA damage. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93 : 2322–2327, 1996.
31) Anandasadagopan SK, Singh NM, Raza H, Bansal S, Selvaraj V, Singh S, Chowdhury AR, Leu NA and Avadhani NG : β-Naphthoflavone-induced mitochondrial respiratory damage in Cyp1 knockout mouse and in

cell culture systems : Attenuation by resveratrol treatment. Oxid. Med. Cell. Longev. 2017 : 5213186, 2017.
32) Tanaka Y, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A and Furue M : Tryptophan photoproduct FICZ upregulates IL1A, IL1B, and IL6 expression via oxidative stress in keratinocytes. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018 : 9298052, 2018.
33) Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y and Furue M : An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. J. Dermatol. Sci. 62 : 42-49, 2011.
34) Hu T, Pan Z, Yu Q, Mo X, Song N, Yan M, Zouboulis CC, Xia L and Ju Q : Benzo(a)pyrene induces interleukin (IL)-6 production and reduces lipid synthesis in human SZ95 sebocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. Environ. Toxicol. Pharmacol. 43 : 54-60, 2016.
35) Hou XX, Chen G, Hossini AM, Hu T, Wang L, Pan Z, Lu L, Cao K, Ma Y, Zouboulis CC, Xia L and Ju Q : Aryl hydrocarbon receptor modulates the expression of TNF-α and IL-8 in human sebocytes via the MyD88-p65NF-κB/p38MAPK signaling pathways. J. Innate. Immun. 11 : 41-51, 2019.
36) Hayes JD and McMahon M : Molecular basis for the contribution of the antioxidant responsive element to cancer chemoprevention. Cancer. Lett. 174 : 103-113, 2001.
37) Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M and Furue M : Antioxidant Opuntia ficus-indica extract activates AHR-NRF2 signaling and upregulates filaggrin and loricrin expression in human keratinocytes. J. Med. Food. 18 : 1143-1149, 2015.
38) Takei K, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T and Furue M : Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. Toxicol. Lett. 234 : 74-80, 2015.
39) Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T and Furue M : Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. J. Dermatol. 42 : 171-180, 2015.
40) Doi K, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara M and Furue M : Antioxidant Houttuynia cordata extract upregulates filaggrin expression in an aryl hydrocarbon-depen dent manner. Fukuoka. Igaku. Zasshi. 105 : 205-213, 2014.
41) Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y and Furue M : Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes : the basis of its anti-inflammatory effect. J. Invest. Dermatol. 132 : 59-68, 2012.
42) Yeager RL, Reisman SA, Aleksunes LM and Klaassen CD : Introducing the "TCDD-inducible AhR-Nrf2 gene battery". Toxicol. Sci. 111 : 238-246, 2009.
43) Ma Q, Kinneer K, Bi Y, Chan JY and Kan YW : Induction of murine NAD(P)H : quinone oxidoreductase by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin requires the CNC (cap 'n' collar) basic leucine zipper transcription factor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) : Cross-interaction between AhR (aryl hydrocarbon receptor) and Nrf2 signal transduction. Biochem. J. 377 : 205-213, 2004.
44) Noda S, Harada N, Hida A, Fujii-Kuriyama Y, Motohashi H and Yamamoto M : Gene expression of detoxifying enzymes in AhR and Nrf2 compound null mutant mouse. Biochem. Biophys. Res. Commun. 303 : 105-111, 2003.
45) Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Tanaka Y, Mitoma C and Furue M : Perillaldehyde inhibits AHR signaling and activates NRF2 antioxidant pathway in human keratinocytes. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018 : 9524657, 2018.
46) Gao Z, Bu Y, Liu X, Wang X, Zhang G, Wang E, Ding S, Liu Y, Shi R, Li Q, Fu J and Yu Z : TCDD promoted EMT of hFPECs via AhR, which involved the activation of EGFR/ERK signaling. Toxicol. Appl. Pharmacol. 298 : 48-55, 2016.
47) Wei Y, Zhao L, He W, Yang J, Geng C, Chen Y, Liu T, Chen H and Li Y : Benzo[a]pyrene promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis likely through the aryl hydrocarbon receptor and ERK-dependent induction of MMP9 and c-myc. Int. J. Oncol. 49 : 2055-2063, 2016.
48) Sutter CH, Yin H, Li Y, Mammen JS, Bodreddigari S, Stevens G, Cole JA and Sutter TR : EGF receptor signaling blocks aryl hydrocarbon receptor-mediated transcription and cell differentiation in human epidermal keratinocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106 : 4266-4271, 2009.
49) Lafita-Navarro MC, Kim M, Borenstein-Auerbach N, Venkateswaran N, Hao YH, Ray R, Brabletz T, Scaglioni PP, Shay JW and Conacci-Sorrell M : The aryl hydrocarbon receptor regulates nucleolar activity and protein synthesis in MYC-expressing cells. Genes. Dev. 32 : 1303-1308, 2018.

50) Kypriotou M, Huber M and Hohl D : The human epidermal differentiation complex : Cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. Exp. Dermatol. 21 : 643-649, 2012.
51) Furue M, Hashimoto-Hachiya A and Tsuji G : Antioxidative phytochemicals accelerate epidermal terminal differentiation via the AHR-OVOL1 pathway : Implications for atopic dermatitis. Acta. Derm. Venereol. 98 : 918-923, 2018.
52) Fernandez-Salguero PM, Ward JM, Sundberg JP and Gonzalez FJ : Lesions of aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice. Vet. Pathol. 34 : 605-614, 1997.
53) Tauchi M, Hida A, Negishi T, Katsuoka F, Noda S, Mimura J, Hosoya T, Yanaka A, Aburatani H, Fujii-Kuriyama Y, Motohashi H and Yamamoto M : Constitutive expression of aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes causes inflammatory skin lesions. Mol. Cell. Biol. 25 : 9360-9368, 2005.
54) Geng S, Mezentsev A, Kalachikov S, Raith K, Roop DR and Panteleyev AA : Targeted ablation of Arnt in mouse epidermis results in profound defects in desquamation and epidermal barrier function. J. Cell. Sci. 119 : 4901-4912, 2006.
55) Takagi S, Tojo H, Tomita S, Sano S, Itami S, Hara M, Inoue S, Horie K, Kondoh G, Hosokawa K, Gonzalez FJ and Takeda J : Alteration of the 4-sphingenine scaffolds of ceramides in keratinocyte-specific Arnt-deficient mice affects skin barrier function. J. Clin. Invest. 112 : 1372-1382, 2003.
56) Loertscher JA, Lin TM, Peterson RE and Allen-Hoffmann BL : In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlor odibenzo-p-dioxin causes accelerated terminal differentiation in fetal mouse skin. Toxicol. Sci. 68 : 465-472, 2002.
57) Muenyi CS, Carrion SL, Jones LA, Kennedy LH, Slominski AT, Sutter CH and Sutter TR : Effects of in utero exposure of C57BL/6J mice to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on epidermal permeability barrier development and function. Environ. Health Perspect. 122, 1052-1058, 2014.
58) Loertscher JA, Sattler CA and Allen-Hoffmann BL : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters the differentiation pattern of human keratinocytes in organotypic culture. Toxicol. Appl. Pharmacol. 175 : 121-129, 2001.
59) Kennedy LH, Sutter CH, Leon Carrion S, Tran QT, Bodreddigari S, Kensicki E, Mohney RP and Sutter TR : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated production of reactive oxygen species is an essential step in the mechanism of action to accelerate human keratinocyte differentiation. Toxicol. Sci. 132 : 235-249, 2013.
60) Ray SS and Swanson HI : Alteration of keratinocyte differentiation and senescence by the tumor promoter dioxin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 192 : 131-145, 2003.
61) Sutter CH, Bodreddigari S, Campion C, Wible RS and Sutter TR : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases the expression of genes in the human epidermal differentiation complex and accelerates epidermal barrier formation. Toxicol. Sci. 124 : 128-137, 2011.
62) Van den Bogaard EH, Podolsky MA, Smits JP, Cui X, John C, Gowda K, Desai D, Amin SG, Schalkwijk J, Perdew GH and Glick AB : Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. J. Invest. Dermatol. 135 : 1320-1328, 2015.
63) Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Tanaka Y, Ito T and Tsuji G : Implications of tryptophan photoproduct FICZ in oxidative stress and terminal differentiation of keratinocytes. G. Ital. Dermatol. Venereol. 154 : 37-41, 2019.
64) Yu J, Luo Y, Zhu Z, Zhou Y, Sun L, Gao J, Sun J, Wang G, Yao X and Li W : A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. J. Allergy. Clin. Immunol. 143 : 2108-2119, 2019.
65) Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, Hübenthal U, Cline JE, Hajimiragha H, Schroeder P, Klotz LO, Rannug A, Fürst P, Hanenberg H, Abel J and Krutmann J : Lightening up the UV response by identification of the aryl hydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104 : 8851-8856, 2007.
66) Lin YK, Leu YL, Yang SH, Chen HW, Wang CT and Pang JH : Anti-psoriatic effects of indigo naturalis on the proliferation and differentiation of keratinocytes with indirubin as the active component. J. Dermatol. Sci. 54 : 168-174, 2009.
67) Procházková J, Kozubík A, Machala M and Vondráček J : Differential effects of indirubin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the aryl hydrocarbon receptor (AhR) signalling in liver progenitor cells. Toxicology. 279 : 146-154, 2011.
68) Kiyomatsu-Oda M, Uchi H, Morino-Koga S and Furue M : Protective role of 6-formylindolo[3,2-b]carbazole

(FICZ), an endogenous ligand for aryl hydrocarbon receptor, in chronic mite-induced dermatitis. J. Dermatol. Sci. 90 : 284-294, 2018.
69) Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, Morino-Koga S, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H and Furue M : Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. Cell. Death. Dis. 8, e2931, 2017.
70) Tsuji G, Ito T, Chiba T, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H and Furue M : The role of the OVOL1-OVOL2 axis in normal and diseased human skin. J. Dermatol. Sci. 90 : 227-231, 2018.
71) Yusho : A human disaster caused by PCBs and related compounds. Available online : https://www.kyudai-derm.org/yusho kenkyu e/browsing.html
72) Assennato G, Cervino D, Emmett EA, Longo G and Merlo F : Follow-up of subjects who developed chloracne following TCDD exposure at Seveso. Am. J. Ind. Med. 16 : 119-125, 1989.
73) Suskind RR : Chloracne, "the hallmark of dioxin intoxication". Scand. J. Work. Environ. Health. 11 : 165-171, 1985.
74) Ju Q, Fimmel S, Hinz N, Stahlmann R, Xia L and Zouboulis CC : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sebaceous gland cell differentiation in vitro. Exp. Dermatol. 20 : 320-325, 2011.
75) Panteleyev AA and Bickers DR : Dioxin-induced chloracne-Reconstructing the cellular and molecular mechanisms of a classic environmental disease. Exp. Dermatol. 15 : 705-730, 2006.
76) Hu T, Wang D, Yu Q, Li L, Mo X, Pan Z, Zouboulis CC, Peng L, Xia L and Ju Q : Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates lipid synthesis and involves in cell differentiation of SZ95 sebocytes in vitro. Chem. Biol. Interact. 258 : 52-58, 2016.
77) Liu Q, Wu J, Song J, Liang P, Zheng K, Xiao G, Liu L, Zouboulis CC and Lei T : Particulate matter 2.5 regulates lipid synthesis and inflammatory cytokine production in human SZ95 sebocytes. Int. J. Mol. Med. 40 : 1029-1036, 2017.
78) Knutson JC and Poland A : Response of murine epidermis to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin : Interaction of the ah and hr loci. Cell. 30 : 225-234, 1982.
79) Liu J, Zhang CM, Coenraads PJ, Ji ZY, Chen X, Dong L, Ma XM, Han W and Tang NJ :Abnormal expression of MAPK, EGFR, CK17 and TGk in the skin lesions of chloracne patients exposed to dioxins. Toxicol. Lett. 201 : 230-234, 2011.
80) Muku GE, Blazanin N, Dong F, Smith PB, Thiboutot D, Gowda K, Amin S, Murray IA and Perdew GH : Selective Ah receptor ligands mediate enhanced SREBP1 proteolysis to restrict lipogenesis in sebocytes. Toxicol. Sci, ; 171 : 146-158, 2019.
81) Bock KW : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-mediated deregulation of myeloid and sebaceous gland stem/progenitor cell homeostasis. Arch. Toxicol, 91 : 2295-2301, 2017.
82) Nguyen NT and Fisher DE :ITF and UV responses in skin : From pigmentation to addiction. Pigment. Cell. Melanoma. Res. 32 : 24-236, 2019.
83) Noakes R : The aryl hydrocarbon receptor : A review of its role in the physiology and pathology of the integument and its relationship to the tryptophan metabolism. Int. J. Tryptophan. Res. 8 : 7-18, 2015.
84) Iwata K, Inui N and Takeuchi T : Induction of active melanocytes in mouse skin by carcinogens : a new method for detection of skin carcinogens. Carcinogenesis. 2 : 589-593, 1981.
85) Abbas S, Alam S, Singh KP, Kumar M, Gupta SK and Ansari KM : Aryl hydrocarbon receptor activation contributes to benzanthrone-induced hyperpigmentation via modulation of melanogenic signaling pathways. Chem. Res. Toxicol. 30 : 625-634, 2017.
86) Luecke S, Backlund M, Jux B, Esser C, Krutmann J and Rannug A : The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. Pigment. Cell. Melanoma. Res. 23 : 828-833, 2010.
87) Nakamura M, Nishida E and Morita A : Action spectrum of melanoblast maturation and involvement of the aryl hydrocarbon receptor. Exp. Dermatol. 5(Suppl. 3) : 41-44, 2016.
88) Nakamura M, Ueda Y, Hayashi M, Kato H, Furuhashi T and Morita A : Tobacco smoke-induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. Exp. Dermatol. 22 : 556-558, 2013.
89) Hu S, Huang J, Pei S, Ouyang Y, Ding Y, Jiang L, Lu J, Kang L, Huang L, Xiang H, Xiao R, Zeng Q and Chen J : Ganoderma lucidum polysaccharide inhibits UVB-induced melanogenesis by antagonizing cAMP/PKA and ROS/MAPK signaling pathways. J. Cell. Physiol. 234 : 7330-7340, 2019.
90) Zhou S and Sakamoto K : Pyruvic acid/ethyl pyruvate inhibits melanogenesis in B16F10 melanoma cells through PI3K/AKT, GSK3β, and ROS-ERK signaling pathways. Genes. Cells. 24 : 60-69, 2019.

91） Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Lee JB, Bae S and Sato S : Increased levels of urinary nitrite and nitrotyrosine in Yusho victims 40 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. J. Appl. Toxicol. 28 : 1040–1044, 2008.
92） Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Bae S and Sato S : Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. J. Appl. Toxicol. 27 : 195–197, 2007.
93） Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C and Furue M : Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. J. Dermatol. Sci. 85 : 36–43, 2017.
94） Tanaka Y, Ito T, Tsuji G and Furue M : Baicalein inhibits benzo[a]pyrene-induced toxic response by downregulating Src phosphorylation and by upregulating NRF2-HMOX1 system. Antioxidants (Basel). 9 : 507, 2020.
95） 吉原新一，小沢直記，吉村英敏，増田義人，山領智子，黒木広明，村井宏一郎，赤木公博，山中正義，尾前照雄，奥村恂，藤田守，山元寅男，大西晃生，岩下宏，向野利彦，大西克尚，石橋達朗，菊池昌弘，福山宏，阿南ゆみ子，赤峰昭文，青野正：サルの PCB 中毒症に関する予備的研究，福岡医誌 70：135–171，1979.

（特に重要な文献については，番号をゴシック体で表記している.）

著者プロフィール

古江　増隆（ふるえ　ますたか）
九州大学教授（医学研究院臨床医学部門外科学講座皮膚科学分野）．医学博士.

◆略歴　1956 年鹿児島県に生まれる．1980 年東京大学医学部を卒業．1986 年 NIH 奨励研究員（皮膚科学部門）．1988 年東京大学医学部講師．1992 年山梨医科大学医学部助教授．1995 年東京大学医学部助教授．1997 年より現職．2008 年九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター長兼任.

◆研究テーマと抱負　アトピー性皮膚炎の病態解明と新規治療薬の開発に携わってきた．2001 年からは厚労省全国油症治療研究班長を務め，油症の病態解明と治療法の開発に注力した．Aryl hydrocarbon receptor とアレルギー研究を関連付け進歩させた.

◆趣味　自宅でのんびりテレビ.

Pathogenesis of Chloracne and Hyperpigmentation in Yusho − Role of Aryl Hydrocarbon Receptor −

Masutaka Furue

Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812 8582, Japan
Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812 8582, Japan

Abstract

Yusho, occurred in 1968, is an intoxication of high concentrations of polychlorinated dibenzofurans and their related compounds. Like other intoxication by dioxin-like compounds, one of the major symptoms of Yusho is skin symptom such as chloracne and pigmentation.

Dioxins exert their major toxicity by binding and activating aryl hydrocarbon receptor (AHR) and subsequent generation of reactive oxygen species (ROS). Sustained and exaggerated AHR activation by dioxins accelerates the keratinization of keratinocytes and converts the sebaceous differentiation of sebocytes to keratinocyte-like differentiation which results in loss of sebocytes and cyst formation of hair follicle, leading to chloracne. AHR activation by dioxins upregulates the melanogenesis of melanocytes, leading to pigmentation. Phytochemical Kampo drugs which inhibit AHR activation and subsequent ROS production are potential treatment for Yusho patients.

Key Words : Yusho, aryl hydrocarbon receptor, chloracne, dioxin, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, reactive oxygen species, Kampo treatment