

26P-am257

ダイオキシンによるラット胎児脳下垂体 luteinizing hormone 合成系の障害：培養脳下垂体を用いた機構解析

○武田 知起¹, 石井 祐次¹, 石田 卓巳¹, 山田 英之¹(¹九大院薬)

【目的】ダイオキシンによる性行動障害等の生殖毒性は、母体に急性毒性が発現しない低用量曝露により児に発症するため影響が特に懸念されている。しかし、その発症機構は多くが未解明である。当研究室では、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 母体曝露により、胎児脳下垂体 luteinizing hormone (LH) の合成が低下し、これが成長後の性行動障害の主な原因であることを実証している。本研究では、ダイオキシン母体曝露による胎児 LH 合成障害の詳細な機構解明を目指し、培養脳下垂体を用いて TCDD の LH 合成系への影響を解析した。

【方法】妊娠 20 日目の Wistar 系ラットの胎児から脳下垂体を摘出し、薬物 [100 nM gonadotropin-releasing hormone (GnRH), 1 mM 8-Br-cAMP, 10 nM phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA), 10 nM TCDD] 添加培地にて培養した。mRNA 発現量は半定量的 RT-PCR 法により解析した。

【結果および考察】胎児脳下垂体を TCDD のみを添加した培地で 24 時間培養しても、LHβ をはじめとするゴナドトロピン mRNA 発現量は変動しなかった。このことから、TCDD はゴナドトロピンの基礎的発現に対しては影響しないことが示唆された。LH 合成の上位刺激因子 GnRH、protein kinase (PK) A 活性化剤 8-Br-cAMP、および PKC 活性化剤 PMA は、LHβ mRNA の発現を誘導したが、これらの発現誘導は TCDD により抑制された。この結果から、TCDD は脳下垂体に直接作用し、PKA および PKC シグナル伝達系を抑制することが示唆された。一方、prolactin でも上記の活性化剤による発現誘導は認められたものの、TCDD による誘導抑制は観察されなかった。従って、TCDD は胎児脳下垂体のシグナル伝達系を LHβ 特異的に抑制することが強く示唆された。