

ダイオキシン曝露によるメタボローム変動の解析

○木庭 彰彦¹, 古賀 貴之¹, 武田 知起¹, 石井 祐次¹, 山田 英之¹(¹九大院薬)

[目的] ダイオキシンは芳香族炭化水素受容体の活性化を通して多くの遺伝子変動を惹起し、これが種々の毒性を発現する原因と推定されている。しかし、遺伝子変動を介した体内低分子群の変動が最終的な障害要因となる可能性は殆ど検討されていない。そこで本研究では、低分子成分の変動と毒性発現の関連付けを目的とし、高用量ダイオキシンで処理したラットのメタボローム変動について解析を行った。当教室でのこれまでの研究から、遺伝子発現の障害を受ける組織として脳下垂体や視床下部を明らかにしているので、本研究でも肝臓、血液および尿糞に加えて、上記の脳組織を解析対象に加えた。

[方法] 5 週齢の Wistar 系雄性ラットに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を 60 µg/kg/2 ml コーン油の用量で経口投与し、翌日より 7 日目まで体重を測定すると共に経日的に糞尿を採取した。対照動物には、コーン油のみを投与して同様に行った。また、投与 7 日後に組織および血液を採取した。組織は 4 倍容量の 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) でホモジナイズ後、メタノールで 2 回抽出し、抽出物を C18 カラムを装着した UPLC-TOF/MS に付してメタボローム解析を行った。プロファイリングはソフトウェア MarkerLynx™ XS を用いた多変量解析法によって行った。

[結果および考察] 使用した実験条件下で、TCDD は体重増加抑制を惹起した。多変量解析の結果、TCDD 処理は肝メタボロームプロファイルを変動させることが示唆され、多くの成分の増減が観察された。変動が大きい成分には phenylalanine や valine 等のアミノ酸が含まれ、これらの変動が毒性に寄与する可能性が浮上した。他の組織については解析中であり、合わせて発表の予定である。