

ダイオキシン母体曝露による性行動障害をインプリントする遺伝子の解析

○武田 知起¹, 藤井 美彩紀¹, 田浦 順樹¹, 山本 緑², 姫野 勝², 石井 祐次¹, 山田 英之¹(¹九大院薬, ²長崎国際大薬)

【目的】我々は、最強のダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 母体曝露により周産期特異的に児のゴナドトロピン合成が低下し、これを起点として成長後の性行動障害が惹起されることを既に見出している。しかし、障害の規定に寄与する遺伝子は未解明である。本研究は、これの解決を目的として、DNA マイクロアレイ解析を行うとともに、変動遺伝子候補に着目し詳細な解析を実施した。

【方法】妊娠 15 日目の Wistar ラットに TCDD (1 μg/kg) を経口投与し、生後 70 日目の児より視床下部を摘出し DNA マイクロアレイ解析に供した。また、同様に TCDD 処理を施したのち、生後 0、2、4、7、10、14 および 28 日目の児より視床下部を摘出し、リアルタイム RT-PCR 法を用いて mRNA 発現変動を解析した。

【結果・考察】DNA マイクロアレイ解析から、生後 70 日目の視床下部において、TCDD 胎児期曝露による多数の遺伝子発現変動が確認された(雄: 49 遺伝子、雌: 39 遺伝子)。これらの遺伝子変動は成長過程において固着されたものと考えられた。それらの中には、性行動発現に必須である gonadotropin-releasing hormone (GnRH) や cholecystokinin が含まれ、ダイオキシンによる性行動障害発現に直結する可能性が示唆された。さらに、TCDD 母体曝露による雄児の GnRH mRNA 発現低下は生後早期の段階より永続的に観察された。生後早期の段階はニューロン形成の臨界期であることから、本遺伝子の恒久的な発現低下はニューロン形成不良に基づく可能性が十分に考えられる。現在、ニューロン形成に及ぼす影響、さらには各変動遺伝子の毒性学的意義に焦点を当て詳細に解析中である。