

## 核呼吸因子-1 に対する神経毒性物質トリブチルスズの影響

○青木 香織<sup>1</sup>, 古武 弥一郎<sup>1</sup>, 瀧下 智子<sup>1</sup>, 小島 安由里<sup>1</sup>, 田原 栄俊<sup>1</sup>, 太田 茂<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>広島大院医歯薬)

【目的】トリブチルスズ(TBT)は船底塗料等に使用されてきた環境汚染物質である。我々は低濃度 TBT の神経毒性の1つとして AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニット GluR2 の発現減少を報告しているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。そこで本研究では、GluR2 の転写促進因子として報告されている核呼吸因子-1 に対する TBT の影響に着目し、検討を行った。

【方法】培養細胞としてラット大脳皮質初代培養神経細胞とマウス神経芽細胞腫 Neuro2a 細胞を用いた。初代培養神経細胞は、胎生 18 日齢の slc:Wistar/ST ラットから調製し、培養 6 日目に Ara-C を添加し、培養 10 日目に実験に用いた。核呼吸因子-1 およびシトクロム c(cyt. c)タンパク質発現変動をウエスタンブロッティングにより、転写因子-DNA 相互作用を[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP により標識した核呼吸因子-1 結合 DNA 配列を用いてゲルシフトアッセイにより調べた。

【結果及び考察】ラット大脳皮質初代培養神経細胞に 20nM TBT を 9 日間曝露することにより、核呼吸因子-1 の当該結合配列に対する結合量が減少することが明らかとなった。また、Neuro2a 細胞に 20nM TBT を曝露することにより、早い時間から核内に存在する核呼吸因子-1 のタンパク質が減少し、同時期に cyt. c タンパク質発現減少がみられた。核呼吸因子-1 は cyt. c をはじめ、多くのミトコンドリア呼吸鎖複合体タンパク質の転写促進因子として機能しており、細胞機能に重要な役割を果たしている。今回の研究から、TBT が核呼吸因子-1 の核移行や DNA への結合を抑制することにより、GluR2 および cyt. c の発現を減少させることが示唆された。