

31P2-pm055

ダイオキシンによるメタボローム変動：毒性発現に寄与する変動成分抽出の試み
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を介して多数の遺伝子発現を変動させ、肝障害等の種々の毒性を発現すると考えられている。しかし、どの遺伝子変動が毒性発現に重要であるのかは不明である。遺伝子変動に伴い多くの生体内成分が変動すると予想されるが、どれの変動が毒性に寄与するかもよく分かっていない。本研究は、ダイオキシン処理ラットを用いてメタボロミクスを行い、組織成分の網羅的解析を行った。さらに得られた変動情報から毒性との関連付けを行うと共に、変動成分に着目した機構解析を実施した。

【方法】5 週齢の Wistar 系雄性ラットに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 60 µg/kg) を経口投与し、翌日より経日的に糞尿を回収した。また、投与 7 日後に血液および肝臓を採取した。採取したサンプルは水-メタノールを用いて抽出後、C18 カラムを装着した UPLC-TOF/MS に付してメタボローム変動を解析した。mRNA 発現変動はリアルタイム RT-PCR 法により解析した。

【結果・考察】TCDD 曝露により、肝臓および糞において複数の脂肪酸や胆汁酸が変動し、脂肪の吸収や代謝に異常が生じることが示唆された。また、TCDD は肝臓、血液および尿中の多くのアミノ酸やビタミン類を変動させることが明らかとなり、これらの変動が毒性に寄与する可能性も考えられた。さらに、TCDD は肝臓にロイコトリエン B4 (LTB4) を顕著に蓄積させた。LTB4 は、強力な炎症作用を有するため、ダイオキシンによる肝障害誘発に直結する可能性が考えられる。LTB4 蓄積と符合して、TCDD 曝露により肝臓の LTB4 合成酵素の誘導および代謝酵素の低下が認められた。従って、TCDD はこれらの変動を介して肝臓に LTB4 を異常蓄積させ、これが肝障害を誘起する要因となる可能性が見出された。