

# 30pmE-198

ダイオキシンによる出生児の性成熟破綻の機構：ゴナドトロピン放出ホルモン低下のインプリンティング

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

【目的】我々は、ダイオキシン妊娠期曝露による児の性未成熟が、周産期児のゴナドトロピン低下を起点とする性ホルモン合成障害に起因することを実証している。しかし、一過性の性ホルモン低下が障害を固定する機構は不明である。本研究では、最近に我々が見出した TCDD 胎児期曝露による出生雄児のゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 低下に着目し、毒性学的意義の検証ならびに機構解析を実施した。【方法】妊娠 15 日目の Wistar rat に 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 1  $\mu$ g/kg) を経口投与し、胎児・出生児より視床下部を摘出した。GnRH mRNA は RT-PCR、ホルモン含量は EIA 法により定量した。また、出生児視床下部より抽出した genome DNA を用いてパイサルファイトシーケンス解析を行った。さらに、GnRH 低下の毒性学的意義を検証するため、TCDD 曝露出生児 (9 週齢) の脳室内に GnRH 充填浸透圧ポンプを繋いだカニューレを挿入し、10 および 11 週齢に性行動能を評価した。【結果・考察】性行動能を指標として GnRH 低下の意義を検証した結果、TCDD 依存的性行動障害は、脳室内への GnRH 補給によりほぼ正常水準に改善した。従って、TCDD による性行動障害には、成長後の低 GnRH 体質が重要であることが実証された。さらに、GnRH 低下は生後 4 日目より成長後にまで観察された。しかし、GnRH 遺伝子上流における DNA メチル化 (エピジェネティック制御因子) は TCDD により変化せず、GnRH 発現抑制は DNA メチル化への影響以外の機構で生起することが示唆された。GnRH 低下は、周産期の性ホルモン低下に追従して惹起すること、ならびに生後早期は性ホルモン依存的な神経成熟期であることから、持続的な GnRH 低下の機構には、性ホルモン低下に基づく GnRH 神経成熟障害が寄与する可能性が考えられた。