

28pmL-005S

ダイオキシンによる肝ロイコトリエン B4 合成系への影響：肝障害との関連性
○小宮 由季子¹, 武田 知起¹, 木庭 彰彦¹, 石井 祐次¹, 菊田 安至², 内 博史³,
古江 増隆³, 山田 英之¹(¹九大院薬, ²福山大生命工学, ³九大病院)

【目的】2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 等のダイオキシンは、多くの遺伝子発現を変動させ、肝障害等を生起する。しかし、どの変動が毒性に重要かは殆ど理解されていない。我々は最近、メタボローム解析により、TCDD がラット肝臓においてロイコトリエン B4 (LTB4) を増加させる可能性を見出した。強力な炎症誘発物質である LTB4 の増加は、肝障害等の毒性に直結する可能性が考えられるため、本研究ではその可能性ならびに機構を検討した。【方法】5 週齢の Wistar 系雄性ラットに TCDD (60 µg/kg) を経口投与し、投与 7 日後に肝臓および血液を採取した。これらの水-メタノール抽出物を、UPLC-TOF-MS に付してメタボローム変動を解析した。mRNA 発現量はリアルタイム RT-PCR 法、タンパク質発現量はイムノプロット法により解析した。更に、myeloperoxidase (MPO) 活性測定により、好中球浸潤能を評価した。また、5 週齢の Wistar 系雄性ラット腹腔内に浸透圧ポンプを埋め込み、LTB4 を 75 ng/hr で 7 日間持続注入後、肝臓を摘出し上記と同様に解析した。【結果・考察】これまでの知見と一致して、TCDD 依存的な肝 LTB4 の増加と LTC4 および水酸化 LTB4 の減少が推定され、これらは血中でも同様に認められた。LTB4 合成/代謝酵素の変動を解析した結果、TCDD は LTB4 合成律速酵素である 5-lipoxygenase を誘導すると共に LTC4 synthase を減少させた。LTB4 の増加と符合して、TCDD により肝 MPO 活性が上昇し、炎症応答の亢進が示唆された。LTB4 増加と毒性の関連性を検討するため、LTB4 処理による MPO 活性変動を検討した結果、TCDD と同程度の上昇が観察された。以上の結果から、TCDD は肝臓において LTB4 合成亢進を介して LTB4 を増加させ、これが過剰な炎症応答ひいては肝障害発現/増悪に関与する可能性が見出された。