

28PA-am079

ビスフェノール A が胎児脳下垂体および生殖腺に及ぼす影響とその機構
○武田 知起¹, 仮屋 蘭 侑大¹, 服部 友紀子¹, 石井 祐次¹, 山田 英之¹ (¹九大院薬)

【目的】近年、妊娠期のビスフェノール A (BPA) 低用量曝露が、出生児の健康を脅かす可能性が危惧されている。しかし、障害実態や機構は殆ど理解されていない。本研究では、これの解決を目指し、BPA が胎児脳下垂体および生殖腺のホルモン産生系に及ぼす影響を調査すると共に、機構を検討した。【方法】妊娠 15 日目の Wistar ラットに、BPA (4-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を単回経口投与し、妊娠 20 日目に胎児より組織を採取した。また、未処理胎児より採取した精巢を equine chorionic gonadotropin (eCG) および BPA 添加培地中にて 24 時間培養した。mRNA 発現は real-time RT-PCR 法、タンパク質発現はイムノプロット法、DNA メチル化はバイサルファイトシーケンス法、アポトーシスはフローサイトメトリーにより解析した。【結果および考察】BPA 母体曝露により、胎児精巢において性ホルモン合成の律速段階に関与する steroidogenic acute-regulatory protein (StAR) の発現が用量依存的に低下した。上位制御因子である脳下垂体の luteinizing hormone (LH) とその受容体の発現には影響を認めず、StAR 低下は上位因子の変動以外の機序で生起すると推定された。培養胎児精巢に LH 様ホルモンである eCG と共に BPA を添加した結果、eCG 依存的な StAR 誘導に対する抑制傾向が観察された。胎児精巢のアポトーシス細胞数や StAR 遺伝子上流の DNA メチル化は変化せず、BPA は精巢内でこれら以外の機構で StAR 転写を抑制することが示唆された。一方、BPA 母体曝露は、別の脳下垂体ホルモンである growth hormone (GH) の発現は低下させた。胎児脳下垂体ではアポトーシス細胞の増加傾向が見られ、これが GH 発現抑制に寄与する可能性が浮上した。以上のように、BPA は胎児脳下垂体および精巢に対して多様な作用を示すことでホルモン産生を抑制しうることが示された。