

29AB-pm318

ダイオキシンによる出生児の性成熟障害における芳香族炭化水素受容体の役割
○武田 知起¹, 中村 有沙¹, 服部 友紀子^{1,2}, 石井 祐次¹, 山田 英之¹ (¹九大院薬, ²学振DC)

【目的】 妊娠期のダイオキシン曝露は、出生児の性成熟を障害する。我々はこれまでの一連の解析により、本障害が胎児脳下垂体におけるヒストンアセチル化酵素 (HDAC) 誘導に基づく黄体形成ホルモン (LH) 減少に起因することを突き止めている。本研究では、ダイオキシン毒性に重要である芳香族炭化水素受容体 (AhR) の欠損ラットを用いて、上記機構における AhR 活性化の寄与を検討した。

【方法】 雌雄の AhR ヘテロ欠損ラットの交配によって妊娠ラットを作製し、妊娠 15 日目 (GD15) に 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 1 µg/kg) を単回経口投与した。GD20 の胎児より採取した組織を用いて、mRNA 発現 (リアルタイム RT-PCR 法) および血中ホルモン濃度 (ELISA 法) を解析した。また、同様に TCDD を処理したのち、出生・成熟後の児について交尾行動 (雄児) ならびにサッカリン嗜好性 (雌児) を評価した。【結果・考察】 過去の成果と合致して、妊娠ラットへの TCDD 曝露により、野生型胎児においては脳下垂体 HDAC の発現が誘導し、LH mRNA および血中 LH 濃度は低下した。しかし、これらの影響は AhR 欠損胎児では全く観察されなかった。LH への影響と符合して、LH の下流で働く精巢の性ホルモン合成系タンパク質の発現低下も AhR 欠損によって消失した。さらに、成長後の性成熟に対する影響を検討した結果、雄児の交尾行動/雌児のサッカリン嗜好性は、TCDD 曝露母より出生した野生型の児において障害されたが、AhR 欠損児では TCDD による影響は認められなかった。これと関連して、AhR 欠損は性成熟の他の指標である肛門生殖突起間距離の短縮も抑制した。以上の成果から、TCDD 母体曝露による胎児脳下垂体 HDAC 誘導を起点とする出生児の性成熟抑制は、AhR 活性化に基づいて生起することが明らかになった。