

29AB-pm320

臭素化難燃剤 PBDE およびその代謝物による肝 UGT 遺伝子発現への影響

○清水 良¹, 浦丸 直人², 渡部 容子², 太田 茂³, 北村 繁幸², 杉原 数美¹ (¹広島国際大薬,
²日本薬大, ³広島大院医歯薬保)

【目的】 Polybrominated diphenyl ether (PBDE)類は、家電品や建材の難燃剤であるが、残留性が高いため、現在は RoHS 指令や化審法によりその使用が規制されている。しかしながら、ヒトおよび野生生物の血液および脂肪組織などから PBDE およびその水酸化体などの代謝物が検出されており、過去に環境中へ放出された PBDE の生体への蓄積による影響が危惧される。PBDE の毒性として甲状腺ホルモン系への影響が知られているが、この活性発現には PBDE の水酸化体が活性代謝物として関与する。UDP-glucuronosyltransferase (UGT)は、甲状腺ホルモンの代謝にも関与する薬毒物代謝酵素であり、BDE-47 などの PBDE によってその発現が誘導されることが報告されているが、この発現誘導と PBDE の代謝による活性変動との関係は不明である。今回、ヒト肝由来 HepG2 細胞を用いて肝 UGT 遺伝子発現に PBDE およびその代謝物が及ぼす影響を検証し、その変動要因の解析を試みた。

【方法】 各種のPBDEおよびその代謝物を、HepG2細胞に24時間曝露した。この細胞からtotal RNAを抽出後、逆転写反応により得られたcDNAを用いて、UGTなどの薬毒物代謝酵素のmRNA発現量をリアルタイム定量PCRにより解析した。

【結果および考察】 HepG2細胞におけるUGT1A1 mRNA発現量は、PBDEおよび水酸化PBDEのいずれによっても増加し、その発現量は水酸化PBDEの方が高いことが認められた。また、CYP1A1などのaryl hydrocarbon receptor (AhR)の活性化マーカーのmRNA発現量の増加が、PBDE類によって観察された。以上の結果より、PBDEによる肝UGT1A1遺伝子発現の変動には、PBDEの水酸化体が活性代謝物として関係するとともに、この変動要因の一つとしてAhRの活性化が関与している可能性が推測され、詳細な解析を行っている。