

29AB-pm319

ダイオキシンによる胎児期成長ホルモン低下と発育障害の機構：aryl hydrocarbon receptor 欠損ラットを用いた解析

○服部 友紀子^{1,2}, 武田 知起¹, 中村 有沙¹, 石井 祐次¹, 山田 英之¹ (¹九大院薬, ²学振 DC)

【目的】当教室では、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) の妊娠期曝露により、胎児脳下垂体において成長ホルモン (GH) 合成が低下することを明らかにしている。本研究では、aryl hydrocarbon receptor (AhR) 欠損ラットを用いて、胎児 GH 低下とそれに付随する発育障害に対する AhR の寄与を母体および胎児遺伝子型の両面から検討した。【方法】AhR ヘテロ欠損ラットの交配により作製した妊娠ラットに 1 µg/kg TCDD を経口投与し、胎生 20 日目に野生型および欠損型の胎児より組織を採取した。また、野生型と欠損型の交配により作製した妊娠ラットを用いて、母体の遺伝子型の影響を解析した。mRNA 発現量は、real-time RT-PCR 法、血清ホルモン濃度は EIA 法を用いて測定した。学習記憶能力を Y 字迷路により評価した。【結果・考察】まず、胎児側の AhR の寄与を検討した結果、野生型胎児においては TCDD により脳下垂体 GH mRNA 発現および血中 GH 濃度が減少したが、欠損型胎児では影響は全く認められなかった。これと一致して、GH の下流で働くインスリン様成長因子 (IGF-1) 発現ならびに体重も野生型のみで減少した。さらに、成長後に生じる学習記憶能力低下も AhR 欠損により消失した。続いて、母体側の AhR の影響を検討した。その結果、野生型母体における胎児では、TCDD 依存的に GH mRNA 発現が有意に低下したが、欠損型母体の胎児では低下傾向にとどまった。以上の成果から、TCDD は主に児の AhR 活性化を介して胎児 GH/IGF-1 発現を減少させ、発育を障害することが明らかとなった。一方、胎児脳下垂体における GH 発現抑制には母体の AhR 活性化も一定の寄与を有することから、次世代の解析においては母子両面の遺伝子型を考慮した検討が必要であると考えられた。