

27PA-pm091

胎児期の成長ホルモン発現低下を規定する新たなダイオキシン標的因子の探索
○服部 友紀子^{1,2}, 武田 知起¹, 石井 祐次¹, 山田 英之¹ (1九大院薬, 2学振 DC)

【目的】我々はこれまでに、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を妊娠期ラットが曝露することにより、胎児脳下垂体において成長ホルモン (GH) 発現が低下すること、並びにこれが低体重や学習記憶障害等の発育障害の一端を担うことを見出してきた。本研究では、GH 発現低下を規定しうる因子を探索し、その意義とダイオキシンの用量依存性を解析した。さらに、本障害がマウスにおいても惹起するか否かを検証した。【方法】妊娠 15 日目 (GD15) の Wistar ラットに 0.05-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TCDD を処理したのち、胎児 (GD17-20) より脳下垂体を採取した。GD18 胎児脳下垂体は、DNA マイクロアレイ解析に供した。遺伝子ノックダウンは siRNA を用いて行った。また、C57BL/6J マウス (GD12) に 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TCDD を処理し、胎児 (GD18) より脳下垂体を採取した。【結果】ラット胎児脳下垂体 (GD18) を用いて DNA マイクロアレイ解析を行い、TCDD による変動の傾向が GH と類似した遺伝子につき、胎生期の変動状況を解析した。その結果、Death associated protein-like 1 (Dap11) 発現のみが、GH 低下が出現する GD18 より TCDD 依存的に抑制されることが判明した。そこで、Dap11 siRNA を未処理胎児脳下垂体細胞に導入し、GH を含む脳下垂体ホルモン発現への影響を検討した。その結果、Dap11 抑制により、GH 発現のみが減少することが明らかとなった。さらに、Dap11 発現低下に対する TCDD の 50% 効果量 (ED₅₀) は $0.41 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{kg}$ と算出され、GH 発現低下の ED₅₀ ($0.54 \pm 0.21 \mu\text{g}/\text{kg}$) と同程度であることが確認された。また、マウスにおいても TCDD 依存的な胎児 Dap11 および GH 発現抑制が認められた。以上の結果から、ラットおよびマウスの胎児脳下垂体において、TCDD は Dap11 発現抑制を介して、GH 発現を低下させるという新規機構が見出された。