

# 28U-pm01S

神経分化誘導系を用いた低濃度環境化学物質曝露による影響の解析

○郷 すずな<sup>1</sup>, 畑野 愛<sup>1</sup>, 松本 夏南<sup>1</sup>, 栗田 尚佳<sup>1</sup>, 位田 雅俊<sup>1</sup>, 保住 功<sup>1</sup> (<sup>1</sup>岐阜薬大薬物治療)

【背景・目的】現在の日本で成人に影響を与えるような高濃度のメチル水銀 (MeHg) 汚染はない。しかし生物濃縮によって MeHg が蓄積した魚介類の摂取による胎児における低濃度の MeHg 曝露影響が懸念されている。胎児は発達段階であり、機能的に未成熟な部分が多い。そのため分化に伴う遺伝子制御系の構築が MeHg によって阻害され、その影響が長期的かつ不可逆的なものとなる可能性が高い。しかし、MeHg の胎児期曝露による影響に関する実験的報告はほとんどなく、その毒性メカニズムは不明である。そこで、*in vitro* 実験系において神経分化系モデルを構築し、MeHg が神経発達関連遺伝子に与える影響について検討した。

【方法】ヒトの神経分化モデルとしてヒト中脳由来不死化細胞 (LUHMES 細胞) を用いて実験を行った。LUHMES 細胞を分化誘導し、神経発達段階の評価を行った。神経分化時期における MeHg の毒性を評価し、曝露濃度を決定した。決定した曝露濃度の MeHg (1nM) を神経分化 2 日目から 8 日間曝露し、分化誘導 2 日ごとの神経誘導に関わる遺伝子群の発現量を調べた。遺伝子発現量は real-time RT-PCR 法を用いて解析し、タンパク発現量は Western blot 法を用いて解析した。またヒストン修飾を ChIP 法により解析し、神経突起の形態変化を IN CELL ANALYZER によって解析した。

【結果および考察】LUHMES 細胞において MeHg の分化期曝露によって細胞生存率に影響の出ない濃度で Tyrosine Hydroxylase の発現減少が確認され、そのプロモーター領域における抑制系修飾であるヒストン H3K27 のトリメチル化が増加した。以上の結果から神経分化期においては低濃度の MeHg 曝露がエピゲノムに影響して、神経機能に関連した遺伝子発現を変化させることが示唆された。