

ダイオキシンによるゼブラフィッシュ下顎低形成における ヘッジホッグ経路の関与

¹寺岡宏樹、¹董 武、¹岩佐浩行、¹奥原裕次、²川上厚志、³上野直人、⁴J.J.Stegeman、¹平賀武夫
¹酪農学園大・獣医・毒性、²東京大学、³基礎生物学研究所、⁴ウッズホール海洋研究所

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin はゼブラフィッシュを含む多くの魚類胚に、下顎の低形成を特徴とする頭蓋奇形を生じさせるが、これは血流の阻害による二次的障害であると考えられていた。しかし、最近、我々は下顎周辺の血流障害がおきる前に下顎の成長阻害が起こることを報告している(Teraoka et al., 2002)。本研究では下顎原基に発現する遺伝子に対する TCDD の影響を検討した。

受精後 48 時間(hpf)胚の下顎原基において、zfAHR2 mRNA の発現が認められ、さらに TCDD 暴露により顕著な CYP1A mRNA および蛋白誘導が生じた。一方、マウスやヒラメで顎形成に関与することが疑われている液性タンパクである sonic hedgehog (shh) の他、類似の活性を持つ tiggy-winkle hedgehog (twhh) とその受容体である patched (ptc) 1, 2 などのヘッジホッグ分子の下顎原基における発現が観察された。TCDD は下顎の ptc1 と 2 の発現には影響を与えずに、shh および twhh の発現を低下させた。Shh の機能不全ミュータントである *sonic you* 胚、およびヘッジホッグ阻害薬である cyclopamine 処置正常胚は下顎の低形成を示した。ZfAHR2 のモルフォリノアンチセンス処置は TCDD による下顎の低形成の他、CYP1A 誘導、ヘッジホッグリガンド発現の低下を全て抑制した。

以上の成績は、TCDD が zfAHR2 を介してヘッジホッグ発現を阻害することにより下顎の低形成を起こす可能性を示唆する。

Possible involvement of hedgehog signaling in jaw growth retardation in developing zebrafish by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin

¹Hiroki Teraoka, ¹Dong Wu, ¹Hiroyuki Iwasa, ¹Yuji Okuhara, ²Atsushi Kawakami, ³Naoto Ueno, ⁴John J. Stegeman, ¹Takeo Hiraga
¹Rakuno Gakuen University, ²University of Tokyo, ³National Institute for Basic Biology, ⁴Woods Hole Oceanographic Institution

Although fish larva is particularly sensitive to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), with circulation failure or craniofacial malformations, the mechanism is still unknown. In the present experiments, zebrafish aryl hydrocarbon receptor 2 (zfAHR2) mRNA was strongly expressed in the lower jaw primordia. Injection of zfAHR2 morpholino antisense oligo (zfAHR2-MO) inhibited toxic effects and cytochrome P450 1A induction by TCDD. Lower jaw primordia expressed sonic hedgehog (shh), tiggy-winkle (twhh) and the receptors (patched 1, 2). Sonic hedgehog defective mutant (*Sonic you*) larva with relatively normal circulation around jaw primordia showed marked retardation of jaw growth. When cyclopamine, an inhibitor for hedgehog signaling, was applied, lower jaw growth was significantly inhibited compared to control larva. On the other hand, larva treated with TCDD showed marked reduction of shh expression in lower jaw primordia. These results suggest that TCDD activates zfAHR2 to inhibit lower jaw growth through reduction of hedgehog proteins, as well as the importance of hedgehog signaling in lower jaw development in zebrafish.