

トランスサイレチン欠損マウスを用いたダイオキシン/ポリ塩素化ビフェニルの作用メカニズム

1. 血清および肝臓レチノイド量への影響

竹内陽子^{1,2)}、遠山千春^{1,5)}、宮原裕一^{1,3,5)}、横井千紗子^{1,5)}、米元純三^{1,5)}、前田秀一郎^{4,5)}、西村典子¹⁾

¹⁾国立環境研究所、²⁾(株)環境研究センター、³⁾信州大学、⁴⁾山梨大学、⁵⁾科技団・CREST

【目的】Arylhydrocarbon receptor (AhR) 遺伝子欠損マウスでは、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 曝露による肝臓 retinoid 量の低下が起きないことから、TCDD は AhR を介して肝臓 retinoid 量を低下させることを我々は報告した。一方、ポリ塩素化ビフェニル類(PCB)も retinoid の代謝に影響を及ぼすことが知られているが、この場合は PCB の水酸化代謝産物と retinol の transthyretin (TTR)に対する競合的結合により血清中 retinol の減少が起これと考えられている。今回、我々は TTR 遺伝子欠損マウスを用いることにより、PCB 同族体の retinoid 代謝への影響に対する TTR の関与を検討し、TCDD による生体影響のメカニズムと比較した。【方法】13 週齢の雄 TTR 遺伝子欠損マウスおよび野生型マウスに TCDD (10 or 20 μ g/kg bw)、PCB77 (3,3',4,4'-tetraCB; 50 or 75mg/kg bw), PCB126(3,3',4,4',5-pentaCB; 1mg/kg bw)を 1 回経口投与して、7 日後に血清および肝臓を採取した。血清中及び肝臓中の retinol、retinyl palmitate およびその他 7 種の retinyl esters を蛍光検出器付 HPLC にて同定・定量した。【結果と考察】TCDD および PCB126 投与群では TTR の有無に関わらず、肝臓 retinoid 量は対照群に比べて有意に低下した。これは主として AhR を介した影響であると考えられた。また PCB77 投与群の野生型マウスで血清中 retinol の有意な低下が認められたのに対し、TTR 欠損マウスでは有意差が認められなかったことから、PCB77 による血清中 retinol の低下には TTR が関与していることが分かった。また PCB77 投与群の肝臓 retinoid 量においては TTR の有無に関わらず減少の傾向が見られ、TTR と AhR 以外の要因が示唆された。

Mechanisms on Alteration of Retinoid Homeostasis in Mice Exposed to Dioxin and Polychlorinated Biphenyls

Y Takeuchi^{1,2}, C Tohyama^{1,5}, Y Miyabara^{1,3,5}, C Yokoi^{1,5}, J Yonemoto^{1,5}, S Maeda^{4,5} and N Nishimura¹

¹National Institute for Environmental Studies, ²Environmental Research Center, ³Shinshu Univ., Japan, ⁴Yamanashi Univ., Japan,

⁵CREST, JST

In order to study how transthyretin is involved in the mechanism on PCB-altered retinoid metabolism, we administered TTR-null (TTR^{-/-}) and wild type (TTR^{+/+}) mice (13wk-old) a single oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 10 or 20 μ g/kg bw), PCB77 (3,3',4,4'-tetraCB; 50 or 75mg/kg bw) or PCB126 (3,3',4,4',5-pentaCB; 1mg/kg bw). Mice were sacrificed 7 days post-administration and sera and livers were collected. Retinol, retinyl palmitate and other seven retinyl esters in both serum and liver were determined by HPLC. TCDD and PCB126 significantly reduced the liver retinoid levels both in TTR-null and wild type mice, suggesting these effects were mediated via AhR. PCB77 significantly reduced serum retinol levels in wild type mice but not in TTR-null mice, suggesting the involvement of TTR in this reduction mechanism. Liver retinoid was reduced both in wild type and TTR-null mice exposed to PCB77, factors other than TTR and AhR are involved for this reduction.