

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

2. 甲状腺ホルモンへの影響

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

¹⁾国立環境研究所、²⁾科技団・CREST、³⁾山梨大学

【目的】2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)は arylhydrocarbon receptor (AhR)を介して肝臓の UDP-glucuronosyltransferase (UGT1)を誘導し、グルクロン酸抱合によりサイロキシン(T4)の排泄を促進することが、我々他、一連の実験により明らかとなっている。一方、塩素化ビフェニル(PCB)類による血清 T4 の低下は、主に、その水酸化代謝産物と transthyretin (TTR:T4 輸送タンパク)に対する競合的結合によることが示唆されている。今回、我々は TTR 欠損(TTR-/-)マウスを用いて TCDD および PCB 曝露による T4 低下への TTR の関与について検討した。【方法】13 週齢の野生型雌(TTR+/+)マウスと TTR-/-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; 1.0mg/kg bw)、PCB153 (2,2',4,4',5,5'-hexaCB; 200mg/kg bw)を経口投与し、7 日後に血清と肝臓を採取した。血清中 Total T4 (TT4)を RIA 法により定量した。肝臓における P4501A1、1A2 (CYP1A1、CYP1A2)、UGT1A6 及び AhR の mRNA 発現を RT-PCR により解析し、CYP1A1 の発現はさらに免疫組織学的に検討した。

【結果・考察】対照群では TTR-/-マウスの TT4 レベルは野生型マウスの約 50%に低下していた。血清中 TT4 濃度は野生型マウスで TCDD といずれの PCB 投与群においても、対照群に比べて有意に低下した。TTR-/-マウスの血清 TT4 濃度が TCDD 投与群で対照群の約 10%まで低下していたのに対し、PCB77、PCB153 投与群は約 70%までしか低下していなかった。TCDD、PCB126 投与群では TTR+/+マウス、TTR-/-マウスともに肝臓の CYP1A1、CYP1A2、UGT1A6 mRNA の誘導が見られたが、PCB77、PCB153 投与群ではこれら AhR 応答遺伝子の誘導が見られなかった。CYP1A1 免疫染色の結果は RT-PCR の結果と一致した。以上の結果から TCDD および PCB126 による血清 T4 の低下は AhR を介した影響であり、PCB77 による血清 T4 の低下は TTR が関与することが分かった。しかしながら PCB153 による血清 T4 の低下に AhR、TTR 以外の因子の関与が示唆された。

Mechanisms on Alteration of Thyroid hormone Homeostasis in Transthyretin -null Mice Exposed to Dioxin and Polychlorinated Biphenyls

C Yokoi^{1,2)}, C Tohyama^{1,2)}, Y Takeuchi¹⁾, J Yonemoto^{1,2)}, S Maeda³⁾ and N Nishimura¹⁾

¹⁾National Institute for Environmental Studies, ²⁾CREST, JST, ³⁾Yamanashi Univ., Japan

To investigate the possible association of transthyretin (TTR) in the mechanism of thyroxine (T4) reducing effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and PCB congeners, we administered TTR-null (TTR-/-) and wild type (TTR+/+) mice (13wk-old) a single oral dose of 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) or PCB153 (2,2',4,4',5,5'-hexaCB; 200mg/kg bw). Mice were sacrificed and sera and livers were collected 7 days post-administration. Total T4 (TT4) in the serum were determined by RIA. Expression of mRNA of dioxin responsive genes, CYP1A1, CYP1A2, UGT1A6 and AhR mRNA in the liver was determined semi-quantitatively by RT-PCR.

Serum TT4 levels in TTR-null mice were 50% of those in wild type mice in the control group. TCDD and PCB congeners significantly reduced the serum TT4 levels both in wild type and TTR-null mice. TCDD and PCBs77 and 153 reduced the serum TT4 level to 10% and 70%, respectively, of that of TTR-null vehicle-control group. TCDD and PCB126 only induced CYP1A1 and 1A2 and UGT1A6 mRNA in the liver of both TTR-null and wild type mice, suggesting TCDD and PCB126 reduced the serum T4 levels via AhR while PCB77 did so via TTR. PCB153 is thought to reduce serum TT4 level via factors other than AhR and TTR.