

ダイオキシン曝露のサル器官における遺伝子発現の障害性

浅岡一雄¹⁾、飯田景子¹⁾、井上稔²⁾、福里利夫³⁾、村田宣夫⁴⁾、野水基義⁵⁾、久保田俊一郎⁶⁾

1) 京都大学霊長類研究所分子生理、2) 新日本科学安全性研究所、3) 帝京大学医学部病理、4) 埼玉医科大学医学部外科、
5) 北海道大学大学院地球環境科学、6) 東京大学大学院医学部代謝生理化学

ダイオキシンのヒトへの健康影響として免疫系神経系への機能障害、発癌や奇形などに関与することが懸念されている。ヒトの体内影響を調べるモデルとしてはラットなどでの研究にあわせて、ヒトに最も近い実験動物であるサルを用いて研究することは意義がある。サル曝露モデルとして、ダイオキシンの中で最も毒性の高い2,3,7,8-テトラクロロジベンゾパラジオキシン(TCDD)を用いて30-300ng/kg体重を皮下投与する条件で研究した。対象は溶媒のみを投与した。これまでに、TCDDの排泄速度は30日間に5%程であること、体内では器官に血中に比べ高濃度で移行すること、胎盤や母乳を通して胎児や新生児に移行することなどを明らかにした。TCDD曝露サルに死亡はみられていないものの、胎児死亡や流産の割合がやや高い傾向がある。300ng/kg投与群の出産児は約半数が生後に死亡した。器官における障害は肝臓辺縁部での小葉像明瞭化、腎臓に両側性異型性、肺の癒着・赤色点、腸粘膜の暗赤色化などの組織異常が認められた。これらを分子的に解析するため、TCDDを0, 30, 300ng/kg体重の単回皮下投与したのち49日目のサル器官において遺伝子の発現をRT-PCRにより調べた。CYP1A1遺伝子についてmRNA発現量は、30ng/kg曝露において対象サル器官に比べて乳腺3.1倍、皮膚2.7倍、腎臓2.5倍、膵臓1.4倍に増加した。300ng/kg曝露では乳腺3.8倍、皮膚3.3倍、肝臓1.8倍、脳1.6倍に増加した。心臓はCYP1A1の小増加が見られた。卵巣、甲状腺、肺での変化はみられていない。CYP1A1は環境化学物質の水酸化、エポキシ化を触媒する酵素であり侵入化学物質を細胞外に排出するのに役立つものの、反応生成物が過剰となればDNAに付加体を形成することが知られている。このためTCDD曝露サルにおいて多くの器官にCYP1A1の発現が増加したことは合目的的生体反応であるものの、核内のDNAの複製や転写を阻害して器官の障害を引き起こす可能性を示している。(厚生科学研究費補助金、文部科学省補助金による。)

Impediment to gene expressing in the organs of monkeys treated with dioxin

Kazuo Asaoka¹⁾, Hiroko Iida¹⁾, Minoru Inouye²⁾, Toshio Fukusato³⁾, Nobuo Murata⁴⁾, Motoyoshi Nomizu⁵⁾, Shunichiro Kubota⁶⁾

1) Department of Cellular and Molecular Biology, Primate Research Institute, Kyoto University, 2) Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., 3) Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, 4) Department of Surgery, Saitama Medical School, 5) Division of Bioscience, Graduate School of Environmental Earth Science, Hokkaido University, 6) Department of Physiological Chemistry and Metabolism, Graduate School of Medicine, The University Of Tokyo

We have been investigating effects of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on impediment to functioning in the organs of monkeys. We reported some anatomical disorders in the liver (accentuated lobular pattern), kidney (bilateral heteroplasia), lung (adhesion, red spot), and intestine (dark red mucosa) of monkeys treated with 30 or 300 ng/kg TCDD. To clarify the molecular events in the organ disorder, we analyzed a gene expression using RT-PCR on the monkey organs at 49days after exposure to TCDD. CYP1A1 gene expressed 3.1, 2.7, 2.5, 1.4 folds of mRNA content higher than that in controls in the mammary gland, skin, kidney, and pancreas, respectively, in the 30 ng/kg group. The values increased were 3.8, 3.3, 1.8, 1.6 folds in the mammary gland, skin, liver and brain, respectively, in the 300 ng/kg group. In the hearts, there is a slight increasing of the amount. The amount increased could not detect in the ovary, thyroid gland and lung. CYP1A1 plays as a detoxifying enzyme to environmental chemicals and its metabolites at high amounts attach to DNA. Therefore, these results indicate the impediment to functioning in the organs of the monkeys exposed by TCDD. (Supported by Health Science Research Grants for Research on Environmental Health from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan and by Grants in Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.)