

Polychlorinated biphenyls (PCBs)による甲状腺ホルモン受容体を介した転写活性の抑制

宮崎航^{1,2,3}、岩崎俊晴^{1,2}、竹下彰⁴、黒田洋一郎^{2,5}、鯉淵典之^{1,2}

¹群馬大学医学部生理学第一講座、²科学技術振興事業団(JST)戦略的創造研究推進事業(CREST)、

³鳥取大学医学部生命科学科免疫学講座、⁴虎の門病院(財)沖中記念成人病研究所：生理学・代謝部門、

⁵(財)東京都神経科学総合研究所

Polychlorinated biphenyls (PCBs)はその内分泌攪乱作用により、生殖器や中枢神経系をはじめとしてさまざまな臓器において異常をきたすことが報告されている。胎生期あるいは、授乳期に PCBs 暴露された母親の子は正常な脳発達に障害されることが知られている。一部の PCB は肝において水酸化 PCB に代謝されることが知られている。T₄は TTR と結合することにより Blood brain barrier(BBB)を通過するが、ある種の水酸化 PCB も transthyretin(TTR)に T₄と競合的に結合することが報告されている。したがって、TTR と結合した水酸化 PCB が BBB を通過し、脳内へと移行し、蓄積し、中枢神経系に影響をおよぼすことが示唆されている。しかし PCBs の作用機序については未だ明らかとなっていない。今回我々は甲状腺ホルモン(TH)受容体(TR)を介した転写機構における PCBs の影響について検討した。CV-1 細胞に 2 種類の TH 応答配列(TRE:F2, DR4)を遺伝子導入し、PCBs、特に水酸化 PCBs による TR を介した転写活性を比較した。興味あることに 10⁻¹⁰M の 4(OH)-2',3,3',4',5'-PCB により、T₃で誘導される転写は抑制された。同様の抑制効果が 293 細胞及び小脳由来細胞 TE671 においても認められた。一方、グルココルチコイド受容体(GR)を介した転写活性に PCBs による影響は認められなかった。また、水酸化 PCBs による転写抑制は SRC-1 を介する転写においても認められた。以上の結果から低濃度の水酸化 PCBs が TR を介する転写活性を抑制することが明らかとなった。水酸化 PCBs が TTR へ競合的に結合することにより脳内 TH レベルが下がることに加えて、直接 TR に作用して TR を介する転写を抑制し、正常な脳発達を阻害していることが示唆された。

Suppression of thyroid hormone receptor (TR) • mediated transcriptional activation by Polychlorinated biphenyls (PCBs)

Wataru Miyazaki^{1,2,3}, Toshiharu Iwasaki^{1,2}, Akira Takeshita⁴, Yoichiro Kuroda^{2,5} and Noriyuki Koibuchi^{1,2}

¹ Department of Physiology, Gunma University, School of Medicine, JAPAN ² CREST, Japan Science Technology, JAPAN, ³

Department of Immunology, School of Life Science, Faculty of Medicine, Tottori University, JAPAN, ⁴ Division of Endocrinology

and Metabolism, Toranomon Hospital, Okinaka Memorial Institute for Medical Research, JAPAN, ⁵ Department of Brain Structure, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, JAPAN

Polychlorinated biphenyls (PCBs) are known as environmental contaminants that cause various effects in various organs including central nerve system and reproductive organs. Exposure to PCBs causes disruptions of brain development. Some PCBs are metabolized to hydroxylated PCBs in liver. Some of them can bind to transthyretin (TTR) and pass through blood brain barrier (BBB) to accumulate in brain. However, effects of PCBs accumulated in various organs are not clarified. We examined effects of PCBs on TR-mediated transcription. We examined the effects of 4(OH)-2',3,3',4',5'-PCB on TR-mediated transcriptional activation in CV-1 with two kind of thyroid hormone response element (TRE): F2, DR4. Interestingly, low dose (10⁻¹⁰M) of hydroxylated PCBs suppressed TR-mediated transcriptional activation induced by 10⁻⁷M T₃. This suppression was observed in TE671 and 293 cells. PCBs also suppressed SRC-1-mediated transcription. On the other hand, glucocorticoid receptor-mediated transcription was not suppressed by PCBs. These results suggest that low dose of hydroxylated PCBs inhibit TR-mediated transcriptional activation. Moreover, PCBs may disrupt the normal brain development by suppressing TR-mediated transcription directly.