

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



### 研究課題名 環境汚染物質による性未成熟のインプリンティングと 育児破綻の分子機構

九州大学・大学院薬学研究院・教授 やまだ ひでゆき  
**山田 英之**

研究分野：環境系薬学

キーワード：ダイオキシン、性未成熟、育児破綻、インプリンティング、脳下垂体ホルモン

#### 【研究の背景・目的】

環境化学物質がヒトを含む生物の種の保存や健全性を障害する可能性が危惧されている。ヒトについては、我が国におけるエコチル調査（環境省 HP: <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>参照）をはじめ、世界中で環境化学物質と子供の成長に関する因果関係調査（疫学研究）が行われている。

我々は代表的な環境・食品汚染物質であるダイオキシンに注目し、これが次世代に及ぼす影響や機構について、ラットでの研究を行ってきた。これまでの研究により、最強毒性のダイオキシンである2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)は、周産期(=出生前後の一時期)に児・脳下垂体の黄体形成ホルモン(LH)発現を抑制し、これが性ステロイド抑制を介して成長後にまで継続する性未成熟の固着(=インプリンティング)を惹起することを見出している(図1)。これに止まらず、TCDDは児の成長ホルモン(GH)や育児母のプロラクチン(PRL)等の他の脳下垂体ホルモンも障害して、児の成長と母の育児力が減退することも突き止めている(図1)。本研究では、これらの機構を解明すると共に、障害回避方法の構築をも目指して研究を展開する。

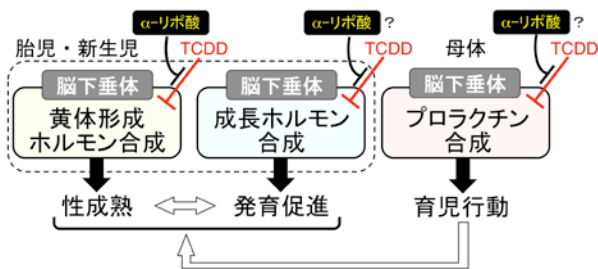


図1. TCDDによる性未成熟等の機構とLAによる回復

#### 【研究の方法】

1) LH抑制機構：LH遺伝子の抑制は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)誘導に基づく遺伝子発現の低下によることを見出している。そこで、TCDDによるHDAC誘導の機構を分子生物学的観点から解明する。2) LH抑制の保護とその機構：HDACの誘導にはエネルギー生産に必須な $\alpha$ -リポ酸(LA)の減少も寄与する。何故なら、LAの補給がTCDDによるLH抑制を完全に消去するからである(図1)。そこで、LH抑制とその回復効果の機構を明らかにするため、LA低下の分子機構を解明する。3) 性未成熟の機構：周産期のLH抑制が何故に性未成熟を惹起

するかは不明である。TCDD曝露母から出生した児の成長後の遺伝子変動を解析し、その中から、性未成熟に直結する責任遺伝子を明らかにし、その変動機構を解析する。また、未成熟インプリンティングは脳神経系の未発達を伴うと予想されるので、影響を受ける神経系の探索と同定を行う。4) GHおよびPRL抑制の毒性学的意義と機構：抑制されるGH/PRLの相補試験によって、成長遅滞や性未成熟が改善されるか否かを数世代に渡って解析する。また、育児力の回復も解析する。更に、GH/PRLニューロンの形態異常を検討すると共に、抑制機構を分子生物学的に解析する。5) TCDD以外の食品汚染物質：メチル水銀等について、周産期LH等への影響と機構を検討する。

#### 【期待される成果と意義】

ダイオキシンをはじめとする物質が生殖や次世代に及ぼす影響とその理由は明確には理解されていない。本研究ではこれを解決する。LAは体内常成分であり、これの保護効果を食生活指針に反映させることにより、次世代の健全性確保を実現できる可能性がある。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Koga, T., Ishida, T., Takeda, T., Ishii, Y., Uchi, H., Tsukimori, K., Yamamoto, M., Himeno, M., Furue, M., Yamada, H., Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with  $\alpha$ -lipoic acid. *PLoS ONE*, 7, e40322 (2012).
2. Takeda, T., Fujii, M., Taura, J., Ishii, Y., Yamada, H., Dioxin silences gonadotropin expression in perinatal pups by inducing histone deacetylases: a new insight into the mechanism for the imprinting of sexual immaturity by dioxin. *J. Biol. Chem.*, 287, 18440-18450 (2012).

#### 【研究期間と研究経費】

平成24年度-28年度  
151,100千円

#### 【ホームページ等】

<http://eisei.phar.kyushu-u.ac.jp/>