

# 周産期ダイオキシン曝露による成熟後の神経内分泌 ストレス応答機能異常

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2015-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: ベナー, 聖子, 丁, 雲潔, 井下, 太貴, 掛山, 正心, 遠山, 千春, Benner, Seico, Ding, yunjie メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2856">http://hdl.handle.net/10271/2856</a>

## P-22 周産期ダイオキシン曝露による成熟後の神経内分泌ストレス応答機能異常

○ベナー 聖子<sup>1</sup>、丁 雲潔<sup>1</sup>、井下 太貴<sup>1</sup>、掛山 正心<sup>2</sup>、遠山 千春<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学大学院・医学系研究科・健康環境医工学部門、<sup>2</sup>長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・神経機能学分野

生体の神経内分泌ストレス応答を司る大脳皮質 - 辺縁系 - 視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質軸 (Cortico-limbic HPA 軸) の発達障害が成熟後の精神疾患様症状に関わるとの見解が、昨今注目を浴びている。周産期における有害化学物質への曝露は生体の発達環境に様々な毒性影響を及ぼすことがこれまでに明らかにされてきたが、神経内分泌ストレス反応系への影響評価は未だ十分ではない。我々は先行研究において、周産期に低用量ダイオキシン (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin; TCDD) 曝露を受けたマウスが成熟後、精神疾患様表現型 (高次脳機能・社会性異常) を呈することを報告している。本研究では同条件曝露が生体の神経内分泌ストレス応答系の発達に及ぼす影響を生化学的・分子生物学的手法を用いて検討することを目的とした。妊娠 12.5 日目の C57BL/6 マウスに TCDD を 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  もしくは 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量 (以下、TCDD 0.6, TCDD3.0 と表記) で単回経口投与し、雄産仔が成熟後にストレス負荷による血中コルチコステロン分泌反応を定量した。また、Cortico-limbic HPA 軸におけるストレス応答関連遺伝子の発現を定量解析した。拘束ストレス負荷、ならびに薬理的 HPA 軸刺激に対するコルチコステロン分泌パターンの解析から、周産期にダイオキシン曝露を受けたマウスにおける Cortico-limbic HPA 軸活性の亢進ならびに中枢フィードバック制御異常を生化学的解析により示した。これを支持する分子レベルでの変化として、ダイオキシン曝露群の海馬で Corticotropin releasing hormone 受容体 (CRHR-1) 発現低下をみとめた。HPA 軸の機能を調節することや、成人期における精神疾患の予測因子として知られている分子である。これらの現象はダイオキシンが体内に残留していない成体で確認されたため、周産期における一過性の曝露が Cortico-limbic HPA 軸の発達に長期的な影響を及ぼした可能性が示唆された。新生仔期の海馬においても CRHR-1 の低下、更に ACTH 受容体 (MC2R) の低下がみとめられ、Cortico-limbic HPA 軸中枢制御に関わる発達が破綻した可能性が示唆された。