

# X染色体不活性化機構を指標とした脳神経系へ及ぼすベンゾ[a]ピレン胎仔期曝露の影響解析

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: 熊本, 隆之, 高柳, 直紀, 小峯, 康孝, 押尾, 茂 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2863">http://hdl.handle.net/10271/2863</a>

## P-29 X 染色体不活性化機構を指標とした脳神経系へ及ぼすベンゾ[a]ピレン胎仔期曝露の影響解析

○熊本 隆之、高柳 直紀、小峯 康孝、押尾 茂

奥羽大学・薬学部

【目的】X 染色体不活性化は女性の二つある X 染色体の片方を胎生期に不活性化させる機構である。不活性化は Xist 遺伝子がエピジェネティカルな機構により単独で X 連鎖遺伝子の発現を制御するが、X 連鎖遺伝子は量的に多く、特に脳神経疾患や男性生殖発達異常の原因遺伝子を多く有することから、胎生期における化学物質環境の成長後影響に作用することが予見される。これまでに発表者らはディーゼル排ガスの胎仔期マウスへの曝露が Xist とそのアンチセンスである Tsix を曝露濃度依存的に上昇させること (Kumamoto, JToxSci, 2013)、ビスフェノール A 胎仔期曝露が Xist の減少、Tsix の上昇とともに X 連鎖精神遅滞など脳神経発達に重要な X 連鎖遺伝子群の発現を減少させることを見出している (Kumamoto, JToxSci, 2013)。今回、中枢神経毒性や学習・認知発達影響が報告されているベンゾ[a]ピレン (BaP) の胎仔期曝露を実施、X 染色体不活性化因子および X 連鎖性脳神経発達関連遺伝子の発現変動を中心に解析した。

【方法】ICR 系妊娠マウスに、20 および 80、320 mg/kg の BaP を妊娠 7 から 15 日目まで 1 日おきに胃内強制経口投与した。溶媒はコーンオイルとした。その雌性出生仔を 4 および 11、46 日齢に解剖に供し、大脳部を摘出、リアルタイム PCR 法により遺伝子発現変動を検討した。検討遺伝子は X 染色体不活性化因子として Xist および Tsix、X 連鎖性脳神経発達関連遺伝子として Fmr1 および Gdi1、Nlgn3、Ophn1、Pak3、AR、エピジェネティクス関連遺伝子として Dnmt1 とした。統計処理は Dunnett 法による多重検定を行った。

【結果】4 日齢においては Xist および Nlgn3、AR の減少、11 日齢においては Xist および AR の減少が認められた。46 日齢においては Xist に変化が認められなかったが、Tsix の減少とともに、Fmr1、Pak3、Gdi1 の上昇が認められた。なお、46 日齢においては、体重および大脳重量の有意な低下が認められた。

【考察】Xist の減少または Tsix の上昇は X 連鎖遺伝子を減少方向に、Xist の上昇または Tsix の減少は X 連鎖遺伝子を上昇方向に変動させており、X 染色体不活性化因子の変動の方向性が X 連鎖遺伝子の変動を決定づける可能性が示唆された。しかし、本曝露においては X 連鎖遺伝子の変化は均等ではなく、従来報告されている BaP 投与による脳発達影響との関連性については不明であった。なお、雄では Xist の減少とともに X 連鎖性の雄性生殖発達に重要な遺伝子群がすべて減少する結果を得ており、胎生期環境の成長後影響を統合的に解釈するためにも、より詳細かつ包括的な解析が必要であると考えられる。