

## 【別紙 2】

### 審査の結果の要旨

氏名 安岡（相田）圭子

本研究は環境化学物質のダイオキシンの毒性発現機序を明らかにするため、ダイオキシン毒性の典型である水腎症に着目し、マウス新生仔水腎症発症モデルを用いてダイオキシン毒性の分子基盤の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス新生仔水腎症発症において、Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)合成系が関与することを明らかにした。PGE<sub>2</sub>合成酵素である microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)野生型仔マウスと欠損仔マウスを用いて新生仔期 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)経母乳曝露を行い、仔マウスの水腎症発症率を比較した。mPGES-1 野生型仔マウスでは水腎症発症率は生後 7 日で 75%、生後 21 日で 67%であったが、mPGES-1 欠損仔マウスでは生後 7 日、21 日共に水腎症発症率は 0%であった。生後 7 日の mPGES-1 野生型仔マウス腎での mPGES-1 遺伝子発現は vehicle 群の約 4 倍、尿中 PGE<sub>2</sub>量は vehicle 群の約 7 倍に上昇したが、mPGES-1 欠損仔マウスでは mPGES-1 遺伝子発現や尿中 PGE<sub>2</sub>量は vehicle 群と変わりなかった。
2. PGE<sub>2</sub>以降のシグナル伝達を担う PGE<sub>2</sub>受容体 4 種 (EP1 から EP4) と水腎症発症との関連を、PGE<sub>2</sub>受容体野生型仔マウスと欠損仔マウス、または阻害剤を用いて水腎症発症率を比較した。EP1 野生型仔マウスでの TCDD 曝露群では水腎症発症率が 80%であったが、EP1 欠損仔マウスでは 28%と有意に低下した。EP2 並びに EP3 受容体の野生型発症率と欠損型発症率は EP2 野生型 80%、EP2 欠損型 100%、EP3 野生型 89%、EP3 欠損型 100%であった。EP4 受容体では、TCDD 曝露後生理食塩水投与群 93%、EP4 阻害剤投与群 100%であった。水腎症発症に関与する PGE<sub>2</sub>受容体は EP1 であることが示された。
3. ダイオキシン高感受性マウス 2 系統を用いた水腎症発症率の比較では、C57BL/6J 仔マウス TCDD 曝露群では生後 7 日で 67%であるのに対し、BALB/cA 仔マウスでは 0%であった。mPGES-1 遺伝子発現は

C57BL/6J 仔マウス TCDD 曝露群で vehicle 群に比し有意に上昇したが、BALB/c 仔マウス TCDD 曝露群では誘導されなかった。また mPGES-1 転写誘導因子である early growth response 1(Egr-1)の遺伝子発現と mPGES-1 プロモーター領域への結合量が C57BL/6J 仔マウスでのみ TCDD 曝露で増えたが、BALB/cA 仔マウスでは変わらなかった。尿中 PGE<sub>2</sub> 量も C57BL/6J 仔マウスで vehicle 群の約 3 倍に上昇したが、BALB/cA 群は不変であった。

以上、本論文は TCDD による水腎症の感受性は mPGES-1/PGE<sub>2</sub>/EP1 が関与すること、そしてダイオキシン高感受性 2 系統における水腎症発症率が顕著に異なることを示した。本知見は、ダイオキシン受容体である aryl hydrocarbon 受容体(AhR)の構造や解離定数が毒性発現を規定するという従来の定説では説明ができず、AhR 以外のダイオキシン毒性の感受性を決定する因子の存在を示し、ダイオキシン毒性の感受性に関する研究を大きく進展させたため、学位の授与に値すると考えられる。