

審査の結果の要旨

氏名 ザブロン ヘスボン アメンヤ  
Zablon Hesbon Amenya

この博士論文は持続性の環境汚染物質であるダイオキシンのマウス *Cyp1a1* プロモーター遺伝子のエピジェネティックな影響に焦点を当てている。ダイオキシンはアリアル炭化水素受容体 (Ahr) を介して毒性作用を示す。*Cyp1a1* はその典型的な Ahr の標的遺伝子である。本研究の仮説は Ahr に高親和性で強力なリガンドであるダイオキシンが *Cyp1a1* プロモーターの堅牢なエピジェネティック変化を誘導するというものである。結果は次のようにまとめられる。

1. ダイオキシンは成熟マウスにおいて前処理した場合、*Cyp1a1* の遺伝子 mRNA に 3 倍の超誘導が確認でき、*Cyp1a1* 遺伝子転写記憶を引き起こす。
2. ダイオキシンは 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  濃度の投与で Ahr 依存性の CpG 低メチル化、H3K4me3 と H4ac の増加を示した。この変化は Ahr<sup>-/-</sup>ではなく Ahr<sup>+/+</sup>でのみ確認できた。これらのエピジェネティック変化は、TCDD 処理 40 日目でも維持されており TCDD 初回曝露のエピジェネティックな記憶を構成している。
3. ダイオキシンは Ahr でドライブされる *Cyp1a1* 遺伝子プロモーターの能動的脱メチル化に関与し、中間体である 5hmC、能動的脱メチル化タンパク Tdg の有意なリクルート、*Cyp1a1* 遺伝子プロモーターでの Apex1 と Tet3 の占有率増加を示した。能動的脱メチル化に必須の Tdg、Tet2 と

Tet3 と共に Ahr が必須であることが *in vitro* 脱メチル化アッセイで明らかとなった。

4. 先祖のダイオキシン曝露は、経世代的エピジェネティック変化を誘導しなかった。成熟個体でダイオキシンに直接曝露されたマウス F0 では、肝 *Cyp1a1* 遺伝子プロモーターの低メチル化があった。子宮内ダイオキシン曝露 F1 を曝露では、これらのエピジェネティックな変化は F2、F3 および F4 世代にリセットされた。F2 世代でダイオキシンのその後の用量、および子宮曝露グループの F4 に *Cyp1a1* 転写応答の減少が見られた。

私の知る限り、この論文は Ahr が *Cyp1a1* プロモーターでエピジェネティック変化や記憶を駆動するというを示す最初の研究である。ダイオキシンは *Cyp1a1* プロモーターに短期でエピジェネティック変化を引き起こし、長期にエピジェネティックな記憶を誘導するとともに、世代を超え、その後のダイオキシン曝露で *Cyp1a1* 誘導能が減少するという知見を得ることが出来た。これらの知見は環境汚染物質であるダイオキシンの長期的、持続的な作用機序を理解することに貢献しうるものであり、従って本論文は学位の授与に値するものと考えられる。