[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名　藤澤　希望

本研究ではまず、cPLA$_2$α ノックアウトマウスを用いることでプロスタノイド合成経路が発症に関与する 2, 3, 7, 8-四塩素化ジベンゾ-*p*-ダイオキシン（TCDD）毒性を検討した。次に、その中でも cPLA$_2$α の毒性発症への関与が最も明瞭な TCDD 毒性を研究対象とし、TCDD 曝露により aryl hydrocarbon receptor（AhR）が活性化されてからプロスタノイド合成経路が活性化されるまでの機序について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. プロスタノイド合成経路の最上流に位置する cPLA$_2$α に着目し、cPLA$_2$α ノックアウトマウスを用いて TCDD の胎仔期毒性の発現に cPLA$_2$α が関与するか検証した。40 μg/kg 体重の用量の TCDD に曝露された GD18.5 の胎仔において、生存胎仔数、胎仔の水腎症重症度、発症率および口蓋裂発症率を調べたところ、雄の cPLA$_2$α$^{-/-}$マウスで TCDD 曝露群の生存胎仔数が有意に低下していた。このことから、TCDD 曝露による胎生致死に cPLA$_2$α が関与することを明らかにした。

2. cPLA$_2$α ノックアウトマウスを用いて TCDD の授乳期毒性の発現に cPLA$_2$α が関与するか検証した。TCDD 経母乳曝露による毒性として、授乳期水腎症の発症への cPLA$_2$α の関与を検討したところ、cPLA$_2$α$^{-/-}$マウスでは授乳期水腎症の発症率および重症度が低下していた。これにより、TCDD 曝露による授乳期水腎症の発症に cPLA$_2$α が必須の役割を担うことを明らかにした。

3. cPLA$_2$α ノックアウトマウスを用いて TCDD の成獣期毒性の発現に cPLA$_2$α が関与するか検証した。TCDD 成獣期曝露による体重減少、肝障害、肝肥大、脂肪肝、胸腺萎縮について検討したところ、cPLA$_2$α$^{+/+}$マウスでは TCDD 投与後 2 日目から有意に体重が減少していたのに対し、cPLA$_2$α$^{-/-}$マウスでは体重変化は認められなかった。このことから、TCDD 曝露による体重減少に cPLA$_2$α が関与することを示した。

4. プロスタノイド合成経路の関与が最も明快な授乳期水腎症を対象に、TCDD 曝露による AhR の活性化から cPLA$_2$α 含むプロスタノイド合成経路の活性化までの未知の毒性発現メカニズムを、AhR の核移行に焦点をあてて検討した。核移行機能が欠損した AhR$^{nls/nls}$ マウスでは TCDD 曝露による授乳期水腎症が発症せず、さらに、TCDD 曝露

によるプロスタノイド合成経路の活性化も認められなかった。以上より、TCDD 曝露による授乳期水腎症の発症およびプロスタノイド合成経路の活性化には AhR の核移行が必要であることが示唆された。

このように、本論文では TCDD の多種多様な毒性の中でも胎生致死、体重減少、および授乳期水腎症の発症に $cPLA_2\alpha$ が重要な役割を果たすことを明らかにし、さらに、TCDD 曝露による授乳期水腎症の発症やプロスタノイド合成経路の活性化に AhR の核移行が必要であることを明らかにした。この結果は、長年の間解明されなかった、TCDD 曝露により AhR が活性化されてから毒性が発現するまでの分子メカニズムを探る足掛かりとなることが期待される。以上から、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。