

# Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the next generation: mechanisms and prevention of developmental disorders and sexual immaturity

袁, 鳴

<https://hdl.handle.net/2324/7157320>

---

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名	袁 鳴
論 文 名	Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (TCDD) on the next generation: mechanisms and prevention of developmental disorders and sexual immaturity (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin 母体曝露による次世代影響：発育障害と性未成熟のメカニズムと予防)
論文調査委員	主 査 九州大学 教 授 田中 嘉孝 副 査 九州大学 教 授 山田 健一 副 査 九州大学 准教授 坂元 政一 副 査 第一薬科大学 講 師 古賀 貴之

## 論 文 内 容 の 要 旨

妊娠期の母親がダイオキシン曝露を受けることにより、出生児に低身長、低体重、学習記憶能力や低下性未成熟などの発育障害を惹起する。このように出生児発育障害の機構解明とそれに基づく解決策の構築は、現世代のみならず、未来の子供の健康を護る上で喫緊の課題である。当研究室におけるこれまでの研究の成果により、ダイオキシン類による次世代の性未成熟は、胎児脳下垂体の内分泌系攪乱することで生じることが明らかになっている。ダイオキシンの後世代毒性は、主に乳児の下垂体における黄体形成ホルモンと成長ホルモンの低下、および母体ラットの下垂体プロラクチンの低下の3つのメカニズムで研究されてきた。臨界期の児の黄体形成ホルモンの減少は、成長後の交尾行動などの性行動を抑制し、臨界期の児の成長ホルモンの減少は発育遅延を引き起こすことが当研究室の先行研究から明らかになっている。また、母性行動調節作用を有する育児ホルモンである、母体下垂体プロラクチンの低下は低育児体質となり乳児の発育低下を引き起こすことが確認された。これらの詳細なメカニズムの解明と予防法の確立が待たれる。

第一章では、妊娠 15 日目のラットには、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を経口投し、コントロール群にはコーンオイルを投与した。コントロール群と TCDD 投与群の両方をさらにそれぞれ2つのグループに分けた。これらコントロール群の1つと TCDD 処理群の1つには、 $\alpha$ -リポ酸による介入を行った。すなわち、TCDD またはコーンオイル処理を行う当日の朝から、出産後 21 日目まで 0.05%  $\alpha$ -リポ酸を含む飼料を与えた。新生児の肛門生殖突起間距離は、PND2 から PND21 までに測定した。雄児サンプルは出生後 28 日目で採集し、共焦点顕微鏡を用いて視床下部に存在する雄優位な性的二型核 (SDN-POA) の体積を評価した。雌児については、サッカリン嗜好性を出生後 12 週で測定した。TCDD 母体曝露が、雄児の性成熟に及ぼす影響を解析した結果、肛門生殖突起間距離が TCDD により短縮または短縮する傾向があり、性分化指標である SDN-POA の体積が TCDD により有意に減少していることが明らかになった。これに対して、 $\alpha$ -リポ酸を補給するとこれらの変動は有意に改善した。すなわち、 $\alpha$ -リポ酸補給は、TCDD 母体暴露が誘発する雄児の性未成熟に対して改善効果を及ぼすことが示唆された。次に、雌児の性的二型性を示す行動として知られている雌特異的なサッカリン嗜好性を測定し、雌児の性成熟を評価した。雌はサッカリン等の甘味成

分を好む習性が雄に比べると高く、これに基づく評価法である。その結果、雌児のサッカリン嗜好性は TCDD 母体曝露によって大幅に減少し、 $\alpha$ -リポ酸補給によって回復することが明らかになった。すなわち、TCDD 母体曝露は次世代の性未成熟を惹起するが、臨界期からの $\alpha$ -リポ酸補給はこの阻害に対して有意な回復効果があることが示唆された。本章は、ダイオキシン曝露により惹起される性未成熟に対する $\alpha$ -リポ酸補給による回復効果を確認した。

第二章では、TCDD 低用量母体曝露された雌児の血中プロラクチン濃度が低いことの意義について考察した。具体的には、TCDD 毒性が泌乳期の雌児の乳腺発達、乳汁栄養組成、乳汁分泌量に及ぼす影響を調べた。その結果、F0 の母獣を妊娠期に TCDD に曝露した場合は、F2 および F1 メスから分泌される乳汁の総量をそれぞれ有意に減少させることがわかった。この減少は、プロラクチン分泌の低下と一致する。また、F1 雌では、乳腺の発達の障害と授乳期の乳汁栄養組成の変化が確認された。TCDD への F0 母体曝露により、F1 および F2 雌のプロラクチン量が減衰し、乳腺の発達と乳汁分泌が抑制され、乳汁栄養タンパク質量が減少した。プロラクチンの減少による乳汁分泌不足などの抑制作用は、新生児発育障害と雌児プロラクチンレベルの低下の原因になる可能性があると考えられる。これらの知見は、TCDD によって誘発される発育障害の世代間遺伝の新しいメカニズムを提供するものである。

第三章では、発育障害の予防および改善を目指して、ダイオキシン母体曝露に誘発される F0 世代の育児期のプロラクチンと育児行動低下に対する aripiprazole 介入研究を実施した。Aripiprazole はプロラクチンを抑制するドーパミン D2 受容体のパーシャルアゴニストである。ダイオキシン妊娠期曝露が育児期の母獣のドーパミンレベルを上昇させるか否かは、現時点では不明であるが、ダイオキシンによりプロラクチンが抑制される事実から、プロラクチンの減少に対して回復効果を発揮することを期待した。TCDD 投与群ではコントロール群に比べて育児期母獣の下垂体プロラクチン mRNA 発現レベルが著しく低下し、先行研究の結果を支持した。Aripiprazole 介入によりこの抑制が有意に回復された。同時に、授乳期の育児行動にはプロラクチンが重要であることから、代表的な育児行動である児なめ行動 licking についても分析した。その結果、プロラクチンの発現低下と合致して、TCDD 妊娠期曝露を受けた母ラットでは licking の実施時間が有意に減少し、aripiprazole の介入によってこの抑制が有意に回復することを見出した。すなわち、aripiprazole の介入は、TCDD 妊娠期曝露による育児期の母ラットの低プロラクチンだけでなく低育児行動の回復にも有効であった。また、母親のプロラクチン発現と育児行動を回復させることで、TCDD 曝露された母ラットから生まれた児の体長と体重が有意に回復した。本章の実験結果は、aripiprazole の介入により、母親のプロラクチン mRNA 発現量を回復させ、母親の行動を改善することで、次世代の発育遅延を改善できることを示し、TCDD による世代を超えた成長抑制と発達毒性における母体プロラクチン低下の重要性を改めて検証した。また、これに加えて、TCDD 母体曝露により、母体のドーパミンレベルが上昇している可能性も示唆された。

これらの検討を通じて、環境レベルのダイオキシンへの母体曝露により引き起こされることが懸念される次世代の発育障害と性未成熟のメカニズムを明らかにし、予防に繋がることが期待される。これらのことから、申請者は博士（創薬科学）の学位に値すると認める。