

博士論文要旨

甲状腺ホルモンによるダイオキシン類動態制御に関する研究

富田 俊維

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) をはじめとするダイオキシン類は難分解性かつ高蓄積性の残留性有機汚染物質である。中でも TCDD は催奇形性や肝毒性、内分泌攪乱作用などの強力な毒性を示し、その化学的性質に起因する慢性毒性や次世代影響が懸念されている。TCDD は主に胆汁排泄を介して糞便中に排泄されると考えられているが、わずかに尿中にも排泄されることが報告されていることから、哺乳動物にも TCDD の代謝・排泄機構が存在する可能性が示唆されている。しかし、その詳細は現在も不明なままであるため、ダイオキシン類に対する解毒薬は未だに開発されていない。このような背景のもと TCDD の代謝・尿中排泄を促進する化合物の探索を行ったところ、甲状腺ホルモン (Thyroid hormones : THs) が TCDD の尿中排泄を促進することを見出した。本研究では THs による TCDD 尿中排泄促進作用に着目し、哺乳動物におけるダイオキシン類尿中排泄機構の全容解明を目指した。

第1章 : Triiodothyronine (T3) による TCDD 肝臓蓄積抑制機構の解析

T3 投与時の肝臓および尿中に排泄されたトリチウム標識 TCDD ($[^3\text{H}]\text{TCDD}$) の化学型を Radio-HPLC で解析したところ、そのほとんどが難水溶性の未変化体のままであった。TCDD 代謝物が増えずに TCDD 肝臓蓄積量が減少したことに着目し、肝臓において TCDD リザーバー分子として機能する *Cyp1a2* の mRNA 発現量を評価した。T3 投与群において TCDD 曝露によって誘導された *Cyp1a2* の発現量が減少し、THs receptor (TR) β Knockout マウスでは T3 の作用がキャンセルされることを見出した。

また、CYP1A2 発現制御を担う Aryl hydrocarbon receptor (AhR) 転写活性が T3 処理によって抑制されたことから、CYP1A2 発現抑制は TR β を介した AhR 転写活性化の抑制に起因することが明らかとなった。

第2章：T3によるダイオキシン類尿中排泄促進機構の解析

第1章において TCDD は未変化体のまま尿中へと排泄されていたため、TR によって発現制御され、疎水性化学物質のキャリア分子として機能する Major urinary proteins (MUPs) に着目し、T3 および MUPs が [3 H]TCDD の尿中排泄に及ぼす影響を検討した。尿中 MUPs- 3 H]TCDD 複合体量について MUPs アフィニティーカラムを用いて評価したところ、尿中 MUPs- 3 H]TCDD 複合体量は T3 投与によって著しく増加していた。さらに、全身で MUP22 を高発現する *Mup-Tg* マウスと野生型マウスでは、*Mup-Tg* マウスにおける [3 H]TCDD 尿中排泄量が有意に高くなったことから、MUP22 は [3 H]TCDD の尿中排泄促進において重要な役割を果たしていることが示された。

第3章：T3の尿中排泄促進作用がTCDD誘導性肝障害に及ぼす影響の評価

TCDD 曝露は肝障害を誘導することが知られている。そこで、マウスに T3 を投与し、TCDD 肝臓蓄積量を減少させた際の TCDD 誘導性肝障害を評価した。T3 投与マウスでは TCDD 曝露マウスで認められた病理学的異常所見が認められなかったことから、T3 による TCDD 尿中排泄促進作用は TCDD 誘導性肝障害を軽減するうえで十分な効果を示す可能性が示唆された。

本研究で新たに見出した THs のダイオキシン類尿中排泄促進作用およびマウスにおけるダイオキシン類尿中排泄機構に関する知見は、未だ確立されていないダイオキシン類の代謝・尿中排泄促進法の開発に貢献することが期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	富田 俊維 (東京都)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 5 2 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	甲状腺ホルモンによるダイオキシン類動態制御に関する研究
論文審査委員	(主査) 檜井 栄一
	(副査) 遠藤 智史
	(副査) 栗田 尚佳

本研究では残留性有機汚染物質であるダイオキシン類の哺乳動物における代謝排泄機構の解明を目指し、申請者らのグループが先行研究で見出している甲状腺ホルモン (TH) の肝臓蓄積抑制と尿中排泄促進作用に着目した作用機構の解明を行っている。2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) をモデル化合物として検討したところ、TH は肝臓中におけるダイオキシン類のリザーバー分子である Cyp1a2 の発現量を低下させることで、TCDD の肝臓蓄積を抑制した。この作用は TH 受容体 (TR) β を介したものであり、Cyp1a2 の発現制御を行っている芳香族炭化水素受容体の転写活性化の抑制に起因することも示された。また TH によって尿中に排泄された TCDD はほとんどが未変化体であったが、これは疎水性化学物質のキャリア分子として機能する Major urinary proteins の発現が TR の転写活性化により上昇する結果、生体内の TCDD に結合し、そのまま尿中への排泄を促すことが明らかとなった。さらに TH の尿中排泄促進作用が TCDD 誘導性の急性肝障害を軽減する可能性も示された。以上本研究は、TH の作用機構を解明することで、半世紀もの間不明であったダイオキシン類の尿中排泄機構を明らかにすると共に、ダイオキシン類曝露時の解毒方法についての方向性を示す一里塚となる研究であり、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。