

## 環境汚染化学物質の胎児期曝露によるエピジェネティックな変化

東大院医・大迫 誠一郎

ダイオキシン類を胎生期に曝露された個体では、成熟後の変異原物質投与による腫瘍の発生率が、胎生期に曝露されていない対照群に比べて有意に高くなることが報告されている。またこのような処置動物では、変異原の代謝活性化を司る肝臓内の CYP1A1 遺伝子発現誘導が、変異原投与後の経時変化をとった場合対照群より長引くことも報告されている。発癌感受性の亢進にはこの現象が関与すると考えられるが、CYP1A1 転写誘導の延長がなぜ起こるのかその分子機構は不明である。本研究では C57BL/6J マウスをモデル動物として、肝臓ゲノムのエピジェネティックな変化の関与を検討した。妊娠 13 日目にダイオキシン (TCDD、 $3\mu\text{g/kg}$ ) またはベークルを投与し、生まれた雌を 117-120 日齢まで飼育した。この成熟個体に対して、再び TCDD (100 ng/kg) を投与し、肝臓内遺伝子変動を経時的に観察したところ、胎生期に TCDD 曝露された個体では CYP1A1 mRNA レベルの減少が遅いことが確認できた。この動物から肝臓ゲノム DNA を抽出し、CYP1A1 プロモーター領域のメチル化パターンをバイサルファイト法で解析した。マウス CYP1A1 プロモーター領域 (-1500bp) には -1300~-400 において著しい CpG アイランドがあり、この中に 8 個のダイオキシン応答性配列 (XRE: CACGCNW) が存在する。-1154~-458 領域を解析したところ、マウス肝臓ゲノム DNA では TCDD の曝露非曝露に関わらず、XRE 自身のメチル化は観察されなかった。しかし、胎生期に TCDD 曝露を受けたマウスの群ではメチル化の頻度が低くなる傾向が観察された。特に -500 に位置する CpG のメチル化は対照群で 33.3% と高い頻度であったものが、胎生期 TCDD 曝露により 7.5% と低メチル化を起こしていた。また、ダイオキシンの標的分子である AhR のノックアウトマウスを用いて胎児期曝露実験を行ったところ、この -500 の CpG ホットスポット低メチル化は TCDD 曝露の野生型とヘテロ個体にのみ生じることがわかった。これらの観察結果から、胎児期ダイオキシン曝露は AhR 依存的に CYP1A1 遺伝子プロモーターの低メチル化を惹起し、この低メチル化 (エピゲノム変化) が成熟後まで受け継がれることにより、CYP1A1 遺伝子誘導機構に個体差を生じさせることが示唆された。