

(第6号様式)

学位論文審査の結果の要旨

氏名	HOA THANH NGUYEN
審査委員	主査 岩田 久人 副査 国末 達也 副査 野見山 桂

論文名

Effects of exposure to environmental chemicals on the liver transcriptome and proteome of rodents

審査結果の要旨

生物は細胞で多くの情報のやりとりをして生命を維持する。この情報ネットワークは進化の過程で種特異的な発展を遂げ、その設計図はゲノムに刻み込まれている。化学物質に曝された生物はゲノムを介してRNA・タンパク質の発現として反応する。このことは、化学物質による情報ネットワーク攪乱の実態が把握できれば、情報ネットワークが制御する生命維持システムへの影響について評価できることを意味する。したがって、RNA・タンパク質の発現レベルの変化を測定することは、生物の健康診断や化学物質の毒性評価のために必要である。近年の科学技術の発展により、細胞や臓器・個体における遺伝子の転写産物（RNA）やタンパク質の総体、すなわちトランスクリプトーム・プロテオームを測定することが可能になってきた。その測定データは、化学物質曝露などの環境ストレスを受けた結果として生じる生物学的応答・毒性影響を包括的に理解するために重要である。

そこで本研究では、マウス・ラットに環境汚染物質を投与し、表現型と遺伝子発現プロファイル（トランスクリプトーム・プロテオーム）の変動を解析することで、影響とその作用機序の解明を目的とした。得られた成果は以下のようにまとめられる。

1- 1) ダイオキシン類と反応するアリルヒドロカーボン受容体（AHR）のシグナル伝達経路と自己免疫疾患発症の系統差について理解するため、ダイオキシン感受性および自己免疫疾患の重篤度が異なる近交系マウス2系統（C3H/lpr・MRL/lpr）に2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD)を投与し、肝臓のプロテオームを解析した。
1- 2) ダイオキシンに対して高感受性である C3H/lpr マウスは、低感受性である MRL/lpr マウスよりも多種類のタンパク質が発現変動していた。これらタンパク質のなかから、同定できたタンパク質を用いてパスイエイ解析をしたところ、C3H/lpr マウスでは、トリプトファン代謝に関する酵素群の誘導と、トリプトファン代謝物であ

る内因性 AHR リガンドの生成経路の活性化が示唆された。また C3H/*lpr* マウスでは、ペルオキシソームで活性酸素種の除去に関与する酵素群の誘導も確認された。

1- 3) したがって、MRL/*lpr* マウスと比べて C3H/*lpr* マウスでは、TBDD 暴露により内因性 AHR リガンドの生成が促進されて AHR シグナル伝達経路がより活性化されるため、TBDD に対する反応が高感度化されていると推定された。また、C3H/*lpr* マウスは酸化ストレス除去能に優れていることから、自己免疫疾患の症状が軽微であると考えられた。

2- 1) 胎児の母体内での環境の悪化は出生後の健康にまで影響を及ぼすことが知られている。環境汚染物質の次世代影響とその作用機序を明らかにするため、妊娠中の母ラットにビスフェノール A (BPA) を投与し、仔ラットの出生後の表現型と肝臓トランスクリプトーム・プロテオームの変動を解析した。

2- 2) 体重・臓器重量などの表現型を解析した結果、BPA の胎児期曝露が仔ラットの体重を増加させることが明らかになった。さらにその影響は、雌では出生後 60-61 日目まで観察されたが、雄では一過的であった。肝臓重量については、BPA 曝露を受けた雌では出生後 1-2 日目で増加したが、出生後 21-22 日目にはこの傾向は消失した。一方、BPA 曝露を受けた雄では、出生後 1-2 日目で肝臓重量の有意な変動は認められなかったが、出生後 21-22 日目には減少した。

2- 3) BPA 曝露を受けた仔ラットで発現変動した RNA・タンパク質を対象に、パスウェイエンリッチメント解析をしたところ、細胞周期・脂質恒常性維持・ステロイドホルモン生合成に関与する遺伝子群への影響が明らかになった。また転写因子エンリッチメント解析をしたところ、肝臓 X 受容体 (LXR) やペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) などがこれら遺伝子群の発現を制御していることもわかった。一方、BPA 曝露によって仔ラットのこれら遺伝子群が受ける発現変動は、性および成長段階特異的で、体重・臓器重量の変動と関係することが示唆された。

2- 4) 以上の結果より、BPA の胎児期曝露の影響は出生後に性および成長段階特異的に現れること、肝臓では LXR や PPAR を介して細胞周期・脂質恒常性維持・ステロイドホルモン生合成に関与する遺伝子群の発現を変動させ、エネルギー代謝に影響することがわかった。

以上、本学位論文は、環境汚染物質を暴露したげっ歯類の肝臓トランスクリプトーム・プロテオームを解析し、影響とその作用機序の解明に有効であることを示した点が評価される。また、胎児期での化学物質の曝露が出生後の健康にまで影響を及ぼすことを示した成果は特に新規性が高い。

本学位論文の公聴会は平成 30 年 2 月 8 日に愛媛大学総合研究棟 I 6 階会議室で開催され、口頭で学位論文の内容発表と質疑応答がおこなわれた。提出された学位論文と公聴会での発表内容を審査した結果、本学位論文は愛媛大学大学院理工学研究科の学位審査基準を満たしており、3 名の論文審査委員は全員一致して本学位論文が博士 (理学) の学位を授与するに値するものと判定した。