

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	原 田 由 紀 子
論文審査担当者	主 査 石 塚 修 副 査 駒 津 光 久・菅 野 祐 幸
論文題目	PPAR α -dependent cholesterol/testosterone disruption in Leydig cells mediates 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-induced testicular toxicity in mice (ライディッヒ細胞における PPAR α 依存的なコレステロール・テストステロンの枯渇が 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸暴露によるマウス精巣毒性を引き起こす)
(論文の内容の要旨)	<p>[背景と目的]</p> <p>2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-D) は水田や芝の除草に広く用いられている除草剤であるが、内分泌攪乱物質の可能性が指摘されている。過去の疫学調査では、除草剤散布者に男性不妊や精子異常の頻度が高いことが報告されているが、これらの直接的因果関係と分子機構に言及した研究は皆無である。2,4-D は肝細胞においてペルオキシソームを増殖させること、それを主に仲介する α 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPARα) が精巣ではライディッヒ細胞に多く発現することから、我々は 2,4-D による精巣毒性が PPARα を介して生じるのではないかとの仮説を立てた。本研究は、作業仮説の検証とその分子機構の解明を目的とした。</p> <p>[方法]</p> <p>野生型・PPARα ノックアウトマウス (16-20 週齢、Sv/129 系統) に 2,4-D (130 mg/kg/day) あるいは vehicle を 2 週間経口投与し (各群 8 匹)、精巣の変化を病理組織学的に解析した。また 2,4-D 投与マウスからライディッヒ細胞を単離し、コレステロール含有量や定量 PCR 法によるコレステロール・テストステロン代謝関連遺伝子の発現を計測した。最後にオス野生型・PPARα ノックアウトマウスに 2,4-D を投与しつつメス野生型マウスと交配させ、妊娠率や総出生児数を調べた。</p> <p>[結果]</p> <p>2 週間の 2,4-D 投与により、野生型マウスだけに精巣内テストステロンの著明な減少、精子細胞やセルトリ細胞の変性が見られた。同時にライディッヒ細胞ではテストステロンの前駆物質であるコレステロール滴の消失が認められ、これはコレステロール合成酵素である HMG-CoA synthase 1 と HMG-CoA reductase の発現低下に起因していた。一方、コレステロールからテストステロンに変換する酵素群の発現量には顕著な変化が見られなかったため、ライディッヒ細胞における PPARα 依存的なコレステロール合成障害・枯渇がテストステロン減少や精細胞傷害に関連していると考えられた。妊娠率や出生児数は 2,4-D 投与下の野生型マウスで低下した。上述の一連の変化は、2,4-D を投与した PPARα ノックアウトマウスでは観察されなかった。</p> <p>[結論]</p> <p>PPARα が 2,4-D による精巣毒性に関与しており、その分子機構としてライディッヒ細胞でのコレステロール・テストステロン恒常性の破綻が考えられた。本研究は、代表的除草剤である 2,4-D による精巣毒性や男性不妊の発生機構を解釈する上で、新たな知見を提示している。</p>

