

## 魚類のウロコの骨芽細胞及び破骨細胞に対する多環芳香族炭化水素類の作用

松本典子<sup>1</sup>, 鈴木信雄<sup>1</sup>, 笹山雄一<sup>1</sup>, 早川和一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>〒927-0553 鳳珠郡能登町小木, 金沢大学 環日本海域環境研究センター 臨海実験施設; <sup>2</sup>〒920-1192 金沢市角間町, 金沢大学 医薬保健研究域薬学系 環境衛生化学

Noriko MATSUMOTO<sup>1</sup>, Nobuo SUZUKI<sup>1</sup>, Yuichi SASAYAMA<sup>1</sup>, Kazuichi HAYAKAWA<sup>2</sup>: Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on osteoblasts and osteoclasts in fish

多環芳香族炭化水素 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon : PAH) 類は、石炭や石油など化石燃料の燃焼に伴って生成される非意図的生成化学物質である。また、大気中のPAH 類は、降雨により河川や湖にも混入し、魚類に対する影響も危惧されている。それはPAH 類は内分泌かく乱作用をもち、その代謝産物であるOHPAH 類は女性ホルモン様作用があるからである。女性ホルモンは骨形成に重要な役割を持っており、ヒトの場合、骨芽細胞の働きを促進し、破骨細胞の働きを抑制する。一方、魚類のウロコにもヒトの骨と同様に、骨芽細胞と破骨細胞が存在しており、女性ホルモン受容体も発現している。実際に女性ホルモンをキンギョのウロコに曝露させると、ヒトの骨と同様に、骨芽細胞の活性は上昇するが、破骨細胞ではヒトの骨とは異なり活性の抑制は認められないことから、ヒトと魚類では女性ホルモンのCa 代謝への作用は異なると考えられている。また、魚類は脊椎骨ではなくウロコでCa 代謝を行うことがわかっている。したがって、ウロコは魚のCa 代謝のモデルとして用いることができる。そこで本研究では、ヒトの女性ホルモン受容体と結合能をもつOHPAH 類に注目して、魚類のウロコの骨芽細胞及び破骨細胞に対する作用を調べた。

本研究では、以下の実験を行った。まず、キンギョを用いて女性ホルモンに対して、すでに形成されているウロコと形成途中のウロコ(再生ウロコ)の応答性を比較したところ、再生ウロコのほうが女性ホルモンに対する応答性が良かったので、本研究ではこれ以降の実験に再生ウロコを用いることにした。次に、OHPAH 類である4- hydroxybenz[a]anthracene (4-OHBaA) の骨芽細胞及び破骨細胞への作用を調べた。再生ウロコに4-OHBaA を曝露させ、3, 6, 12, 24 時間培養して骨芽細胞及び破骨細胞の活性を測定した。その結果、両活性とも6 時間後に最も上昇し、魚における女性ホルモンと同じ作用をもたらした。次に、それぞれの細胞特有のマーカー遺伝子の発現におよぼす4-OHBaA の作用を調べた。6 時間の培養で、骨芽細胞のマーカーではI 型コラーゲンmRNA、破骨細胞のマーカーでは酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ mRNA の発現が有意に上昇した。さらに、ゼブラフィッシュのウロコでGeneChip を用いた遺伝子の発現の網羅的解析を行った。ウロコを4-OHBaA で処理することにより細胞周期に関連する遺伝子の発現が変化することが分かった。また、4-OHBaA の親化合物であるbenz[a]anthracene (BaA) で処理すると別の遺伝子の発現レベルが変化した。すなわち、4-OHBaA は、BaA とは異なった経路で魚のウロコに発現する遺伝子に作用している可能性が示された。

本実験により、PAH 類が内分泌かく乱作用を起こす経路として、女性ホルモン受容体を経由する場合と、PAH 類及びその代謝物が直接、骨芽細胞及び破骨細胞の遺伝子の発現レベルに作用する経路の2 つがある可能性が示された。

(本研究は、金沢大学自然システム学類生物学科 松本典子氏の卒業論文の一環として行われた)