

188 感受性時刻差を示す金属毒性に対する時計遺伝子の役割	吉岡 弘毅
-------------------------------	-------

【目的】生物には24時間を1つの周期とした概日リズムが存在し、血圧や体温など生理的条件下においても様々な因子が変動していることが知られている。これまでに私は、毒性学と時間生物学をあわせた「時間毒性学」の研究を展開し、致死を指標とした金属曝露の感受性時刻差を明らかにしてきた。本研究では、代表的な必須微量元素である亜鉛に対する感受性時刻差を示す機序を明らかにすることを目的に検討を行った。

【方法】7週齢のICR系雄性マウスを実験に用いた。10時(ZT2)または22時(ZT14)の2つの時刻に対して、塩化亜鉛(32.3 mg/kg)をそれぞれ腹腔内投与し、3、6、12および24時間後に血液と肝臓を採取して、肝障害マーカー(ALT、AST)および肝臓中の亜鉛量とメタロチオネイン量を測定した。さらに、マウス肝癌由来細胞株Hepa1-6細胞を用いて、硫酸亜鉛(100~500 μM)で24時間処理した際の細胞生存率をAlamarBlueによって評価し、200 μM 亜鉛で処理した際の時計遺伝子の発現レベルを測定するとともに、*Per2*および*Npas2*を過剰発現させた条件下で亜鉛の毒性が変化するかどうか評価した。

【結果】致死毒性試験の結果からZT2(低感受性)とZT14(高感受性)の2時刻を用いたが、ALTおよびASTはZT14の方が高値を示し、致死毒性試験の結果を反映したものになった。その一方で、肝臓中の亜鉛蓄積量、メタロチオネイン量に差は認められなかった。Hepa1-6細胞を用いた実験では、アポトーシスが認められる濃度(200 μM)において、時計遺伝子の*Per2*と*Npas2*が有意に減少した。この二種類の時計遺伝子を過剰発現させると、亜鉛による毒性が軽減された。*Per2*は夜中に発現量が高く、*Npas2*は日中に高い特徴を有する。これらのバランスによって、亜鉛に対する感受性時刻差が認められる可能性が示唆された。

想定される亜鉛による肝障害の感受性時刻差の機序

