

## 28KB-am02

ダイオキシン曝露による雌雄特異的性行動異常:胎仔期の黄体形成ホルモン障害を起点とする機構と性差

○武田 知起<sup>1</sup>, 武藤 純平<sup>1,2</sup>, 竹藤 順子<sup>1</sup>, 西村 嘉雄<sup>1</sup>, 古賀 貴之<sup>1</sup>, 松本 悠揮<sup>1</sup>, 石井 祐次<sup>1</sup>, 石田 卓巳<sup>1</sup>, 山田 英之<sup>1</sup>(<sup>1</sup>九大院薬, <sup>2</sup>現九州保福大薬)

【目的】妊娠期のダイオキシン低用量曝露は、仔において生殖毒性を引き起こすことが知られているが、その機構は未解明な点が多い。当研究室では、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 母体曝露が雄胎仔の黄体形成ホルモン (LH) を減少させ、性ホルモン合成系を障害することを見出ししている。本研究では、ラット胎仔性腺および脳下垂体の性ホルモン合成系への影響の性差を検討した。また、性ホルモン合成系の抑制が障害発現に直結するか否かを、胎仔 LH 補充による性行動障害の改善を指標に検討した。【方法】妊娠 15 日目 (GD15) の Wistar 系ラットに TCDD (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を経口投与し、GD17 胎仔に LH 作用を持つ equine chorionic gonadotropin (eCG) を投与し、GD20 胎仔より臓器を摘出し実験に供した。組織培養は、GD20 胎仔より臓器を摘出し、TCDD 添加培地にて 24hr 培養した。mRNA 発現量は半定量的 RT-PCR 法にて解析した。性行動観察は、GD17 まで同様の処理を行い、自然に出産させ成長後の性行動を観察した。【結果および考察】TCDD 母体曝露により雌雄胎仔脳下垂体の LH $\beta$  および FSH $\beta$  mRNA が低下した。また性腺で低下した性ホルモン合成関連タンパク質の発現は、胎仔への eCG 直接注入により回復したが、これらの変動は雄の方が顕著であった。組織培養では性ホルモン合成系低下は見られず、TCDD による性ホルモン合成障害は、性腺への直接作用ではないことが示唆された。更に TCDD により雌雄とも性行動障害が生じ、胎仔への eCG 補充により改善した。これに関しても雄の方が顕著であったことから、雄の方が性ホルモン合成系を強く障害され、重度の性行動障害を生じるものと考えられた。TCDD による胎仔 LH/FSH の低下が性ホルモン合成を攪乱し、性行動障害に繋がることが実証された。