

精巣特異的遺伝子発現解析に基づく精巣毒性評価

○高橋 光¹, 田井中 均^{1,2}, 田中 宏光^{2,3}, 西宗 義武², 武田 健¹, 押尾 茂^{1,4} (1東京理大薬, 2阪大微研, 3長崎国際大薬, 4奥羽大薬)

【目的】精巣毒性の評価法は、従来、精子性状と精巣組織像が指標とされてきた。しかし、これらの方法では精巣毒性発現メカニズムの詳細を把握することは困難である。そこで本研究では、精巣毒性を遺伝子発現変動から包括的に評価する試みとして、精巣特異的マイクロアレイ (TMA) を実施し、その結果について MeSH によるアノテーション解析 (TMA-A) を行い、さらにそれに基づき、精巣毒性に感受性のある遺伝子を選定し real-time PCR 法で解析して比較・検討を行った。

【方法】既知の精巣障害物質である adriamycin (ADM), bisphenol A (BPA), diethylhexylphthalate (DEHP) を用いた。ADM 群は、6 週齢 ICR 系雄性マウスに連続投与後 18 週齢時に、BPA、DEHP 群は ICR 系妊娠マウスに投与し、雄性産仔を 6 週齢時にそれぞれ実験に供した。通常の前駆毒性検査として一日精子産生量 (DSP)、精巣上体尾部精子運動率 (motility)、正常形態率 (morphology)、精巣組織像の検討およびセルトリ細胞 (S) 数の測定を行った。また、摘出精巣を用いて、TMA-A を行った。通常検査および TMA-A の結果に基づき、発現変動が推定される遺伝子 (10 種類) を選び、real-time PCR 法による発現変動解析を行った。

【結果・考察】ADM、BPA 群では DSP、motility、morphology、S 数が、DEHP 群では motility、morphology が、それぞれ低下した。TMA-A の結果では、ADM 群では S・精子形成関連遺伝子、BPA 群では S・アンドロゲン関連遺伝子、DEHP 群では S・ライディッヒ細胞関連遺伝子が、それぞれ発現変動した。さらに、real-time PCR 法では、すべての投与群において S 関連遺伝子が有意に発現変動し、TMA-A の再現性が確認された。以上の結果より、TMA-A は、投与物質による精巣毒性メカニズムの特徴を評価できる可能性が考えられた。