

# 30W-pm08

ダイオキシンによる周産期児の性ステロイド合成障害の機構：感受性が異なる2系統マウスを用いた比較検討

○武田 知起<sup>1</sup>, 田浦 順樹<sup>1</sup>, 服部 友紀子<sup>1</sup>, 石井 祐次<sup>1</sup>, 山田 英之<sup>1</sup>(<sup>1</sup>九大院薬)

【目的】妊娠期のダイオキシン低用量曝露により出生児に性未成熟等の後世代毒性が発現する。我々は本障害の一部が周産期特異的な児の黄体形成ホルモン (LH) の低下を端緒として生起することを突き止めている。しかし、これらの成果は全てラットでの成果に限定されていることから、本研究ではマウスにおいても同様な障害が生起するか否かを調査した。さらに、ダイオキシン感受性が異なる2系統のマウス [C57BL/6j: 高感受性, DBA/2J: 低感受性] を用いて、上記の障害性の違いを比較した。【方法】妊娠 (GD) 12 日目の C57BL/6J および DBA/2J マウスに、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 0.2-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を単回経口投与した。GD18、生後 (PND) 2 および 4 日目の雌雄児より臓器を採取した。mRNA 発現量は、リアルタイム RT-PCR 法、タンパク質発現量は、イムノブロット法により解析した。【結果・考察】妊娠 C57BL/6J マウスへの TCDD 曝露により、雌雄胎児脳下垂体の LH が用量依存的に低下し、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上では有意差が認められた。更に、この低下は PND2 および 4 まで持続することが判明した。精巢の性ステロイド合成系タンパク質の発現は、胎児では低下しなかったものの、生後においては LH 低下と一致して確認され、この現象はマウス精巣における LH 応答性が生後に獲得される事実と符合した。このように、TCDD 母体曝露による児の性ステロイド合成障害はラットのみならずマウスでも同様に起こり、これを起点として性成熟が障害される機構が推定された。一方、DBA/2J マウスにおいては、5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量でも LH 等の低下は観察されなかった。このことから、TCDD による LH 低下を起点とする障害性にダイオキシン受容体 (AhR) が関与する可能性が見出された。