

## ゼブラフィッシュにおける 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin の発生毒性: 局所循環障害と下顎の低形成

<sup>1</sup>寺岡宏樹、<sup>1</sup>董 武、<sup>1</sup>小川秀治、<sup>1</sup>築山周作、<sup>1</sup>奥原裕次、<sup>2</sup>新山雅美、<sup>3</sup>上野直人、<sup>4</sup>Richard E. Peterson、<sup>1</sup>平賀武夫  
<sup>1</sup>酪農学園大・獣医・毒性、<sup>2</sup>第二内科、<sup>3</sup>基礎生物学研究所、<sup>4</sup>ウイスコンシン大

ダイオキシンは魚類初期胚に対して浮腫や循環障害などの強い毒性を示すことがよく知られている。最も初期に見られるその他症状として下顎の低形成などの顔面頭蓋奇形が報告されているが、その原因として循環障害が挙げられている。今回、環境毒性モデルであるゼブラフィッシュ（ゼブラ）初期胚において、ビデオ顕微鏡を用いてダイオキシンによる局所循環と下顎の低形成を初めて定量化した。

生体およびアルシアンブルー染色標本において、2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD)は全長にはあまり影響を与えずに下顎の伸長を濃度依存性に抑制した。この抑制は受精後 60 時間(hpf)では既に有意であった。ビデオ顕微鏡測定の結果、TCDD はいずれの部位でも 72hpf まで顕著な影響を血流に及ぼさなかった。72hpf では、TCDD は体幹部の血流を顕著に減少させたが、頭部のいくつかの血流には対してはごく弱い抑制作用を示しただけであった。下顎の唯一の栄養血管である下顎動脈(Hypobranchial A.)の血流は TCDD により逆に増強されたが、96hpf までには抑制に転じた。測定した全ての血流は 96hpf までには顕著に阻害されていた。In situ hybridization 法により、ゼブラで機能的であることが報告されている AhR 受容体である zAhR2 の mRNA 発現が下顎原基に発現していることが確認された。ZahR2 mRNA の発現は TCDD 処置により増強する傾向を示した。

以上の成績は、TCDD は循環障害を介さずに直接作用して、下顎の低形成を起こすことを示唆している。96hpf 以降の後期過程には、循環障害が TCDD 毒性をさらに増強していることが想像される。

### 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin Impairs Lower Jaw Development independent of Altered Regional Blood flow in Zebrafish Embryo (*Danio rerio*)

Hiroki Teraoka<sup>1</sup>, Wu Dong<sup>1</sup>, Shuji Ogawa<sup>1</sup>, Shusaku Tsukiyama<sup>1</sup>, Yuji Okuhara<sup>1</sup>, Masayoshi Niiyama<sup>2</sup>, Naoto Ueno<sup>3</sup>, Richard E. Peterson<sup>4</sup> and Takeo Hiraga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Toxicology and <sup>2</sup>Veterinary Internal Medicine II, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University.

<sup>3</sup>Division of Morphogenesis, National Institute for Basic Biology, Japan and <sup>4</sup>School of Pharmacy, University of Wisconsin, Madison, WI, U.S.A.

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) retarded lower jaw development in a concentration-dependent manner with only a minor inhibitory effect on total body length. This inhibitory effect was significant as early as 60 hours post fertilization (hpf). As revealed by time-lapse recording, TCDD did not show marked effects on RBC perfusion rate until 72 hpf when vessel-specific effects emerged, TCDD severely inhibited RBC perfusion rate in intersegmental arteries of the trunk but only slightly or little inhibited RBC perfusion rate in certain vessels of the head and the hypobranchial artery branching to the lower jaw primordia. RBC perfusion rate in all vessels examined in TCDD-exposed embryos was inhibited at 96 hpf. The zebrafish aryl hydrocarbon receptor 2 (zAhR2) mRNA was strongly expressed in the lower jaw primordia at 48 hpf. These results suggest that TCDD may act directly on the lower jaw primordia to impair lower jaw development, initially. Reductions in hypobranchial RBC perfusion rate occurred well after the initial retardation in lower jaw development had become apparent, and may contribute further to the effect.