

## TCDD 曝露に伴うホルツマンラット胎盤のグルコース動態の変化

石村 隆太、大迫 誠一郎、川上 隆茂、遠山 千春

国立環境研究所・環境健康研究領域; 科技団・戦略的基礎研究「内分泌かく乱領域」

【目的】成熟個体が 2,3,7,8-テトラクロロダイオキシン(TCDD)に曝露すると、糖代謝異常など栄養代謝機能に変調することが近年明らかになりつつある。一方、妊娠動物には母体に影響を及ぼさない低用量で胎仔死亡や流産等の発育異常をおこすことが多くの動物種で知られている。胎盤は、胎仔の発育過程において栄養物質の供給等、出生後の肝臓に代替する栄養代謝の機能を営んでいる。本研究では、妊娠ラットに TCDD を投与し、胎盤への影響を、特に栄養代謝の変化の観点から解析した。

【方法】ホルツマンラット系ラットの妊娠 15 日目(GD15)に、TCDD を 800ng/kg、1600ng/kg の投与量で単回経口投与した。対照群には溶媒(コーンオイル)を投与した。GD16 と GD20 に胎盤と胎仔を摘出し、妊娠後期の胎仔死亡数の確認と重量の測定を行った。一部の胎盤はホルマリン固定を施し・HE 染色による組織観察を行った。また、胎盤のグリコーゲン量の測定、並びに抽出した RNA を用いて各種遺伝子の発現量の半定量的 RT-PCR 法による解析を行った。

【結果・考察】妊娠後期における胎仔死亡が、対照群、800ng/kg および 1600ng/kg 投与群においてそれぞれ 0%、3.0%および 12.9%観察された。胎仔および胎盤の重量は、対照群と投与群では有意な差は認められなかった。しかし組織レベルでは、胎盤結合部を構成する細胞種であり妊娠末期に退行するグリコーゲン細胞において変化が見られた。即ち TCDD 投与群の GD20 の胎盤において、グリコーゲン細胞数及び間質液に満たされた空胞部の増大が観察された。胎盤のグリコーゲン濃度は、TCDD 投与群において増加傾向が見られた。これら TCDD 投与群における組織変化およびグリコーゲン量の増加は、胎盤が母体血液から取り込むグルコース量の増加に依存している可能性が考えられたため、同機能に重要な役割を担うグルコーストランスポーター3(GLUT3)の mRNA 発現を RT-PCR により調べた。その結果、GD20 において TCDD 投与群では対照群に比べ約 2 倍に上昇していることが明らかとなった。これら TCDD 曝露胎盤における GLUT3 発現量やグリコーゲン量の増加と、胎仔死亡との関連性を検討するのは今後の課題である。

### TCDD AFFECTS GLUCOSE KINETICS IN PLACENTA OF HOLTZMAN RAT.

Ryuta Ishimura, Seiichiroh Ohsako, Takashige Kawakami, and Chiharu Tohyama

Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies and CREST, JST

Transplacental exposure to TCDD causes disorder of fetal development including fetal death, although it remained unclear what kinds of biological alterations occurred in placenta. In the present study, pregnant Holtzman rats were given a single oral dose of TCDD (0, 800 or 1600 ng TCDD/kg body weight) on gestational day (GD) 15, and examined on GD16 and GD20. The number of fetal death increased in the TCDD-exposed animals. We observed several phenomena related to altered glucose kinetics in TCDD-exposed placenta: (1) the alteration of the histology of glycogen cells, that are a kind of placental trophoblast cells and contain substantial amounts of glycogen in the cytoplasm, (2) increased glycogen concentration, and (3) increased expression of glucose transporter 3 (GLUT3) that transports glucose from maternal circulation to the placenta. The relationship between fetal death and increased glycogen level or GLUT3 expression remained to be clarified. To our knowledge, this is the first study indicating the alteration of placental glucose kinetics by TCDD exposure.