

## Sprague-Dawley 及び Holtzman ラットの胎仔・胎盤への TCDD 影響の系統差

川上 隆茂<sup>1,2</sup>、石村 隆太<sup>2,3</sup>、遠山 千春<sup>2,3</sup>、武田 健<sup>1</sup>、大迫 誠一郎<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>東京理大院・薬；<sup>2</sup>国立環境研究所・環境健康研究領域；<sup>3</sup>科技団・戦略的基礎研究「内分泌かく乱領域」

[目的] TCDD 曝露による胎仔死亡は多種の動物において知られているが、種や系統による胎仔死亡の感受性の相違やそのメカニズムについては知見が少ない。先に我々は、Holtzman ラットでは低用量の TCDD 曝露により胎仔死亡が生じること、また胎盤ではグリコーゲン細胞の組織変化及びグルコーストランスポーター3 (GLUT3)の発現変化等の糖代謝の変化がおきることを見出した。一方、Sprague-Dawley (SD)ラットは、TCDD に対して比較的低感受性であることが報告されている。本研究では、SD ラットの胎仔及び胎盤に対する比較的高用量の TCDD の影響を観察すると共に、SD および Holtzman ラットにおける CYP 誘導能について検討し、胎仔死亡の系統差とその機構について考察した。

[方法] SD ラットに 0、2、5、10 $\mu$ g/kg の TCDD を妊娠 15 日目(GD15)に単回経口投与した。GD20 に解剖し、各群での胎仔の死亡数を計測した。HE 染色により胎盤の組織を観察した。また、Holtzman ラットに、TCDD を 0.8 および 1.6 $\mu$ g/kg の投与量で GD15 に単回経口投与した。両系統とも GD20 の胎盤から mRNA を抽出し、CYP1A1 や GLUT3 mRNA 量を RT-PCR 法により解析した。

[結果・考察] SD ラットでは高用量の 10 $\mu$ g/kg の TCDD 曝露によっても、胎仔死亡、ならびに胎盤のグリコーゲン細胞の形態変化は観察されなかった。更に、胎盤のグルコース輸送を担う GLUT3 mRNA 発現量の変化も認められなかった。以上、SD ラットでは、胎仔死亡や胎盤の糖代謝の変化は示されず、低感受性を示した。これら胎仔死亡および胎盤糖代謝の変化の Holtzman 系と SD 系との間の系統差について検討を行うため、両系統ラットの胎盤における CYP1A1 の発現量を比較検討した。両系統とも対照群に比べ TCDD 曝露により CYP1A1 の誘導が認められたが、予想に反し両系統の各 TCDD 群間では発現量には差は見られなかった。このことは胎仔死亡および胎盤糖代謝の変化と、胎盤の CYP1A1 の発現量には相関性がないことを示唆している。胎仔死亡や胎盤糖代謝の変化の系統差は、胎盤 CYP1A1 発現量以外の他の要因に依存していると考えられた。

### STRAIN DIFFERENCE IN TCDD EFFECTS ON FETAL SURVIVAL AND PLACENTAL GLUCOSE KINETICS IN SPRAGUE-DAWLEY AND HOLTAMAN RATS.

Takashige Kawakami<sup>1,2</sup>, Ryuta Ishimura<sup>2,3</sup>, Chiharu Tohyama<sup>2,3</sup>, Ken Takeda<sup>1</sup> and Seiichiroh Ohsak<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Fac. of Pharm. Sci., Science Univ. of Tokyo; <sup>2</sup>Nat'l Inst., for Environ. Studies; CREST, JST

Possible strain difference between in Sprague-Dawley (SD) and Holtzman rats in terms of fetal death and alteration of placental glucose kinetics caused by TCDD was investigated. Pregnant SD rats were exposed to 0, 2, 5, or 10  $\mu$ g TCDD/kg on gestational day 15 (GD15), and examined on GD20. TCDD exposure did not exhibited fetal death even in the highest TCDD group. Likewise, the histological changes of glycogen cells or increased GLUT3 mRNA level in TCDD-exposed placenta, the effects of which were observed in our previously study in Holtzman rats (0.8 or 1.6  $\mu$ g/kg), were not observed. This strain difference suggested a relationship between fetal death and alteration of glucose kinetics caused by TCDD. In order to evaluate the possible underlying mechanism, the expression of CYP1A1 mRNA in placenta was compared between SD and Holtzman rats. The expression was found similar between these strains, suggesting that fetal death and alteration of placental glucose kinetics by TCDD depend on other factors than CYP1A1 expression.