

周産期 TCDD 曝露による産仔の雄性生殖機能の変調は Ah 受容体遺伝子依存性である

大迫誠一郎^{1,3}, 福澤徳穂³, 石村隆太^{1,3}, 曾根秀子^{2,3}, 藤井義明^{3,4}, 遠山千春^{1,2,3}

¹国環研・環境健康研究領域, ²同・環境ホルモン/ダイオキシンプロジェクト,

³ 科技団 CREST, ⁴ 東北大学生命科学研究科

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)を実験動物に対して母体曝露すると、極低用量でも産仔の前立腺重量や肛門性器間距離(AGD)が減少するなど雄性生殖機能に異常が生じる。これらのエンドポイントはダイオキシン類の耐容摂取量を決定する際に極めて重要な項目として使用されている。今回はその毒性発現メカニズムを解明する目的で、アリアルハイドロカーボン受容体(AhR)の遺伝子ノックアウトマウス(AhRKO)を用いて、TCDDの子宮内及び授乳曝露で生じる影響を比較することにより、仔ラットに観察される雄性生殖器異常が AhR 遺伝子依存性であるかおうかについて検討した。

AhRKOマウスのヘテロ個体の雌雄を交配し、妊娠12.5日目にTCDD10 μ g/kg/bwを単回経口投与した。生まれた雄の仔を生後14日目において解剖し、雄性生殖器に関する指標を測定した。その後、産仔のゲノタイプを決定した。その結果、野生型(+/+)個体およびヘテロ個体(+/-)のAGDは対照群の雄産仔のAGDより19.6%、22.2%の減少を各々示し、統計学的に有意であった。しかし、ホモ(-/-)個体では有意な減少が見られなかった。したがって、周産期TCDD曝露による雄性生殖器異常について少なくともAGD減少は、AhR遺伝子に依存することが判明した。

Perinatal exposure to TCDD in the rat male offspring alters its reproductive system in a AhR dependent manner

Seiichiroh Ohsako^{1,3}, Noriho H Fukuzawa³, Ryuta Ishimura^{1,3}, Hideko Sone^{2,3}, Yoshiaki Fujii-Kuriyama^{3,4} and Chiharu Tohyama^{1,2,3}

¹Environmental Health Sciences Division and ²EDs and Dioxin Project,

National Institute for Environmental Studies; ³CREST, JST and ⁴Tohoku University

Maternal exposure to TCDD in the laboratory animals even at a low dose causes reproductive disorders, e.g., reductions of prostate weight and anogenital distance (AGD) in the male offspring. Here we administered TCDD to aryl hydrocarbon receptor knockout mice (AhRKO) to examine if the alterations in the male animals are dependent on AhR gene or not. AhR-heterozygous (+/-) male and female mice were mated and the pregnant mice on GD12 (n=10-15) were gavaged 10 μ g/kg/bw of TCDD, and the male offspring were sacrificed on postnatal day 14. The AGD of wild type (+/+) and +/- mice were statistically significantly decreased 19.6% and 22.2% of the corresponding vehicle control mice, respectively. However, in the homozygous (-/-) mice, there was no difference from control -/- mice. Therefore, we concluded that at least the reduction of AGD of male offspring due to perinatal TCDD exposure is dependent on the AhR gene.