

妊娠期 2,3,7,8-TCDD 投与ラットの多世代影響

米元純三¹、遠山千春¹、尾根田暁²、永田良一²

¹ 国立環境研究所、² 新日本科学

【緒言】妊娠 15 日のラットへの TCDD 一回経口投与により子孫の雄の精子数の減少、生殖器官の重量の減少、性行動のメス化、雌の外生殖器の異常などが報告されている。ヒトにおいても、セブソでダイオキシンの曝露を受けた父親の子供の性比の低下、ベトナム戦争で枯れ葉剤の空中散布に従事した父親の子に先天異常の増加など、生殖細胞を介した影響の可能性も示唆されている。親の生殖器官への影響が次世代にどのような影響を及ぼすのかを明らかにする必要がある。

【方法】Long Evans ラット(Crl:(LE)BR)の妊娠 15 日に 2,3,7,8-TCDD (0,100,300,1000ng/kg)を経口一回投与し、自然出産させた。離乳した F1 について各腹雌雄各 2 匹を離乳時に解剖し、また、残りの各腹雌雄各 2 匹を飼育して生殖器の発達(雌雄)、性周期検査(雌)、精子検査(雄)、臓器重量測定(雌雄)、病理組織学的検査(雌雄)、血液および血液生化学的検査(雌雄)、血清中ホルモン濃度測定(雌雄)、生殖能検査(雌雄)を行った。生殖能検査で得られた F1 妊娠動物を自然分娩させ、F2 を得た。さらに F1 動物と同様の検査を F2、F3 動物について繰り返した。F4 については、離乳まで観察を行った。

【結果及び考察】F1 では、1000ng/kg 群の雄で生殖器の発育分化(陰茎亀頭包皮腺開裂)の遅延傾向が見られた。器官重量では、1000ng/kg 群の雌の子宮および卵巣重量ならびに雄の前立腺重量が有意な低値を示した。生殖能検査では 1000ng/kg 群で受胎率の低値傾向がみられた。ホルモン濃度の測定では、1000ng/kg 群の雄でテストステロンの有意な低値がみられた。一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液生化学検査、雌の膈開口時期、性周期、離乳後の剖検所見および肛門生殖突起間距離、精子検査、交尾率、交尾成立までの所要日数、F1 母動物の妊娠日数、出産率および着床数については、いずれの群においても TCDD の影響はみられなかった。今回の実験における TCDD の F1 の生殖器官、生殖機能への影響は、同様な実験プロトコルによる Holtzman ラット、同じ Long Evans ラットを用いたこれまでの報告よりも軽微であった。この原因は不明である。この軽微な F1 の生殖への影響が F2 以降に影響を及ぼすことはなかった。

【謝辞】貴重なコメントをいただいた内山巖雄博士(京都大・工学部)、江馬真博士(国立医薬品食品衛生研究所・大阪支所)に深謝いたします。本研究は、環境省環境リスク評価室の協力を得て行われた。

Multigenerational Effects of 2,3,7,8-TCDD Given to Pregnant Long Evans Rats

Junzo Yonemoto¹, Chiharu Tohyama¹, Satoru Oneda², Ryoichi Nagata²

¹National Institute for Environmental Studies, ²Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd.

Multigenerational effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) given to pregnant Long Evans rat once via gavage on gestational day 15 were investigated until weaning of F4 generation. In F1 male offspring from dams treated with 1000 ng TCDD/kg, delayed preputial separation, significantly reduced prostate weight and significantly reduced serum level of testosterone were observed. In F1 female offspring of 1000 ng TCDD/kg group, significantly reduced weights of uterus and ovary, tendency of reduced conception rate were observed. Anogenital distance, spermatogenesis, reproductive indices were not affected by TCDD. TCDD related effects were not observed in F2, F3 and F4 generations.

Acknowledgments: We thank Drs. Iwao Uchiyama and Makoto Ema for their critical comments. This work was supported by Ministry of the Environment.