

## ダイオキシンによって誘導される新規核内因子 DIF-3 の単離

大林徹也<sup>1,2</sup>、及川恒輔<sup>1,2</sup>、黒田雅彦<sup>1,2</sup>、向井 清<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京医科大学 第一病理学講座、<sup>2</sup>科技団 CREST

ダイオキシン(2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-P-dioxin、TCDD)は、環境中に存在する環境ホルモンのうち最も毒性が高いものの一つである。ダイオキシンの細胞毒性は bHLH/PAS 転写受容体である Arylhydrocarbon receptor (AhR)によって仲介されることが証明されている。またダイオキシンはこれまでの動物実験の結果、および疫学的調査から、発がん性、生殖及び催奇毒性、免疫細胞への影響が指摘されているが、その分子機構には不明な点が多い。このようなことから我々は、ダイオキシンによって誘導される遺伝子の単離を試みた。方法としては、ES 細胞をダイオキシンに暴露し cDNA Representational Difference Analysis 法(RDA 法)によってダイオキシンによって誘導される遺伝子の単離を行った。その結果、ダイオキシンによって誘導される新規遺伝子 Dioxin inducible factor-3 (DIF-3)の単離に成功した。DIF-3 はその構造上 Zn フィンガーモチーフを有し、抗体を用いた細胞染色でも核内に存在し核内因子であることが確認された。また正常組織における mRNA の発現は精巣において非常に高い発現が確認された。さらにマウス精巣において免疫組織化学的に DIF-3 蛋白の局在を検討すると、細精管の細胞の中でも特にパキテン期の精母細胞に強い発現が見られ、DIF-3 が減数分裂期に重要な役割を果たしていることが示唆された。このような事実から DIF-3 はダイオキシンによる生殖細胞毒性に深く関与する可能性が示唆される。

### **A novel nuclear factor, DIF-3, induced by dioxin: Its implication in spermatogenesis**

Tetsuya Ohbayashi<sup>1,2</sup>, Kosuke Oikawa<sup>1,2</sup>, Masahiko Kuroda<sup>1,2</sup>, Kiyoshi Mukai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Tokyo Medical University; <sup>2</sup>Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Corporation

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD; dioxin), a member of a class of environmental pollutants represented by polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, is one of the most toxic artificial compounds ever developed. In this study, we identified a novel TCDD target gene, DIF-3 (dioxin inducible factor-3), by cDNA Representational Difference Analysis (RDA). DIF-3 protein is a nuclear factor and possesses a zinc-finger motif at its N-terminus. High DIF-3 mRNA expression in the testes was demonstrated by Northern blot analysis and abundant DIF-3 protein was detected during spermatogenesis. These results suggest that DIF-3 may be a target gene mediating the reproductive toxicity induced by TCDD.