

TCDD 曝露によるマウス胎仔遺伝子発現のマイクロアレイ解析

大迫誠一郎^{1,2}, 石村隆太^{1,2}, 遠山千春^{1,2}

¹ 国環研・環境健康研究領域, ² 科技団 CREST

比較的低用量の 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を実験動物に対して母体曝露すると、前立腺の発育遅延など雄産仔の生殖器官に発生異常が生じる。マウスではこれらの影響の深度に関しては、妊娠 13 日目(GD13)の曝露がそれ以降の曝露より激しく、このステージの胎仔がより感受性が高いことが示されている。そこで本研究では、GD13 および GD17 の妊娠 C57BL/6J マウスに対して TCDD 10mg/kg あるいは Vehicle を経口投与し、その 24 時間後に胎仔を採取し、各群雄胎仔 5 個体分のトータル RNA を用いて、マイクロアレイ解析(Atlas Mouse Glass 3.8I, CLONTECH)を行い、GD13 の TCDD 曝露で変動する遺伝子の探索を行った。その結果、アレイ上の 3756 の遺伝子中、822 遺伝子が 4 群いずれかで検出可能なスポットとして認められた。そのうち、146 遺伝子および 239 遺伝子が GD13 の TCDD 投与で発現亢進(ratio>1.5)あるいは抑制(ratio<0.67)される遺伝子であった。しかし、これらの内 GD17 の TCDD 投与群で発現亢進あるいは抑制される遺伝子は、わずか、14 と 38 遺伝子であった。半定量的 RT-PCR 解析では CYP1A1, 1A2, 1B1 とともに GD13 および GD17 投与で著しい発現誘導が確認されたが、アレイ上の CYP1A2 は TCDD 投与群でも検出限界以下であった。上記結果は、GD13 胎仔が TCDD に対して GD17 胎仔とは異なる反応性を示す遺伝子セットをもつことを示している。

MICROARRAY ANALYSIS FOR MOUSE FETUS GENES ALTERED BY 2,3,7,8-TETRACHLORODIBENZO-P-DIOXIN (TCDD)

Seiichiroh Ohsako^{1,2}, Ryuta Ishimura^{1,2}, and Chiharu Tohyama^{1,2}

¹Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies; ²CREST, JST

A relatively low dose of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) exposure during pregnancy has been reported to result in developmental defects in reproductive organs on male offspring, eg., delay of prostate development or. In the mouse, the magnitude of the effect is more severe on gestational day 13 (GD13)-exposure than on the later stage, suggesting that this stage fetus is more sensitive to TCDD. In the present study, we exposed pregnant C57BL/6J mice to TCDD (10 µg/kg, p.o.) or vehicle (oil) on GD13 or GD17 and then 24-hours after dosing fetuses were collected. Total RNAs from fetal whole body were extracted and 5 male fetuses from each group were then analyzed by Atlas Mouse Glass 3.8I microarray (CLONTECH). Among 3,756 genes in the array, 822 genes were counted as detectable spots either in 4 groups. Among them, 146 genes and 239 genes were detected as genes up (ratio > 1.5)- and down (ratio < 0.67)-regulated by GD13-TCDD treatment, respectively. Interestingly only 14 and 38 genes were also detected as altered genes by GD17-TCDD treatment. Semiquantitative RT-PCR analysis clearly showed that CYP1A1, 1A2, and 1B1 mRNA levels were increased in all fetuses exposed TCDD on both GD13- and GD17, however, CYP1A2 was classified as non-detectable level even in TCDD-exposed groups in the microarray. Above results suggested that GD13 mouse fetus has a different set of genes that specifically respond to TCDD from GD17-fetus.