

## マウス胎児脳における 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin の sfrp-2 発現と局在に及ぼす影響

座波ひろ子<sup>1,2</sup>、曾根秀子<sup>1,2</sup>、米元純三<sup>1,2</sup>、久野節二<sup>4</sup>、前田秀一郎<sup>2,3</sup>、遠山千春<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>国立環境研究所、<sup>2</sup>科学技術振興事業団 CREST、<sup>3</sup>山梨大学、<sup>4</sup>筑波大学

ダイオキシン(2,3,7,8-TCDD)の曝露がげっ歯類の神経系において様々な影響を及ぼすことが知られている。我々は脳における TCDD の影響による遺伝子発現の変化を調べるため、ディファレンシャルディスプレイ法を行った。妊娠 12.5 日目(GD12.5)の母マウス(C57BL/6N)に 5  $\mu$ g/kg の TCDD を経口投与し、GD18.5、生後 5 日目(PND5)、PND21 に仔の全脳のサンプリングを行った。ディファレンシャルディスプレイの結果、Wnt 系を調節していると考えられている sfrp-2 や Wnt 系のターゲットの一つである c-myc がダイオキシン曝露によりアップレギュレートされるということが明らかとなった。

次に我々は *in situ* hybridization を行い、胎仔の脳における sfrp-2 の局在と TCDD の影響を調べた。コントロール群の胎児脳では sfrp-2 の発現が第三脳室周辺で左右対称であるのに対し、TCDD 曝露群では左右非対称であることが明らかとなった。

これらの結果は、TCDD が Wnt シグナル伝達系を介してマウス脳における発達や機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。

### Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on the expression and localization of secreted frizzled-related protein 2 (sfrp2) in the mouse fetal brain

Hiroko Zaha<sup>1,2</sup>, Hideko Sone<sup>1,2</sup>, Junzo Yonemoto<sup>1,2</sup>, Setsuji Hisano<sup>4</sup>, Shuichiro Maeda<sup>2,3</sup> and Chiharu Tohyama<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Institute for Environmental Studies, <sup>2</sup>CREST, JST, <sup>3</sup>Yamanashi University, <sup>4</sup>University of Tsukuba, Japan

Since environmental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) is suspected to affect brain functions in man and laboratory animals, we investigated possible changes in TCDD-dependent gene expression in the brain of mice by using differential mRNA display technique. Pregnant C57BL/6N mice were administered an oral dose of 5  $\mu$ g TCDD/kg bw on gestational day 12.5 (GD12.5). Control mice received an equivalent volume of corn oil. Brains were collected on GD18.5, postnatal day 5 (PND5), and PND21. We found that two up-regulated genes in GD18.5 fetuses. A gene was secreted frizzled-related protein 2 (sfrp2) that encode a Wnt modulator and the other was c-myc, a Wnt target gene. Next we utilized *in situ* hybridization and analyzed the expression profile of sfrp2 gene in the total brain from GD18.5 fetuses. Unexpectedly, sfrp2 mRNA was found to be localized asymmetrically around the ventricular zone of the third ventricle in the brain from TCDD-exposed fetuses in contrast to the symmetrical localization in the vehicle-administered control brain. We suspect that possible abnormal alterations in the brain may be elicited by a perinatal exposure to TCDD perhaps via the Wnt signal transduction pathway.