

Bisphenol-A の母体経由曝露による精巣および脳の遺伝子発現への影響

田中政巳^{1,6}, 中谷祥子¹, 野口勝枝^{1,6}, 西川裕之^{2,6}, 片山昌勅⁴, 野澤資亜利^{3,6}, Henrik Leffers^{5,6}, 岩本晃明^{3,6}, 小林真一¹
¹聖マリアンナ医科大学・薬理学, ²外科学, ³泌尿器科学, ⁴明治薬科大学・生体機能分析学,
⁵コペンハーゲン大学病院・発達生殖部門, ⁶CREST・JST

ビスフェノール A(BPA)母体経由曝露による周産期および性成熟期の精巣と脳における遺伝子発現への影響を雄性ラットおよびマウスを用いて検討した。SD 系ラットに BPA 0.2, 2, 20 および 200 μ g/ml を妊娠日(妊娠 1 日)から出産日まで母体に飲水投与し, 出生約 2 時間後に児の血液と精巣を採取した。また C3H/He 系マウスに BPA 0.2 および 200 μ g/ml を妊娠日から離乳まで母体に、ひき続き児に飲水投与し, 2 日齢と 8 日齢の視床下部と 42 日齢の精巣を採取した。出生直後ラットの血清テストステロン濃度は BPA 200 μ g/ml 投与において対照に比べ約 30%($P<0.05$)低値を示し, 高用量 BPA の胎児期曝露は性分化や生殖器系の分化・発達に重要な周産期の内分泌環境を攪乱することが示唆された。マウス 42 日齢精巣重量は 200 μ g/ml 投与において対照に比し約 10%($P<0.01$)低値を示した。また 0.2 μ g/ml 投与で LH 受容体 mRNA の発現が, 200 μ g/ml 投与で LH 受容体と 3 β -HSD mRNA の発現が低下し, BPA の胎児期から性成熟期の曝露は性成熟期精巣の内分泌環境を攪乱することが示唆された。さらに 2 日齢と 8 日齢の視床下部において性分化に関連するとされる遺伝子の発現に変動がみられたことから今後精巣機能への影響との関連を検討する。

Effects of exposure to bisphenol-A *in utero* through puberty on gene expression in testis and brain in male rats and mice

Masami Tanaka^{1,6}, Sachiko Nakaya¹, Katsue Noguchi^{1,6}, Hiroyuki Nishikawa^{2,6}, Masatoki Katayama⁴, Shiari Nozawa^{3,6},
 Henrik Leffers^{5,6}, Teruaki Iwamoto^{3,6}, Shinichi Kobayashi¹,
 Department of Pharmacology¹, Surgery², Urology³, St Marianna University School of Medicine; Department of Functional
 Bioanalysis, Meiji College of Pharmacy⁴; University Dept. of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Denmark⁵, CREST·JST⁶

We investigated the effects of exposure to bisphenol-A (BPA) *in utero* through puberty on gene expression in testis and brain in male rats and mice. Sprague-Dawley rats were administered 0.2, 2, 20 and 200 μ g/ml BPA in drinking water *in utero* from the gestational day (GD) 1 (confirmation of vaginal plug) to birth (GD23). C3H/He mice were administered 0.2 and 200 μ g/ml BPA in drinking water *in utero* through puberty (postnatal day (PND) 42). In rats, the blood and testes were collected from pups in about 2 hours after birth. The serum testosterone concentration in the pups about 2 hours after birth was significantly decreased (30 % decrease from controls, $P<0.05$) in 200 μ g/ml BPA group. This suggests that a high dose of BPA disrupts the endocrine environment in the perinatal period. In mice, testicular weight on PND 42 was significantly decreased (10 % decrease from controls, $P<0.01$) in 200 μ g/ml BPA group. The LH receptor mRNA in the 0.2 μ g/ml BPA group, and the LH receptor and 3 β -HSD mRNA in the 200 μ g/ml BPA group were also decreased. This suggests that exposure to BPA *in utero* through puberty disrupts the testicular endocrine environment in the period of puberty. Further, changes in the expression of some genes related to the sex differentiation in the hypothalamus were observed in the 0.2 and 200 μ g/ml BPA group on PND 2 and 8.