

## TCDD 曝露による胎仔死亡および胎盤の機能低下の系統差

川上 隆茂<sup>1,2</sup>、石村 隆太<sup>2,3</sup>、遠山 千春<sup>2,3</sup>、武田 健<sup>1</sup>、大迫 誠一郎<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>東京理大院・薬；<sup>2</sup>国立環境研究所・環境健康研究領域；<sup>3</sup>科技団・戦略的基礎研究「内分泌かく乱領域」

**[目的]** TCDD 曝露による胎仔死亡は多種の動物において知られているが、系統間による感受性の相違のメカニズムは不明である。先に我々は、Holtzman (HLZ)ラットに TCDD を曝露すると胎仔死亡リスクの上昇がおきること、また胎盤においてグリコーゲン細胞の組織変化やグルコーストランスポーター3 (GLUT3)の発現上昇を含むグルコース動態の変化、ならびに迷路部の血管収縮が生じることを明らかにした。一方、HLZ ラットで観察された TCDD による胎仔死亡は、Sprague-Dawley (SD) ラットでは生じないことを見出した。本研究では、SD および HLZ ラットの TCDD 高曝露群と低曝露群を用いて胎盤機能の変化と胎盤における CYP1A1 誘導能との関係、ならびに胎仔死亡の系統差とそのメカニズムについて検討した。**[方法]** 高曝露群として HLZ ラットに 0、1.6  $\mu$ g/kg の TCDD を、SD ラットに 0、2、5、10  $\mu$ g/kg の TCDD を妊娠 15 日目(GD15)に経口単回投与した。GD20 に、各群での胎仔の死亡数の計測および胎盤組織の採取を行った。一部の胎盤は固定し、垂直および水平方向の切片を作成し、グリコーゲン細胞および迷路部の血管の組織学的変化を観察した。他方、低曝露群として HLZ ラットおよび SD ラットに 0、12.5、50、200、800、1600ng/kg の TCDD を GD15 に曝露し GD20 に胎盤を回収した。組織から RNA を抽出し、CYP1A1 と GLUT3 mRNA 量を RT-PCR 法により解析した。**[結果・考察]** 高用量 (10  $\mu$ g/kg)の TCDD に曝露した SD ラットでは、HLZ ラットとは対照的に、胎仔死亡は観察されず、また、胎盤におけるグルコース動態の変化および胎仔死亡の原因と考えられる胎盤血管収縮も観察されなかった。両系統のラットにおいて CYP1A1 誘導能は最大発現量となっており、AhR の活性の差を見出すことはできなかった。そこで両系統のラットを低用量の TCDD に曝露し、CYP1A1 の誘導能を測定した。その結果、CYP1A1 の誘導能および閾値は両系統間では差異が無かった。以上のことから、胎仔死亡または胎盤の機能や形態変化は CYP1A1 の誘導能に由来するものではなく、胎盤の血管形成に関わるラットの系統に依存した遺伝的要因による可能性が考えられた。

## STRAIN DIFFERENCE IN FETAL DEATH AND PLACENTAL DYSFUNCTION CAUSED BY TCDD

Takashige Kawakami<sup>1,2</sup>, Ryuta Ishimura<sup>2,3</sup>, Chiharu Tohyama<sup>2,3</sup>, Ken Takeda<sup>1</sup> and Seiichiroh Ohsako<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Science, Science University of Tokyo; <sup>2</sup>National Institute for Environmental Studies; <sup>3</sup>CREST, JST

We investigated a possible strain, difference between in Sprague-Dawley (SD) and Holtzman (HLZ) rats in terms of fetal death and placental dysfunction caused by TCDD. Pregnant SD rats exposed to 0, 2, 5, or 10  $\mu$ g TCDD/kg on gestational day 15 (GD15) did not exhibit fetal death on GD20 whereas HLZ rats exposed to 1.6  $\mu$ g TCDD/kg did. In addition, the placental disorders, including the alteration of glucose kinetics and the vasoconstriction of capillaries detected in HLZ rats were not observed in SD rats. Next, we tried to study a possible change in the induction of CYP1A1 mRNA in placentas between SD and HLZ rats exposed to a lower dose of TCDD, which did not show a difference in the expression and threshold of CYP1A1 between these strains. The present study suggests that fetal death and placental dysfunction caused by TCDD depend on genetic differences rather than AhR-dependent CYP1A1 activity.