

## ラット周産期におけるエストロゲン様物質曝露による青斑核内の性差消失領域

荒井興夫<sup>1)</sup>、渡辺るみ<sup>2)</sup>、久保和彦<sup>3)</sup>、栗生修司<sup>4)</sup>

獨協医科大学 生理学 (生体情報)<sup>1)</sup>、大田原赤十字病院 麻酔科<sup>2)</sup>、

済生会福岡総合病院 耳鼻咽喉科<sup>3)</sup>、九州工業大学大学院生命体工学研究科 脳情報<sup>4)</sup>

内分泌攪乱物質が脳の性分化に及ぼす影響について既に報告した。すなわち、ラットの妊娠期と授乳期にビスフェノール A(BPA : 0.1、1mg/L)、ジエチルスチルベストール(DES : 0.05mg/L)、レスベラトール(RVT : 5mg/L)をそれぞれ飲用水から母ラットに経口投与すると、子ラットの性的二型行動(6 週齢)と青斑核の性差(13 週齢)に影響が現れた。本来メスの方がオスよりも大きい青斑核の大きさは、BPA 曝露群および DES 曝露群ではオスの方がメスよりも大きく、性差が逆転し、RVT 曝露群についてはその性差が消失した。今回、この青斑核の性差の逆転及び消失の機構を考えるため、青斑核内での性差に影響を及ぼす領域を明らかにし、BPA、DES、RVT について比較検討した。

青斑核の 40  $\mu$  m 連続切片 22 枚をニッスル染色し、全長 880  $\mu$  m にわたって吻側領域 280  $\mu$  m、中間領域 320  $\mu$  m、尾側領域 280  $\mu$  m に分け、雌雄および対照群について各領域の体積を比較した。その結果、対照群では中間領域にメスがオスより大きい性差が生じていたが、すべての曝露群で中間領域の性差は消失し、有意な逆転はなかった。その性差消失の原因には BPA、RVT 両曝露群と DES 曝露群とは違いがあり、BPA、RVT 両曝露群でオスがメスに近づき、メスがオスに近づくのに対して、DES 曝露群ではオスがメスと同等になり、メスは変わらなかった。さらに、BPA、DES 両曝露群のオスの尾側領域で体積増大傾向、メスの吻側領域で体積減少傾向があり、これが BPA 及び DES の全体的な性差を逆転させたと考えられる。青斑核の中間領域は対照群で性差が著しいところであり、内分泌攪乱物質に対しても、他の領域に比べてその影響が強いとすると考えられる。

### Estrogenic chemicals abolish sex differences in the intermediate region of the rat locus coeruleus

Okio Arai<sup>1</sup>, Rumi Watanabe<sup>2</sup>, Kazuhiko Kubo<sup>3</sup>, Shuji Aou<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and Biological Information, Dokkyo University School of Medicine, Japan

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Ootawara Red Cross Hospital, Japan

<sup>3</sup>Department of Otolaryngology, Saiseikai Fukuoka General Hospital, Japan

<sup>4</sup>Department of Brain Science and Engineering, Kyushu Institute of Technology, Japan

Our previous studies have shown that exposure to estrogenic chemicals (bisphenol A (BPA), 0.1 or 1 mg/L; resveratrol (RVT), 5 mg/L; diethylstilbestrol (DES), 0.05 mg/L) during perinatal periods inverted or abolished sex differences in the volume of rat locus coeruleus (LC). In the present study, regional differences within the LC were investigated to determine mechanisms of these changes. The LC was divided in 3 regions (rostral, intermediate and caudal) along the rostrocaudal axis of the LC. In the control, sex differences in volume (female>male) were found in the intermediate region of the LC. In exposure groups, large changes were also found in the intermediate region. Sex differences in that region were abolished by BPA, DES and RVT. Although total volumes were inverted by BPA and DES, inversion was attributable to the decreasing tendency in female rostral regions and the increasing tendency in male caudal regions. Our result suggests that the intermediate region within the rat LC is more sensitive to estrogenic chemicals than other regions.