

の重量を測定した。結果は、体重に対しての比率で表し、平均値±標準誤差 (n = 5) で表示した。^{**}*P* < 0.01、^{***}*P* < 0.001。

図 5 曝露 4 日目の肝臓と脾臓中の CYP1A1 メッセンジャーRNA 発現量
曝露 4 日目に対照群、TCDD または

PCB169 群の肝臓と脾臓から RNA を精製し、cDNA を合成して、リアルタイム PCR で a) 肝臓と b) 脾臓 CYP1A1cDNA を測定した。結果は、GAPDH に対する CYP1A1 の比で表し、平均値±標準誤差 (n = 5) で表示した。^{**}*P* < 0.01、^{***}*P* < 0.001。

表 I 体重変化

	群 (mg/kg 体重)				
	Vehicle	TCDD (0.02)	PCB169 (0.2)	PCB169 (2.0)	PCB169 (5.0)
4 日目	17.1±0.1	17.3±0.3	16.9±0.1	17.0±0.3	16.8±0.1
10 日目	17.7±0.4	18.2±0.4	17.7±0.2	17.4±0.3	17.9±0.4

0 日目マウスに TCDD または PCB169 を投与し、OVA 免疫した。4 日目と 10 日目に解析を行った。結果は、平均値±スタンダード・エラー (mean±SE) で表す。

表 II 曝露した 10 日目胸腺細胞数と各サブポピュレーションの変化

群 (mg/kg)	胸腺細胞数 (x 10 ⁷)	各サブポピュレーション細胞数 (x 10 ⁷) (各サブポピュレーション、%)			
		CD4 ⁺ CD8 ⁻	CD4 ⁺ CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
vehicle	16.1±2.0	0.6±0.1 (3.7±0.5)	13.8±1.7 (85.1±1.5)	1.3±0.2 (8.3±0.8)	0.5±0.1 (2.9±0.3)
TCDD (0.02)	2.4±0.5***	0.2±0.0*** (9.1±0.8***)	1.7±0.4*** (72.3±1.9**)	0.3±0.1*** (11.5±0.8*)	0.2±0.0** (7.1±0.4***)
PCB169 (0.2)	15.6±0.8	0.5±0.0 (3.0±0.2)	13.3±0.7 (85.3±0.6)	1.4±0.1 (8.9±0.3)	0.4±0.0 (2.8±0.1)
PCB169 (2.0)	13.1±2.0	0.4±0.1 (3.4±0.3)	11.1±1.8 (85.0±1.0)	1.1±0.1 (8.5±0.4)	0.4 ± 0.1 (3.2±0.3)
PCB169 (5.0)	14.4±1.3	0.6±0.0 (4.1±0.3)	12.2±1.2 (84.5±0.8)	1.1±0.1 (7.8±0.4)	0.5±0.1 (3.7±0.2)

P < 0.01, *P < 0.001.

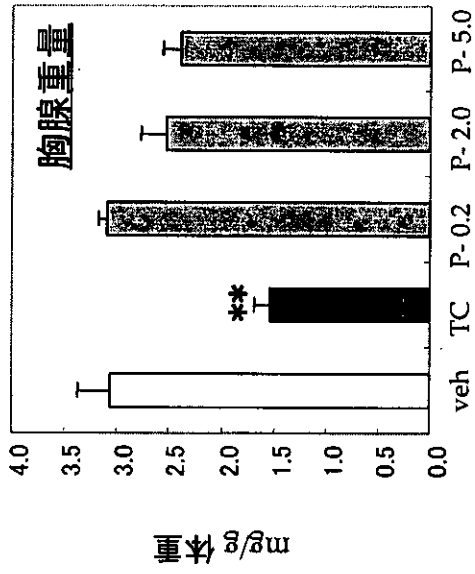
表 III 曝露した 10 日目脾臓細胞数と各サブポピュレーションの変化

群 (mg/kg 体重)	脾臓細胞数 (x 10 ⁷)	各サブポピュレーションの細胞数 (x 10 ⁷)	
		CD3 ⁺	B220 ⁺
vehicle	8.3±5.2	2.1±0.1	5.1±0.3
TCDD (0.02)	5.1±0.5**	1.4±0.2*	3.2±0.3**
PCB169 (0.2)	8.3±1.0	2.3±0.3	5.0±0.6
PCB169 (2.0)	7.4±0.2	2.2±0.1	4.4±0.1
PCB169 (5.0)	7.9±0.1	2.3±0.1	4.9±0.2

*P < 0.05, **P < 0.01.

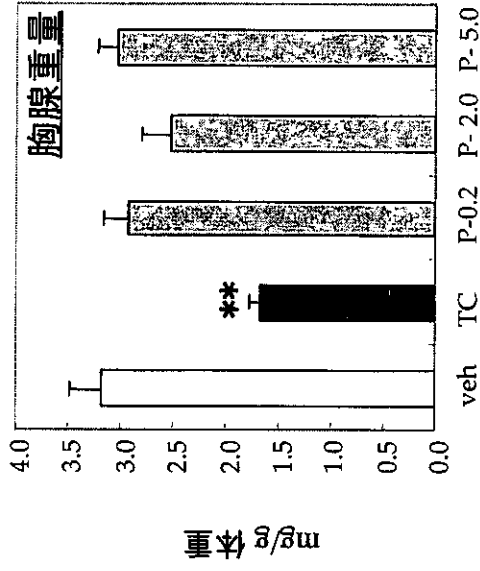
a)

4日目



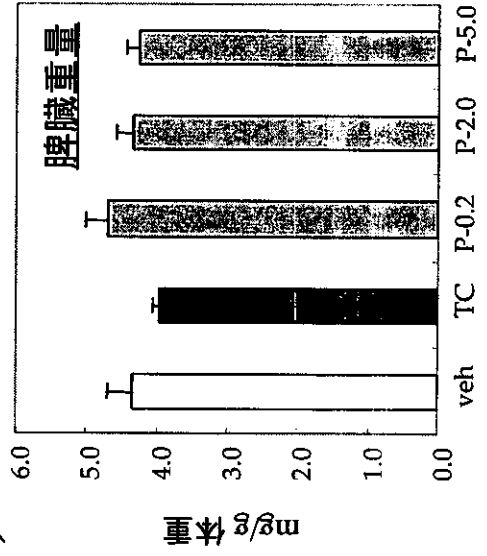
b)

10日目



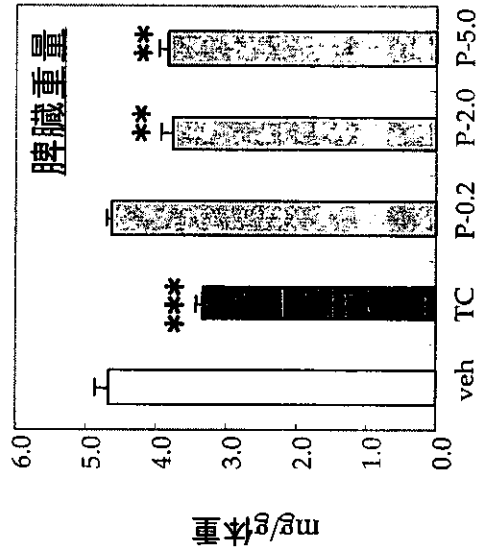
c)

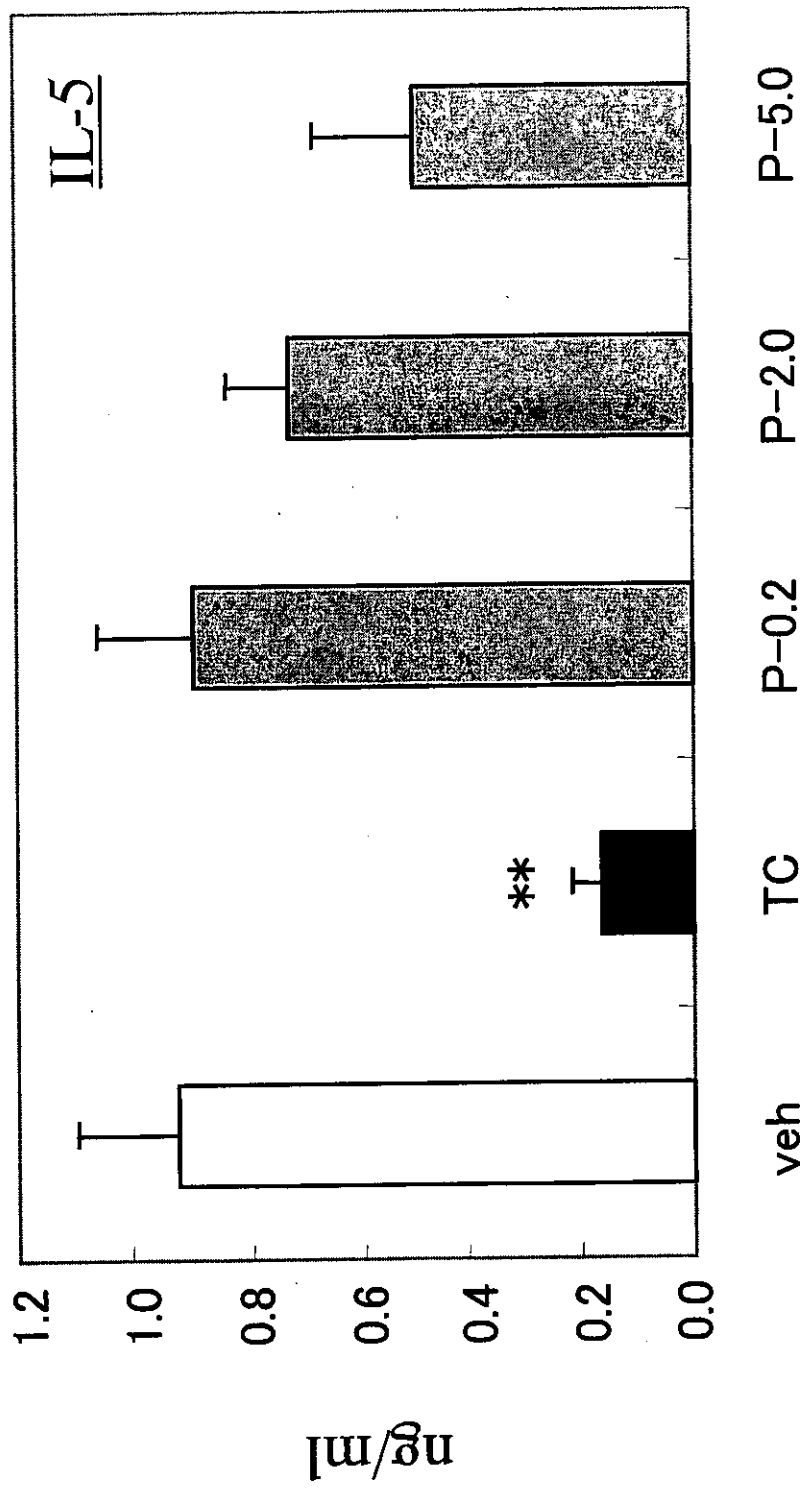
4日目



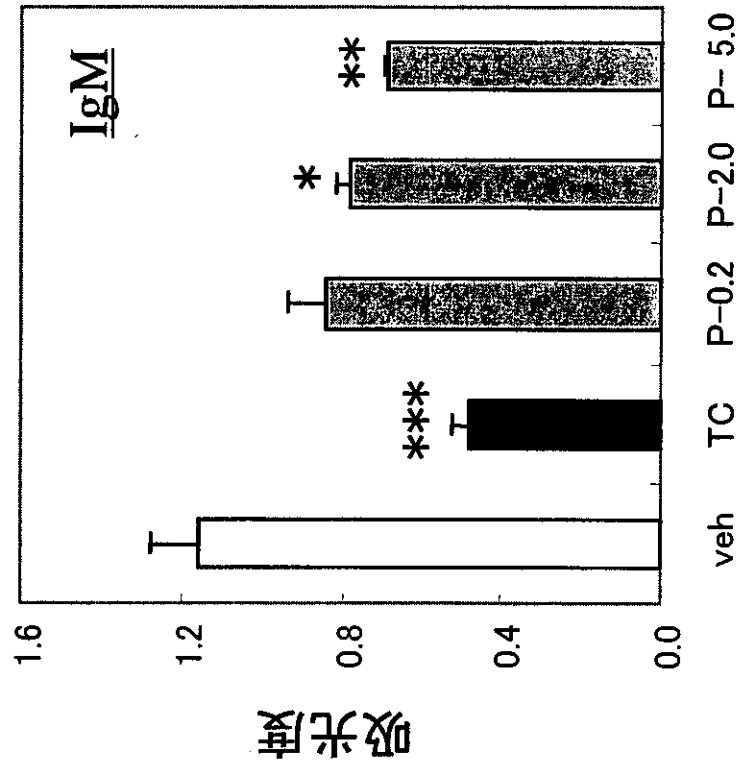
d)

10日目

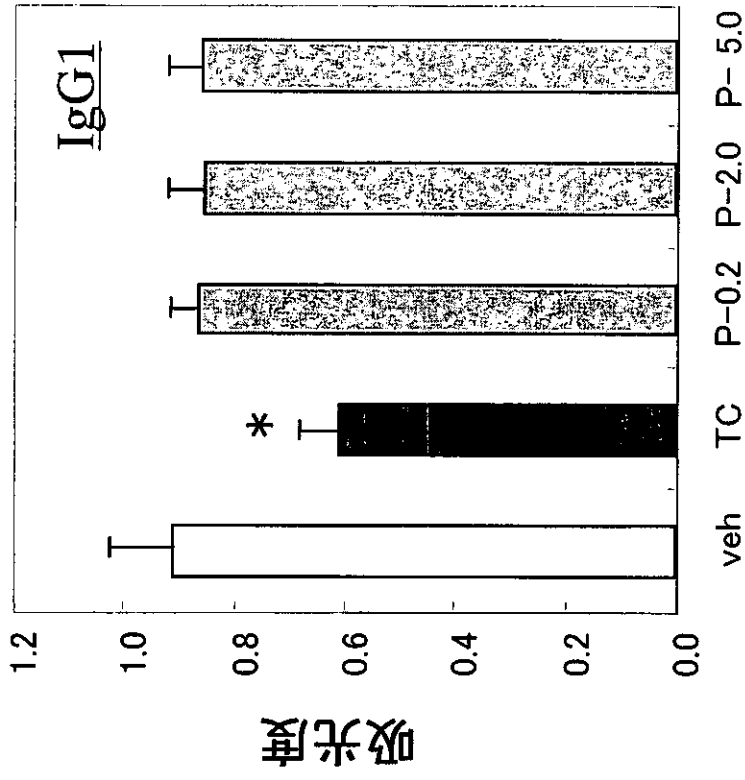


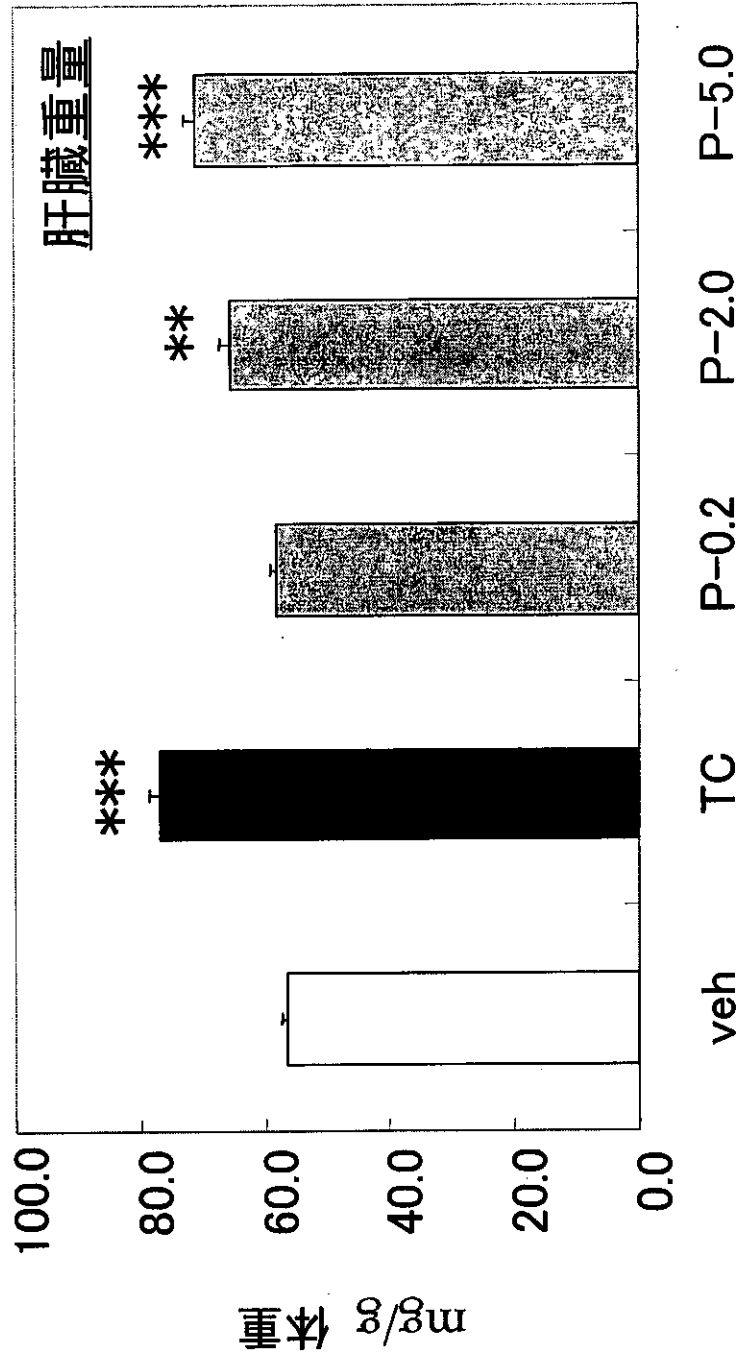


a)

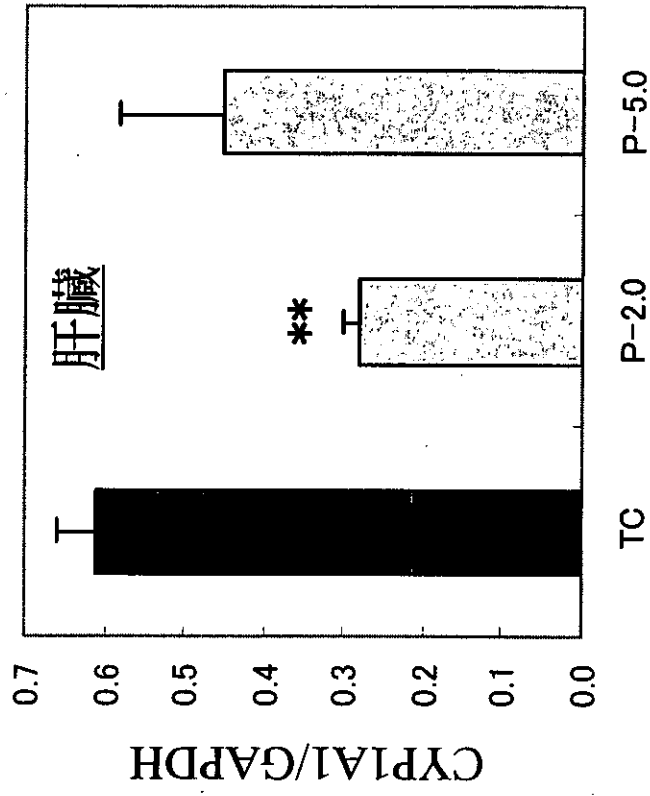


b)

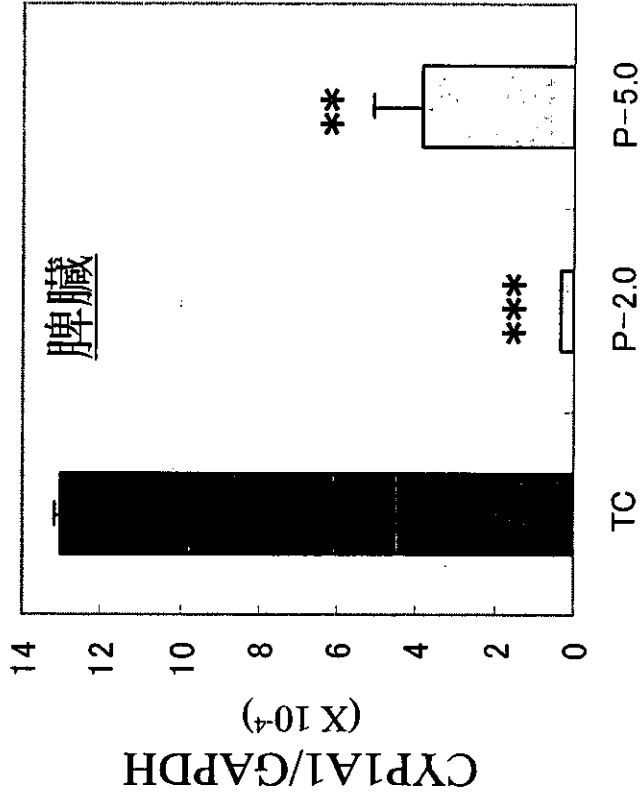




a)



b)



PCB と TCDD の脳への発達への影響の比較解析

分担研究者 前田秀一郎 山梨大学医学部生化学（1） 教授

研究要旨

PCB の脳への毒性を TCDD 類似毒性と非 TCDD 毒性に分類することを目的に、先ず体重当り 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の TCDD を妊娠 12.5 日目の C57BL/6J マウスに投与し、6 日後の胎仔脳の mRNA の量や種類を、TCDD 非投与対照妊娠マウス体内の胎生 18.5 日目の胎仔脳の mRNA の量や種類とディファレンシャルディスプレイ (DD)法で比較解析し、Wnt シグナル伝達系の調節に関与する secreted frizzled-related protein 2(SFRP2)mRNA 量が、TCDD 投与により脳で約 2 倍に増加することを見出した。そこで胎仔脳を、*in situ* ハイブリダイゼーション法により解析し、第三脳室周辺の SFRP2 mRNA が、投与群では非投与群と異なり、非対称的に局在することを見出した。さらに、SFRP1 と SFRP3 mRNA 量が約 3 倍に増加していた。そこで、Wnt シグナル伝達系の標的遺伝子の発現変化を調べたところ、c-MYC mRNA 量が非投与群に比べ投与群において増加していた。本研究結果は、TCDD が脳の発生分化に重大な影響を及ぼして、その毒性を発現している可能性を示唆している。

研究協力者

川崎晋睦、三井哲雄、岡田芳家 山梨大学医学部
座波ひろ子、曾根秀子、遠山千春 国立環境研究所
久野節二 筑波大学基礎医学系

A 研究目的

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) は、発癌性、免疫毒性、生殖毒性など人体に種々の毒性をもつことが懸念されている (Tohyama, 2002)。また、疫学的にヒトの脳の発達や高次機能に影響することが示唆されており (Vreugdenhil, et al., 2002)、げっ歯類においては、脳神経系に種々の生化学的変化を惹起することが確かめられている (Cheng, et al., 2002, Haavisto, et al., 2001, Hays, et al., 2002, Ikeda, et al., 2002, Kakeyama, et al., 2001, Pitt, et al., 2000, Unkila, et al., 1995)。さらに、妊娠ラットへの投与が胎仔脳の形態や成長後の行動に影響

することが報告されている (Hojo, et al., 2002, Zareba, et al., 2002)。しかし、このような脳神経毒性が惹起される分子機構は未だ明らかでない (Petersen, et al., 2000)。

そこで、本研究では、TCDD の脳への毒性機構を明らかにし、それが PCB の脳への影響と、どのような異同を示すかを明らかにするために遂行する。このため先ず、TCDD を妊娠マウスに投与し、体内の胎仔脳の mRNA の量や種類を、非投与妊娠マウス体内の胎仔脳の mRNA 量や種類とディファレンシャルディスプレイ (DD) 法で比較解析し、差異のある cDNA クローンを単離し、その構造や発現を解析した。

B 研究方法

1 試験材料

TCDD (50 µg/ml ノナン溶液)を Cambridge Isotope Laboratories (Andover, MA, U.S.A) から購入し、TCDD の含量が 0.5 µg/ml となるようにコーン油に溶解させ、マウス用胃ゾンデで強制経口投与した。対照群にはコーン油を同様に投与した。

2 実験動物および飼育条件

C57BL/6J マウスは日本クレア株式会社から購入し、飼育および処理はすべて国立環境研究所の動物実験手順に従って行った。

3 実験計画

体重当り 5 µg/kg の TCDD を妊娠 12.5 日目の C57BL/6J マウスに胃ゾンデで強制経口投与し、6 日後の胎仔の脳の mRNA の量や種類を、TCDD 非投与対照妊娠マウス体内の胎生 18.5 日目の胎仔の脳の mRNA の量や種類とディファレンシャルディスプレイ (DD) 法で比較解析し、差異のある cDNA クローンを単離した。また、mRNA 量の差異は、ノーザンプロットハイブリダイゼーション法で確認し、mRNA の脳内局在を *in situ* hybridization 法で解析した。

4 分析方法

4.1 DD 法

TCDD 投与及び非投与妊娠マウス体内の胎生 18.5 日目の胎仔、それぞれ 2 匹の脳を混合して抽出した RNA 標本を 2 種類ずつ作成し、TAKARA DD Kits (大津)を用い、9 種類の下流プライマーと 24 種類の上流プライマーによる、計 216 種類の PCR 反応で解析した。

4.2 ノーザンプロットハイブリダイゼーション法

TCDD 投与及び非投与妊娠マウス

体内の胎生 18.5 日目の雌胎仔、これらマウスより生まれた生後 5 日目及び 21 日目の雌仔マウスそれぞれ 2 匹の脳から抽出した全 RNA を混合した標本を作成し、解析した。標本は、異なる妊娠マウス由来の雌仔マウスについても同様に作成し、合計 4 匹ずつの雌仔マウスの RNA を解析した。

³²P 標識プローブにより検出した mRNA 量は、Image Gauge software (FUJI フィルム株式会社、東京)で測定した。サイクロフィリンを内部標準 mRNA とし、結果は、サイクロフィリン mRNA に対する各種 mRNA 量比の変化で表示した。

4.3 *In situ* hybridization 法

TCDD 投与及び非投与対照妊娠マウス体内の胎生 18.5 日目の雌雄胎仔各 2 匹、及び異なる投与及び対照妊娠マウス体内の同じ胎生日数の雌雄胎仔各 1 匹、合計雌雄各 3 匹ずつの胎生 18.5 日目の胎仔脳内の SFRP2 mRNA の局在を解析した。このため、ジゴキシゲニン標識アンチセンス及びセンスリボプローブを用いた (Hashimoto, et al., 1998)。

また、2 種の比較標本切片が同一の平面上で切断されていることを、ニッスル染色法で確認した。

C 研究結果

1 DD 法による解析

TCDD 曝露群と対照群で濃さに差異を認めた数種の cDNA バンドをクローン化し、これをプローブにノーザンプロットハイブリダイゼーション法で差異を確認したところ、TCDD 投与により約 2 倍に mRNA 量が増加する 480 bp の cDNA クローンを見出した。この cDNA は、約 2.3 kb 大の mRNA に対応し、その塩基配列は、Wnt シグナル伝達系の調節に参与する secreted frizzled-related protein 2 (SFRP2)

(Melkonyan, et al., 1997, Rattner, et al., 1997) に完全に一致した。

2 TCDD 曝露による SFRP2 mRNA 及び c-MYC mRNA 量の経時的变化

TCDD 曝露及び対照非曝露の胎生 18.5 日目の雌胎仔、生後 5 日目及び 21 日目の雌仔マウスそれぞれ 2 匹ずつの脳から抽出した全 RNA を混合した標本、ならびに異なる TCDD 投与及び非投与妊娠マウス由来の雌仔マウスについても同様に各 2 匹ずつの脳から抽出した RNA を混合した標本を作成した。そして、各日齢あたり合計 4 匹ずつの TCDD 曝露及び対照非曝露雌仔マウスから作成したこれら 2 種の RNA 標本中の SFRP2 mRNA 量をノーザンブロットハイブリダイゼーション法で比較解析した。

この結果、SFRP2 mRNA 量は、胎生 18.5 日目では、TCDD 投与により 2.3 倍に、また生後 5 日目では、1.4 倍に増加することを見出した。生後 21 日目では、TCDD 曝露仔マウス脳にのみ、SFRP2 mRNA を認めた。

一方、SFRP には現在まで 5 種類あることが報告されているので、胎生 18.5 日目の胎仔脳について、他の SFRP mRNA についてもその量を調べたところ、SFRP1 と 3 mRNA 量が非投与群に比べ投与群において約 3 倍に増加していた。

上記のように SFRP2 mRNA は、Wnt シグナル伝達系の調節に関与する。そこで、Wnt シグナル伝達系の標的遺伝子の発現変化を調べたところ、c-MYC mRNA 量が SFRP2 mRNA と同様に、非投与群に比べ投与群において増加していた。また、その増加程度と経時的变化も SFRP2 mRNA とほぼ等しかった。

3 *In situ* hybridization 法による胎生 18.5 日目の胎仔脳内 SFRP2 mRNA 局在の解析

上記のように、TCDD 曝露及び非曝露胎仔、雌雄各 3 匹ずつについて、脳内の SFRP2 mRNA の局在を解析した。SFRP2 mRNA は、胎生 18.5 日目の胎仔脳の第三脳室の周辺部位に認められたが、TCDD 非曝露群では左右対称的であるのに対して、曝露群においては顕著に非対称的に分布していた(図 1)。この変化は、雌雄胎仔において、ともに認められたが、雌では雄に比べ、より顕著であった。

D 考察

本研究では、妊娠 12.5 日目の C57BL/6J マウスに TCDD を投与すると、胎生 18.5 日目の胎仔脳の第三脳室周辺において、Wnt シグナル伝達系の調節に関与する SFRP2 mRNA の局在が、非曝露群と異なり、非対称的に局在することを見出した。既に、妊娠ラットへの TCDD 投与が胎仔脳の形態や成長後の行動に影響することが報告されている(Hojo, et al., 2002, Zareba, et al., 2002)。しかし、TCDD 投与により、特定遺伝子の mRNA の量と局在が変化することは、これまでに見出されていない。本知見は、TCDD による脳神経毒性惹起機構を分子レベルで理解するための重要な手がかりとなることが期待される。

本研究結果は、TCDD が脳の発生分化に重大な影響を及ぼして、その毒性を発現する可能性を示唆している。しかし、この毒性発現に Wnt シグナル伝達系が関与するかどうかは、未だ明らかでない。また TCDD 曝露により、先ず脳の形態形成に異常をきたし、この結果、SFRP2 mRNA の量と局在が変化した可能性も否定できない。そこで今後、TCDD 曝露により、Wnt シグナル

伝達系の種々の遺伝子や脳の形態形成に関与する他の遺伝子の発現がどう変化するかを、胎生のより早い時期から経時的に解析する。

一方、海馬が関与する学習行動である contextual fear conditioning には著明な雌雄差があり、この雌雄差に、リン酸化によって活性化される cyclic AMP response element binding protein (CREB) と呼ばれる転写調節因子が関与する。そこで今後、胎仔期における TCDD への曝露が、雌雄の contextual fear conditioning にどのような影響を与えるかを、行動実験及び免疫組織化学法による CREB リン酸化の検出によって調べる。

次に、上記結果を PCB への曝露による結果と比較し、その差異を明らかにすることによって、PCB の脳毒性を TCDD 類似毒性と非 TCDD 毒性に分類することを目指し、実験を進める予定である。

E 結論

PCB の脳への毒性を TCDD 類似毒性と非 TCDD 毒性に分類することを目的に、TCDD を妊娠 12.5 日目の C57BL/6J マウスに投与し、18.5 日目の胎仔脳の mRNA の量や種類と DD 法で比較解析し、SFRP1、2 及び 3 の各 mRNA 量が、TCDD 投与により脳で約 2 ないし 3 倍に増加することを見出した。胎仔脳を、*in situ* ハイブリダイゼーション法により解析し、第三脳室周辺の SFRP2 mRNA が、投与群では非投与群と異なり、非対称的に局在することを見出した。c-MYC mRNA 量が非投与群に比べ投与群において増加していた。

F 参考文献

Cheng SB, Kuchiiwa S, Nagatomo I, Akasaka Y, Uchida M, Tominaga M, Hashiguchi W, Kuchiiwa T, Nakagawa S.

(2002) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment induces c-Fos expression in the forebrain of the Long-Evans rat. *Brain Res* **931**:176-80

Haavisto T, Nurmela K, Pohjanvirta R, Huuskonen H, El-Gehani F, Paranko J. (2001) Prenatal testosterone and luteinizing hormone levels in male rats exposed during pregnancy to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and diethylstilbestrol. *Mol Cell Endocrinol* **178**:169-79

Hashimoto T, Kajii Y, Nishikawa T. (1998) Psychotomimetic-induction of tissue plasminogen activator mRNA in corticostriatal neurons in rat brain. *Eur J Neurosci* **10**:3387-3399

Hays LE, Carpenter CD, Petersen SL. (2002) Evidence that GABAergic neurons in the preoptic area of the rat brain are targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin during development. *Environ Health Perspect* **110**:369-76

Hojo R, Stern S, Zareba G, Markowski VP, Cox C, Kost JT, Weiss B. (2002) Sexually dimorphic behavioral responses to prenatal dioxin exposure. *Environ Health Perspect* **110**:247-54

Ikeda M, Inukai N, Mitsui T, Sone H, Yonemoto J, Tohyama C, Tomita T. (2002) Changes in fetal brain aromatase activity following *in utero* 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* **11**:1-7

Takeyama M, Sone H, Tohyama C. (2001) Changes in expression of NMDA receptor subunit mRNA by perinatal exposure to dioxin. *Neuroreport* **12**:4009-4012

Melkonyan HS, Chang WC, Shapiro JP, Mahadevappa M, Fitzpatrick PA, Kiefer

MC, Tomei, L.D. and Umansky, S.R. (1997) SARPs: A family of secreted apoptosis-related proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:13636-13641

Petersen SL, Curran MA, Marconi SA, Carpenter CD, Lubbers LS, McAbee MD. (2000)

Distribution of mRNAs encoding the arylhydrocarbon receptor, arylhydrocarbon receptor nuclear translocator, and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator-2 in the rat brain and brainstem. *J Comp Neurol* **427**:428-39

Pitt JA, Buckalew AR, House DE, Abbott BD. (2000) Adrenocorticotropin (ACTH) and corticosterone secretion by perfused pituitary and adrenal glands from rodents exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Toxicology* **151**:25-35

Rattner A, Hsieh JC, Smallwood PM, Gilbert DJ, Copeland NG, Jenkins NA, Nathans, J. (1997) A family of secreted proteins contains homology to the cysteine-rich ligand-binding domain of frizzled receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**:2859-2863

Tohyama C. (2002) Low-dose exposure to dioxin, its toxicities and health risk assessment. *Environ Sci* **9**:37-50

Unkila M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. (1995) Biochemical effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds on the central nervous system. *Int J Biochem Cell Biol* **27**:443-455

Vreugdenhil HJ, Slijper FME, Mulder PGH, Weisglas-Kuperus N. (2002) Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect* **110**: A593-A598

Zareba G, Hojo R, Zareba KM, Watanabe C, Markowski VP, Baggs RB, Weiss, B. (2002)

Sexually dimorphic alterations of brain cortical dominance in rats prenatally exposed to TCDD. *J Appl Toxicol* **22**:129-137

G. 健康危険情報

特に無し

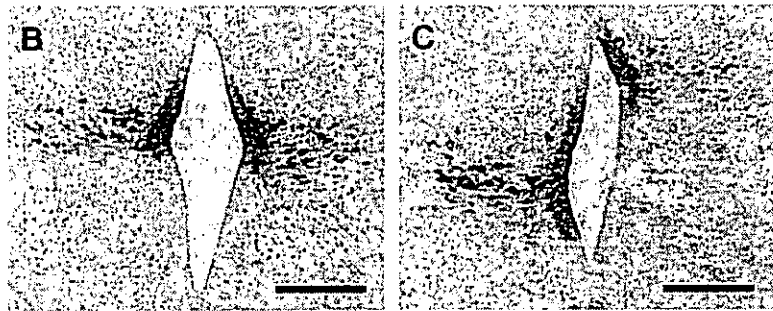
H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特に無し
2. 実用新案取得
特に無し
3. その他
特に無し

I. 図の説明

図1 *In situ* hybridization 法による胎生 18.5 日目の雌胎仔脳内 SFRP2 mRNA 局在の解析

A: B、C で解析した脳の切断面を垂直線で示した。SFRP2 mRNA は、胎生 18.5 日目の胎仔脳の第三脳室の周辺部位に認められたが、TCDD 非曝露群 (B) では左右対称的であるのに対して、曝露群 (C) においては顕著に非対称的に分布している。スケールバー: 100 μ m



ダイオキシン/PCBの毒性に関わる遺伝子の網羅的解析法の確立と応用

分担研究者 宮本 薫 福井医科大学生化学（2）教授

研究要旨

コプラナーPCBの非ダイオキシン毒性の識別によるダイオキシン耐容摂取量の設定を行うため、基礎的検討としてラット胎盤におけるダイオキシンによる遺伝子発現の変化を、DNAマイクロアレイおよびサブトラクションクローニングを組み合わせることで解析した。

A. 研究目的

コプラナーPCBの非ダイオキシン毒性の識別によるダイオキシン耐容摂取量の設定を行うためには、まずダイオキシン毒性の詳細を明らかにしておく事が必須である。ダイオキシン毒性のエンドポイントとして、TCDD投与のラット胎盤における遺伝子発現の変化を明らかにし、コプラナーPCBの非ダイオキシン毒性での遺伝子発現変化と比較することで、ダイオキシン耐容摂取量の設定の一助とすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

独立行政法人国立環境研究所の遠山らとの共同研究により、ホルツマン系雌ラット妊娠15日目にTCDD 1600 ng/kgを投与し、妊娠20日目の胎盤からmRNAを抽出した。コントロールとしてホルツマン系妊娠ラット18日目の胎盤からもmRNAを抽出し以下の実験に用いた。コントロールおよびTCDD投与ラット胎盤から抽出したmRNAをcDNAに変換したのちサブトラクションクローニングを行い、TCDD誘導性および抑制性遺伝子群をピックアップした。また、サブトラクションクローニングにより作製し

たcDNAを蛍光色素Cy3、Cy5で標識したものをプローブとして用い、市販のcDNAマイクロアレイとハイブリザイズさせることで、高感度のマイクロアレイスクリーニングシステムを開発した。

C. 研究結果

妊娠15日目にTCDD 1600ng/kgを投与したホルツマン系雌ラットでは、胎児の約1割に死亡例が観察されたことから、胎盤に対して何らかの影響が生じていることが推測された。そこで、TCDD投与ラットの胎盤を妊娠20日目に採取し、mRNAを抽出して、ダイオキシン投与による遺伝子発現の変化を解析した。コントロールとして妊娠20日目のラットからも胎盤を採取し、同様にmRNAを抽出した後cDNAに変換した。TCDD誘導性および抑制性の遺伝子群をピックアップするため、TCDD投与とコントロールのcDNA同士の差し引きを行い、サブトラクションcDNAライブラリーを作製した。このライブラリーから誘導性および抑制性遺伝子クローンをそれぞれ単離し、塩基配列を解析することで同定を行った。また、このサブトラクションcDNAライブラリーをマイ

クロアレイのプロープとして用いることで誘導性および抑制性遺伝子クローンの網羅的解析を行った。

図1から明らかなように、サブトラクション cDNA ライブラリーをプローブとして用いると、マイクロアレイでの発現変化が強調されるため、TCDD 誘導性および抑制性遺伝子群の同定が容易となる。

その結果、TCDD 誘導性候補遺伝子として約 50 種類、抑制性候補遺伝子として約 10 種類の遺伝子を同定した。これらの中には、グルコーストランスポーターやアポリポプロテイン、トランスフェリンなどが含まれ、グルコース代謝や脂質、鉄分の輸送など幅広い範囲でダイオキシンの影響が生じていることが確認された。

D. 考察

私どもは、ダイオキシンの投与による遺伝子発現の変化をサブトラクションクロニングと呼ばれる方法で解析している。本研究においてもラット胎盤で誘導もしくは抑制される遺伝子群を多数同定した。この方法の特色は、比較的発現量の少ない遺伝子群でも同定することが可能である点と、未知の遺伝子群をピックアップできる点である。本研究でも数種類の未知遺伝子が同定され、現在それらについての解析を行っている。一方、サブトラクションクロニング用に作製した cDNA ライブラリーは、市販のマイクロアレイの高感度のスクリーニングに応用できることが明らかとなった。マイクロアレイの欠陥として比較的発現量の多い遺伝子しか検出できない点が指摘されているが、私どもが作製した cDNA をプローブとして用いることでこの欠陥を補うことができることが示された。特にグルコーストランスポーター2 は胎盤では発現量が低く、本法の応用で始めて明ら

かにされた知見である。

E. 結論

サブトラクションクロニング法と DNA マイクロアレイを併用することにより、妊娠ラットの胎盤での遺伝子発現に及ぼすダイオキシンの影響を網羅的に明らかにすることができた。本研究では DNA マイクロアレイのプローブにサブトラクションライブラリーを用いることによって、従来の方法では検出感度以下と考えられるクローンも単離できることが明らかとなり、マイクロアレイの応用範囲が大きく広がった。本研究により、ダイオキシン誘導性及び抑制性の新規遺伝子も単離することに成功した。

F. 参考文献

Miyamoto, K.: Comprehensive analysis of genes in reproductive organs affected by low concentrations of endocrine disruptors. 5th Scientific Congress of the Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies "Endocrine disruptors symposium". 2002,9, Malaysia

宮本薫：低濃度ダイオキシン (TCDD) の生殖系への影響解析—遺伝子発現を中心として—。第 75 回日本生化学会大会。シンポジウム 内分泌攪乱作用研究の進展。2002,10,京都

水谷哲也、矢澤隆志、中川幸、吉田和世、吉野美紀、関口俊男、梶谷宇、川田広子、井上佳子、山田一哉、宮本薫：ラット卵巣顆粒膜細胞の遺伝子発現に及ぼす低濃度ダイオキシンの影響。第 7 回日本生殖内分泌学会。2002,12,大阪

G. 健康危険情報

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案取得

特に無し

3. その他

特に無し

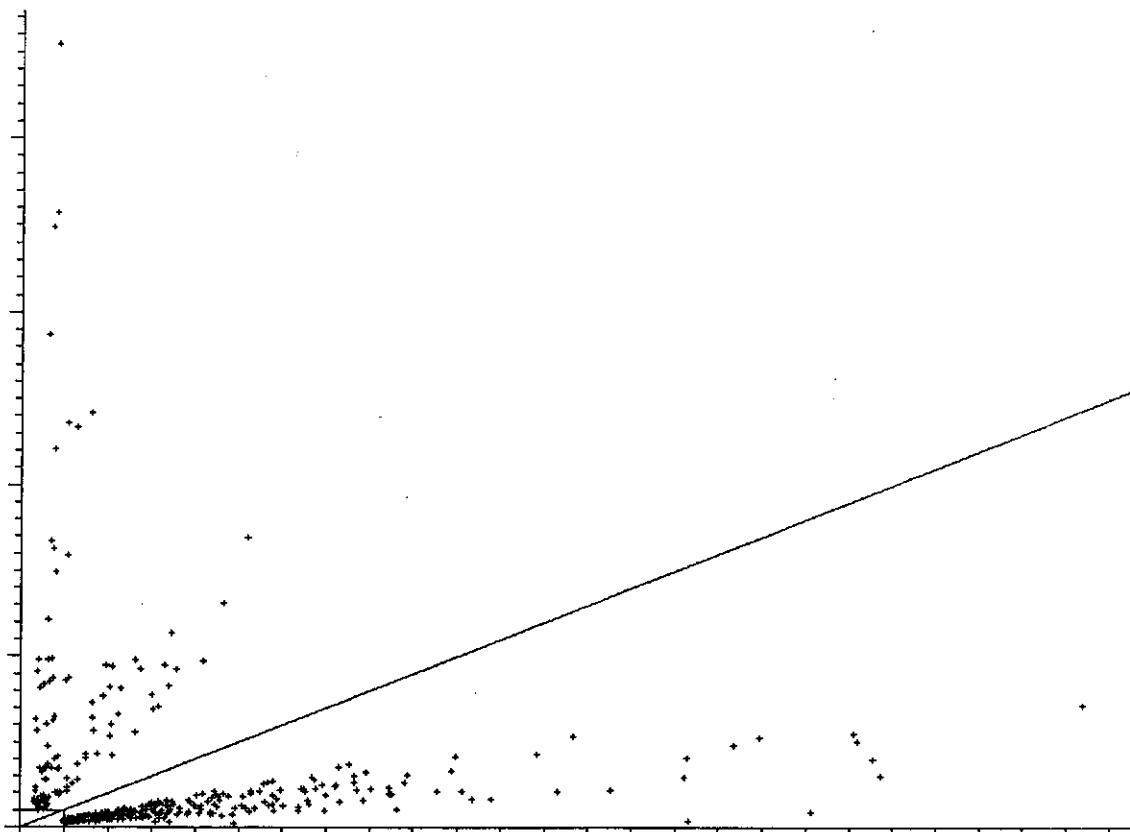


図 1 サブトラクション cDNA ライブラリーをプローブとして用いたマイクロアレイスクリーニングの解析。横軸に TCDD 処理胎盤での遺伝子発現強度、縦軸にコントロール胎盤での遺伝子発現強度を示す。各点が個々の遺伝子の発現強度を示している。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号・ページ	出版年
Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Sato M, Tohyama C.	Rat thyroid hyperplasia induced by gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.	Endocrinology	in press	2003
Fukuzawa H. N., Ohsako S., Nagano R., Sakaue M., Baba T., Aoki Y. and Tohyama C.	Effects of 3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl, a Coplanar Polychlorinated Biphenyl Congener, on Cultured Neonatal Mouse Testis.	Toxicology in vitro	in press	2003
Moriguchi T., Motohashi H., Hosoya T., Nakajima O., Takahashi S., Ohsako S., Aoki Y., Nishimura N., Tohyama C., Fujii-Kuriyama Y. and Yamamoto M.	Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor (AHR)-humanized mouse.	Proc. Nat'l. Acad. Sci.,	in press	2003