

300ng/kg

AnimalNo.	Sex	頭臂長 (cm)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)		精巣降下(精囊内に精巣)	備考
33	♂	42.5	3.89	精巣の大きさ	右 9.3×17.5	○	精巣小さい 陰莖短い
					左 10.3×20.9		
39	♂	45.0	4.78	精巣の大きさ	右 25.4×41.8	○	1681
					左 27.3×39.6		
44	♂	45.5	4.39	精巣の大きさ	右 21.1×40.8	○	1686
					左 22.5×35.0		
60	♂	40.5	3.06	精巣の大きさ	右 11.8×18.4	○	精巣小さい 陰莖短い
					左 10.3×18.0		
66	♂	42.0	3.57	精巣の大きさ	右 9.0×16.7	×	1611
					左 8.9×17.6		

Fla 形態分化検査記録 (2005年1月12日)

control

脚注 △: 1月17日試料から転記

Animal No.	Sex	頭腎長 (cm)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)	月経発現: △	備考 (生後)
1	♀	44.0	4.11	肛門から陰核までの距離 42.4 膣口までの距離	20050103	1709
2	♀	43.0	3.81	肛門から陰核までの距離 39.0 膣口までの距離	16.5	1700
6	♀	41.5	4.39	肛門から陰核までの距離 40.8 膣口までの距離	20041130 20050103	1684
7	♀	42.5	3.79	肛門から陰核までの距離 42.0 膣口までの距離	20050103	1711
11	♀	44.0	3.87	肛門から陰核までの距離 42.2 膣口までの距離	19.5	1697
12	♀	41.0	3.41	肛門から陰核までの距離 38.7 膣口までの距離	20041110	1687
46	♀	39.5	2.58	肛門から陰核までの距離 29.9 膣口までの距離	15.5	1677
63	♀	45.5	4.05	肛門から陰核までの距離 37.8 膣口までの距離	20040929	1651

30ng/kg 2

Animal No.	Sex	頭腎長 (cm)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)	月経発現: △	備考
18	♀	42.0	3.19	肛門から陰核までの距離 32.3 膣口までの距離	17.6	1692
21	♀	42.5	4.18	肛門から陰核までの距離 33.2 膣口までの距離	17.9	1696
30	♀	45.0	3.92	肛門から陰核までの距離 35.6 膣口までの距離	22.7	1680
59	♀	45.5	3.99	肛門から陰核までの距離 38.6 膣口までの距離	20041106 20050102	1669
65	♀	43.0	3.88	肛門から陰核までの距離 43.2 膣口までの距離	25.0	1612

300ng/kg 3

Animal No.	Sex	頭腎長 (c m)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)		月経発現 : Δ	備考
31	♀	42.5	3.85	肛門から陰核までの距離 30.6	臍口までの距離 17.6	20040901/200411 08 /20041223	1701
35	♀	43.5	4.07	肛門から陰核までの距離 35.3	臍口までの距離 17.3	20040927/200411 19/20041226	1696
42	♀	42.0	3.98	肛門から陰核までの距離 37.4	臍口までの距離 19.8	20040928/200410 31	1686

## F1a 雄生殖器 (写真)

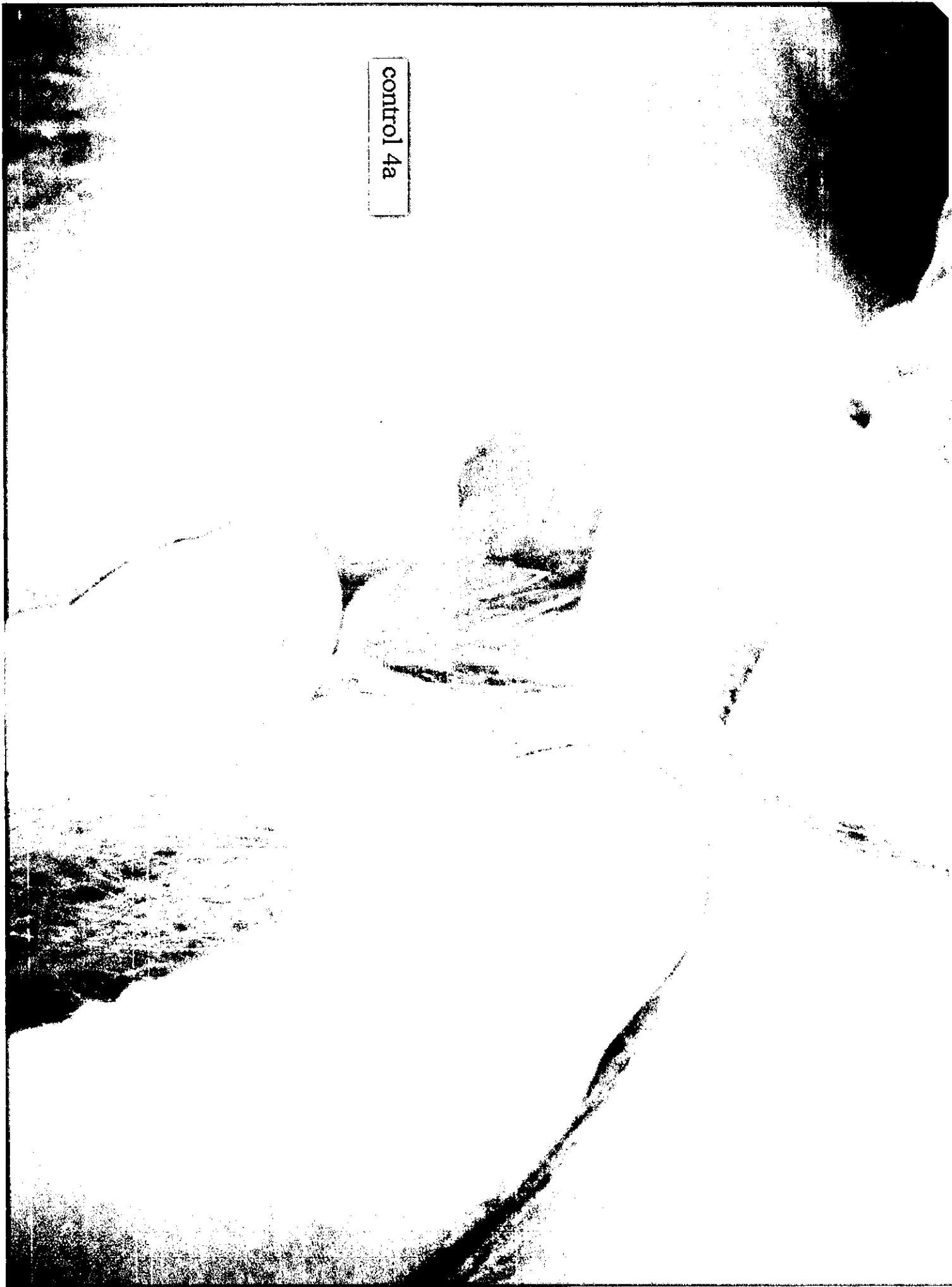
代表例

F1a

コントロール群	4a
30ng/kg 群	19a
300ng/kg 群	39a

成獣 (F1 と比較するため)

control 4a



30mg/kg 19a



300mg/kg 39a



成獸





## 平成 16 年度厚生労働科学研究費

### 分担研究報告書

ダイオキシン類の生体障害性におけるタンパク質解析による解明

主任研究者 久保田 俊一郎 東京大学大学院 教授

研究協力者 太田 万理 日本食品衛生協会

リサーチ・レジデント

#### 研究要旨

ダイオキシン類による健康への影響が懸念されている。特にダイオキシン類によるヒトへの影響が、親世代から次世代へ及ぶことが懸念されている。日本においては平成 10 年にヒトにおけるダイオキシン類の TDI が 4 pg/kg/日と設定されたが、齧歯類の実験結果を参考にして設定されていることから、本研究班ではヒトにより近い種であるアカゲザルを用い TDI 値の妥当性を再検証し、さらに有効なダイオキシン対策に役立てるため本研究を遂行した。妊娠アカゲザルに 0, 30, 300 ng/kg TCDD を背部皮下投与し、妊娠 20 日から分娩後 90 日まで初回投与後 30 日毎に初回投与量の 5%量を追加投与した。TCDD の母体および胎児における体内動態、F0 世代への影響および F1 世代への成長、生殖能、神経発達、発癌について研究してきた。F0 300 ng TCDD 投与群における雌雄出生児 (F1a)には、流産、死産、生後死亡が対照群と比較して多発した。一方、F1b 試験においても流産、死産、生後死亡が確認されたが F1a に見られたほどの顕著な差は認められなかった。本年度は、TCDD 投与長期間 (3 年以上) 経過後の F0 世代への影響をタンパク質レベルで解析した。その結果、肝臓、脳において、30ng/kg TCDD 投与および 300 ng/kg TCDD 投与のいずれの群にも、種々のタンパク質の発現変動が見いだされた。タンパク質解析の結果からは、30ng/kg TCDD 投与の影響もあると考えられた。

## A. 研究目的

妊娠アカゲザルに TCDD を皮下投与した時の母動物 (F0), 雌雄出生児 (F1) の生体への影響を調べる。また TCDD の影響をタンパク質レベルで解析する。この研究により最も妥当性のあるダイオキシンの TDI 値設定に有用な情報を提供し、厚生労働行政に貢献することが研究目的である。

## B. 研究方法

### 1. ダイオキシンの調整および投与

TCDD は Wellington Laboratory あるいは関東化学で調整済みの 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を使用した。TCDD の希釈調製および対照群にはトルエン/DMSO (1:2, v/v) を用いた。ダイオキシンの終濃度の測定にはガスクロマトグラフィーを用い確認を行った。

### 2. 試験動物

本研究には集団飼育されたアカゲザルを用い、アカゲザルは China National Scientific Instruments & Materials Import/Export Corporation, Beijing, China から購入した。アカゲザルは株式会社 新日本科学 (鹿児島) において検疫、予備飼育を行った。一般状態の観察、体重・身長測定、血液生化学検査を行い異常のないアカゲザル (年齢: 3-10 歳, 体重: 4-7 kg) を本研究の実験動物として選択した。妊娠動物の実験は、約 20 匹/群、計 60 匹を用いた。交尾が確認された雌アカゲザルにおいて交尾期の中央日 (月経サイクルの Day 13) を妊娠日 (gestation day: GD 0) とした。GD 18, 19 において超音波検査により妊娠を確認した。妊娠したアカゲザル (F0) を三群に分け、TCDD, 0, 30, 300 ng/kg をサルの背部皮下に単回投与し、妊娠 20 日から分娩後 90 日まで、維持量として投与後 30 日毎に

初回投与量の 5% 量を追加して投与した。妊娠動物は自然分娩させ、出産日を生後 0 日とし児 (F1) を哺育させた。F1a および F1b を得た (詳細はアカゲザルの交配、分娩、生存状況、血統一覧表、剖検表を参照)。なお、F1b の投与量に関しては、F1a の実験の TCDD の母体蓄積を考慮し、妊娠 20 日に TCDD 20 ng/kg (低投与量群) または 200 ng/kg (高投与量群) を皮下投与した。その後は F1a と同様に TCDD を投与した。

F0 アカゲザルにおいては分娩後 3-4 年間飼育、観察を行いタンパク質解析のため剖検した。肝臓、大脳 (中心前回)、扁桃体についてタンパク質解析を行った。

### (倫理面への配慮)

サルは国際的なガイドラインに基づいて取り扱った。またサルは愛護的に扱い、サルを麻酔下で放血安楽死させた。実験関係者に TCDD の影響が及ばないように細心の注意を払い実験を行った。実験廃棄物は 800 °C 以上で焼却処分した。

### 3. タンパク質解析

剖検後、組織を破砕しブラッドフォード法でタンパク質定量を行った。50  $\mu$ g-100  $\mu$ g のタンパク質を用いてウェスタンブロット法でタンパク質発現を解析した。SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、膜に転写後種々のタンパク質およびリン酸化抗体を用いてタンパク質およびリン酸化の発現レベルを解析した。発現レベルはフォトトープキット (Phototope®-HRP Western Blot detection system, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA) を用い、検出機器として Chemidoc XRS system and Quantity One® image analysis software (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) を用いた。

#### 4. 統計処理

データはスチューデント t 検定法により有意差検定を行った。なお有意水準 95%, 99% を採用し  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  を有意差と判定した。

#### C. 研究結果

1. 妊娠アカゲザル (母動物, F0) に 300 ng TCDD 投与群の雌雄出生児 (F1a) では、流動、死産、生後死亡が対照群, 30 ng/kg 投与群と比較して 300 ng/kg 群で多発した (詳細はアカゲザルの交配、分娩、生存状況表、血統一覧表を参照)。しかし、F1b では F1a で見られた顕著な差は見られなかった。

#### 2. F0 の剖検に関して

TCDD 投与長期経過後 (3 年以上) の影響を解析する実験を行なった。ウェスタンブロットティング法によるタンパク質解析によるスクリーニングを行い TCDD 投与により変動するタンパク質の検出を試みた。

本解析に使用したアカゲザルを以下に示した。

コントロール群 : 2 頭

サル番号 : 6, 12

30 ng/kg 群 : 3 頭

サル番号 : 19, 28, 29

300 ng/kg 群 : 3 頭

サル番号 : 34, 40, 57

また、スクリーニングに使用した抗体を表 1 に示した。

ウェスタンブロットティング法による解析の結果、30 ng/kg, 300 ng/kg 群の両群において肝臓のみならず、脳において複数のタンパク質に異常な発現が見られた。

ウェスタンブロットティング解析データおよび図は表 3-5, 図 1-1 から図 3-11 に示した。TCDD 投与長期経過後の F0 サル肝臓において有意なタンパク質変動が認められた。

肝臓、大脳 (中心前回)、扁桃体に共通

して変動するタンパク質は TCDD により誘導される解毒代謝酵素であるシトクロム p450 1A1 (CYP1A1)、細胞接着に関与する VE-cadherin と phospho-Akt、上皮増殖因子レセプターである EGFR とアポトーシスに関連する Bad であった。

肝臓の CYP1A1 は 30 ng/kg 投与群と 300 ng/kg 投与群において対照群と比べ 2.17 倍, 2.49 倍と有意に増加した。また大脳の CYP1A1 は 30, 300 ng/kg において対照群の 1.37 倍と 1.07 倍であり、扁桃体では 30, 300 ng/kg において対照群の 6.73 倍と 8.93 倍であった。肝臓の VE-cadherin は 30, 300 ng/kg において対照群の 0.68 倍と 0.71 倍であり、大脳では 0.61 倍と 0.66 倍であった。また、扁桃体の VE-cadherin は 30, 300 ng/kg で対照群の 0.42 倍と 0.58 倍であり TCDD 投与群に減少する傾向が認められた。また扁桃体における VE-cadherin の減少が肝臓、中心前回に較べ顕著であった。

肝臓における Akt のリン酸化は 30, 300 ng/kg で対照群の 1.12 倍と 1.83 倍であり、大脳では 1.27 倍と 1.56 倍であった。扁桃体の phospho-Akt は 30, 300 ng/kg で対照群の 3.53 倍と 3.69 倍であり TCDD 投与により増加する傾向が認められた。

EGFR は肝臓において 30 ng/kg 投与群と 300 ng/kg 投与群で対照群と比べ 4.27 倍, 2.15 倍と有意に増加した。また大脳の EGFR は 30, 300 ng/kg において対照群の 2.45 倍と 1.31 倍であり、扁桃体では 30, 300 ng/kg において対照群の 0.73 倍と 2.03 倍であった。肝臓における Bad は 30, 300 ng/kg において対照群の 1.94 倍と 1.23 倍であり、大脳では 1.62 倍と 1.67 倍であった。また、扁桃体の Bad は 30, 300 ng/kg で対照群の 4.69 倍と 4.88 倍であり TCDD 投与群において増加する傾向が認められた。また扁桃体における Bad の増加が肝臓、中心前回に較べ顕著であ

った。

ダイオキシンの毒性発現に関与することが知られる Ah-R (Aryl hydrocarbon Receptor) は扁桃体において最も顕著な変動が認められ、30, 300 ng/kg で AhR は対照群の 3.91 倍と 3.92 倍に増加していることが明らかとなった。また AhR の転写因子である Arnt1 (Ah receptor nuclear translocator protein 1) は扁桃体でタンパク質の変動が認められ、30, 300 ng/kg で対照群の 3.15 倍と 6.64 倍に有意に増加した。

このほか、肝臓において変化の認められたものはアポトーシスに関与する caspase-8 であり、30, 300 ng/kg で対照群の 1.71 倍と 2.67 倍に増加した。また大脳と扁桃体において発癌に関与する Raf1 の発現が検出され、大脳において 30, 300 ng/kg で対照群の 2.40 倍と 1.88 倍、扁桃体において 30, 300 ng/kg で対照群の 2.54 倍と 3.01 倍に増加した。

扁桃体においては PI3-kinase p110 や発癌に関係する AMPK $\alpha$  (AMP-activated protein kinase), c-Jun, 脳由来神経栄養因子 BDNF に変動が認められた。

#### D. 考察

F1a では、対照群と比べ TCDD 300 ng/kg 投与群で流産、死産、生後死が多発したことから F1b を誕生させ、追試験を行った。F1b においても流産、死産、生後死は起こったが 30 ng/kg, 300 ng/kg 投与での用量依存性は認められず、対照群においても流産、死産、生後死が見られており、F1a においてみられたような顕著な差は認められなかった。F1a と F1b における相違の原因は明らかでないが、体内負荷量を考慮した TCDD 投与量の差が原因である可能性もあると考えられる。

TCDD 投与後長期 (3 年以上) 経過後の

F0 サル肝臓におけるウェスタンブロットティング法による解析

EGFR は増殖因子の受容体で、癌化に伴い強く誘導されることが知られている。EGFR が TCDD 投与、特に 30 ng/kg 投与群において 4.2 倍と高く誘導されていることから、TCDD による肝臓病変、特に F0 の癌化に繋がる可能性もある。また、細胞のアポトーシスに伴って誘導される caspase 8 も TCDD 投与において顕著に発現が増大したことから、癌化との関連で注目される結果である。

TCDD 投与後長期 (3 年以上) 経過後の F0 サル脳 (中心前回) におけるウェスタンブロットティング法による解析

運動野として知られる中心前回は中枢神経系に関与する脳部位である。本研究では中心前回では扁桃体と比較して、変動したタンパク質は共通するものが多かったが、タンパク質の変動レベルは低いものであった。またタンパク質の変動レベルは中心前回において TCDD 30 ng/kg でのみ変動の見られるものと 300 ng/kg でより強い変動が見られるものと、2 つの傾向が認められた。また TCDD 投与により AhR, Arnt1 を介して誘導される cytochrome P450 (CYP1A1) は本研究において TCDD 投与群と対照群の間に有意な差、増加は認められなかった。扁桃体におけるデータと比較し、脳において部位により異なる反応を示す結果は興味深く、TCDD の受容体である AhR の発現様式の差による可能性も考えられる。

TCDD 投与後長期 (3 年以上) 経過後の F0 サル脳 (扁桃体) におけるウェスタンブロットティング法による解析

情動に関与すると考えられている扁桃体においては、肝臓、中心前回と比べさらに多くのタンパク質が誘導されているこ

とが明らかとなった。特に CYP1A1, phospho-Akt, Bad においては TCDD 30 ng/kg 投与で対照群と比べ強く誘導されていた。特に重要であると考えられる結果は扁桃体における TCDD 受容体, AhR とその転写因子 Arnt1 が TCDD 30 ng/kg においても顕著に誘導されており, タンパク質レベルの解析では, TCDD 30 ng/kg 投与の影響も大きいと考えられた。

#### E. 結論

本研究においては, より妥当な TDI 値の設定に役立てるためダイオキシン類, 特に TCDD のアカゲザルにおける体内動態および臓器障害性の解析を行った。ヒトに最も近縁の霊長類であるアカゲザルを用いて, 妊娠 20 日から分娩後 90 日までの期間 TCDD を単回投与した本実験では, 対照群と比較して TCDD 300 ng/kg 投与群において流産, 死産, 生後死が多発した(F1a)。そこで F1b を誕生させ追加試験を行った結果, 流産, 死産, 生後死は起こったが TCDD 投与群において有意な増加はなく, また 30, 300 ng/kg 投与における用量依存性は認められなかった。

タンパク質解析においては TCDD 投与長期経過後 (3 年以上) の影響を明らかにするため F0 アカゲザルを剖検し実験を行った。30, 300 ng/kg TCDD 投与群共に多くのタンパク質の変動が認められた。本研究では TCDD のヒトへの影響を解析するため, よりヒトに近い種であるアカゲザルへの TCDD 投与量を 30, 300 ng/kg と設定した。本研究ではシグナル伝達系タンパク質の解析を行った結果, 変動するタンパク質の多くは TCDD 30 ng/kg 投与群と比較して, 300 ng/kg においてより強い影響が見られたが, TCDD 30 ng/kg で影響を受けて変動するタンパク質もあり, 臓器, 部位によっては, 機能への影響が懸念され, 無視出来ない結果と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Asaoka, K., Iida, H., Suzuki, J., Watanabe, K., Goda, H., Ihara, T., Nagata, R., Yasuda, M., and Kubota, S. No effects of dioxin singly on limb malformations in Macaque monkeys through epidemiological and treated studies. *Organohalogen Compounds* 66, 3421-34, 2004
- (2) Korenaga, T., Kubota, S., Ohta, M., Asaoka, K., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., and Fukusato, T.: Liver injury in Rhesus monkeys subcutaneously injected with 2, 3, 7, 8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin. *Organohalogen Compounds* 66:3315-3320, 2004
- (3) Ohta, M., Akema, S., Tsuzuki, M., Korenaga, T., Fukusato, T., Asaoka, T., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., and Kubota, S.: Effects of 2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin (TCDD) on signal transduction pathway-related protein expression in liver and cerebrum of Rhesus monkey. *Organohalogen Compounds* 66:3299-3304, 2004
- (4) Yasuda, I., Yasuda, M., Sumida, H., Arima, A., Ihara, T., Kubota, S., Asaoka, K., Takasuga, T., Tsuga, K., and Kagawa, Y. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects tooth development in Rhesus monkeys. *Organohalogen Compounds* 66:3321-3325, 2004
- (5) Yasuda, I., Yasuda, M., Sumida, H., Tsusaki, H., Arima, A., Ihara, T., Kubota, S., Asaoka, K., Tsuga, K., and Akagawa, Y. In

- utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects tooth development in Rhesus monkeys. *Reproductive Toxicology* in press
- (6) Asaoka, K., Iida, H., Watanabe, K., Miyaji, K., Goda, H., Ihara, T., Yasuda, M., and Kubota, S. Contamination of dioxins in free ranging and breeding monkeys in Japan and relationship analysis between limb malformations and administration with 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on macaque monkeys. (submitted to *Chemosphere*)
- (7) Ohta, M., Akema, S., Tsuzuki, M., Korenaga, T., Fukusato, T., Asaoka, K., Murata, N., Arima, A., and Kubota, S. (2005) Long-term Effects of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD) on signal transduction pathway-related protein expression in precentral gyrus, amygdaloid body and liver of rhesus monkey. (submitted to *Chemosphere*)
- (8) Korenaga, T., Fukusato, T., Ohta, M., Asaoka, K., Murata, N., Arima, A., and Kubota, S. (2005) Long-term effects of subcutaneously injected 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin on the liver of rhesus monkeys. (submitted to *Chemosphere*)
- K. Asaoka, N. Murata, M. Nomizu, A. Arima, S. Kubota. Effects of 2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin (TCDD) on signal transduction pathway-related protein expression in liver and cerebrum of rhesus monkey.
- (2) T. Korenaga, S. Kubota, M. Ohta, K. Asaoka, N. Murata, M. Nomizu, A. Arima, and T. Fukusato: Liver injury in rhesus monkeys subcutaneously injected with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.
- (3) K. Asaoka, H. Iida, K. Watanabe, K. Miyaji, H. Goda, T. Ihara, R. Nagata, M. Yasuda, S. Kubota: No effects of dioxin singly on limb malformations in Macaque monkeys through epidemiological and treated studies.
- (4) I. Yasuda, M. Yasuda, H. Sumida, A. Arima, T. Ihara, S. Kubota, K. Asaoka, T. Takasuga, K. Tsuga, Y. Akagawa. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects tooth development in Rhesus monkeys.

## 2. 学会発表

### [国際学会]

24th International Symposium on Halogenated Organic & Persistent Organic Pollutants. The Technical University In Berlin, Germany September 5 -11, 2004

- (1) M. Ohta, S. Akema, M. Tsuzuki, T. Korenaga, T. Fukusato,

### [国内学会]

徳田信子, 安達泰弘, 沢田知夫, 福本哲夫, 安田峯生, 隅田寛, 久保田俊一郎. ダイオキシン胎生期・授乳期暴露のアカゲザル胸腺とリンパ球への影響. *解剖学雑誌*, 80, 24, 2005. (日本解剖学会 第59回中国・四国地方会, 2004年11月6-7日, 岡山)

徳田信子, 安達泰弘, 福本哲夫, 安田峯生, 隅田寛, 福田剛司, 今井統隆, 有馬昭宏, 久保田俊一郎. TCDDに暴露された母ザルおよび胎児の免疫系への影響. *環境ホルモン学会第7回研究発表会要旨集*, 330 (抄録), 2004. (環境ホルモン学会第7回研究発表会, 2004年12月14-

15日, 名古屋)

徳田信子, Yamini Arudchelvan, 安達泰弘, 沢田知夫, 福本哲夫, 安田峯生, 隅田寛, 福田剛司, 有馬昭宏, 久保田俊一郎. ダイオキシン胎生期・授乳期暴露のアカゲザル母児胸腺とリンパ球への影響. 解剖学雑誌, 80, 抄録号, 181, 2005. (第101回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2005年3月29-31日, 富山)

浅岡一雄, 飯田景子, 釜中慶朗, 渡辺邦夫, 鈴木樹理, 脇田真清, 森千里, 久保田俊一郎. サルの胎児に発現する遺伝子群の網羅的解析. 日本薬学会第125年会 (2005年3月29日-31日, 東京都)

Fukusato, T., Korenaga, T., Ohta, M., Asaoka, K., Sumida, H., Yasuda, M., Arima, A., Murata, N., Kubota, S., Prenatal and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces renal injury in rhesus monkeys. 第7回日本内分泌攪乱化学物質学会大会(2004年12月14日-15日, 名古屋市) 講演要旨集 p114.

Asaoka, K., Iida, H., Watanabe, K., Miyaji, K., Goda, H., Ihara, T., Yasuda, M., Kubota, S. Contamination of dioxin in monkey in Japan and the investigation of dioxin effect on limb malformations of monkeys. 第7回日本内分泌攪乱化学物質学会大会 (2004年12月14日-15日, 名古屋市) 講演要旨集 p238

Ohta, M., Akema, S., Tsuzuki, M., Korenaga, T., Fukusato, T., Asaoka, K., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., Yasuda, M., Kubota, S. Long term effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on signal transduction pathway-related protein

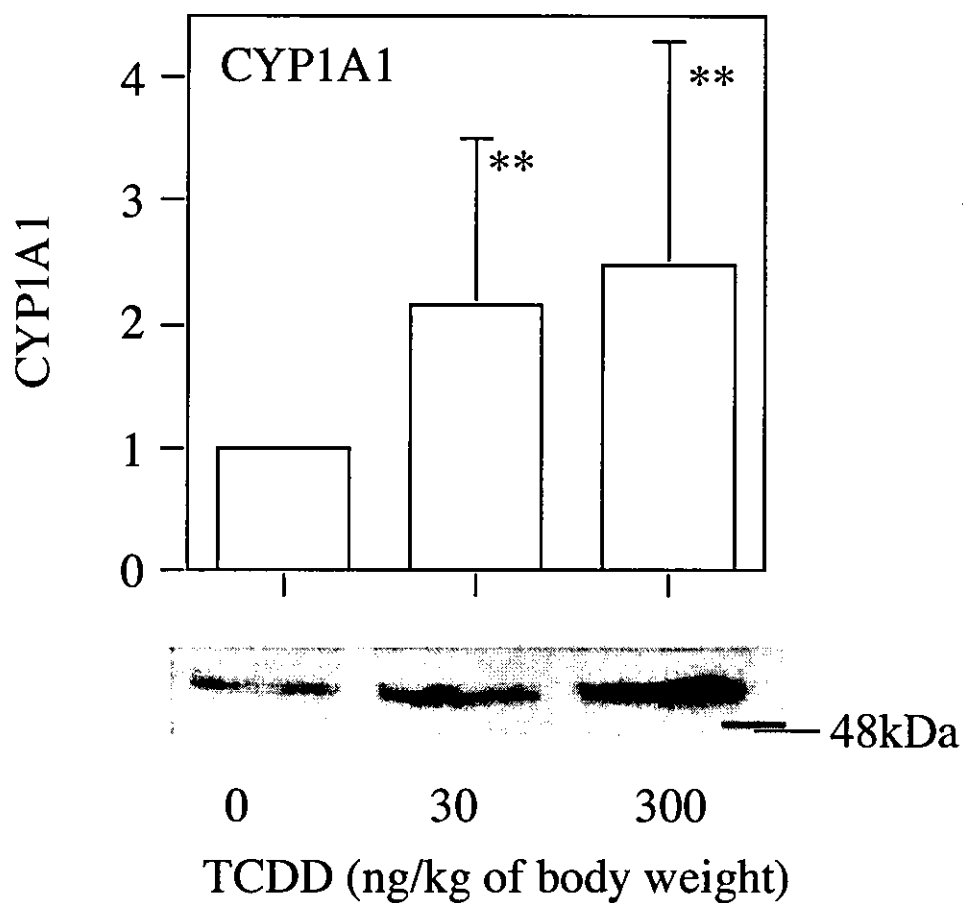
expression in liver and cerebrum of TCDD-treated rhesus monkeys during pregnancy. 第7回日本内分泌攪乱化学物質学会大会 (2004年12月14日-15日, 名古屋市) 講演要旨集 p316

Korenaga, T., Kubota, S., Ohta, M., Asaoka, K., Toida, S., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., Arima, A., Fukusato, T. Hepatic injury in rhesus monkeys injected with low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin during gestation and lactation. 第7回日本内分泌攪乱化学物質学会大会 (2004年12月14日-15日, 名古屋市) 講演要旨集 p350

浅岡一雄, 飯田景子, 森千里, 久保田俊一郎. マカクサルの胎生初期に発現している遺伝子群の網羅的解析. 第27回日本分子生物学会年会 (2004年12月8日-11日, 神戸市)

Asaoka, K., Iida, H., Kamanaka, Y., Suzuki, J., Wakita, M., Watanabe, K., Mori, C., Inouye, M., Kubota, S. Phylogenetic characteristics of genes expressed in macaque monkeys and the Application for ecotoxicogenomics of dioxin disorder. 第77回日本生化学会大会 (2004年10月13日-16日, 横浜市)

G 知的所有権の取得状況  
なし



Bar means  $\pm$  SD (n=3), \*\*  $p < 0.01$

図1-1. TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における  
タンパク質変動  
-CYP1A1 -



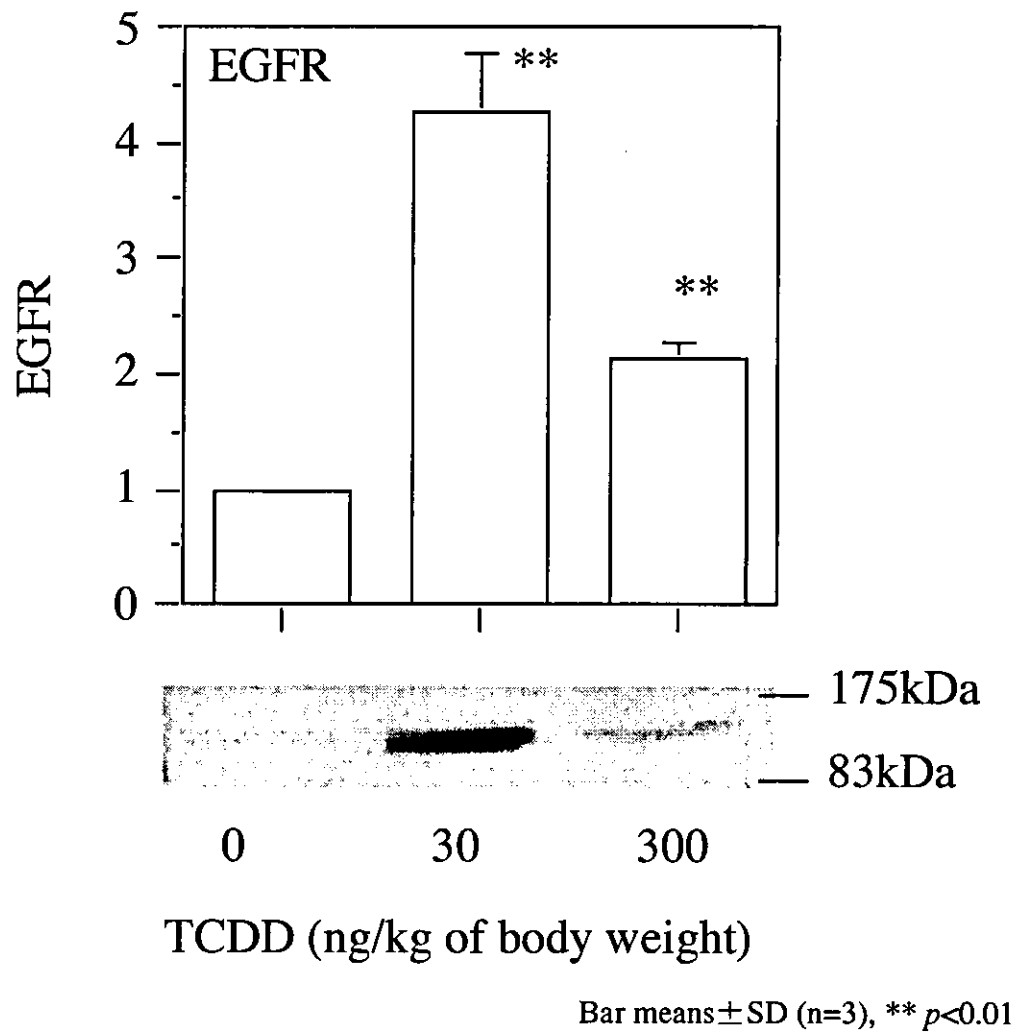
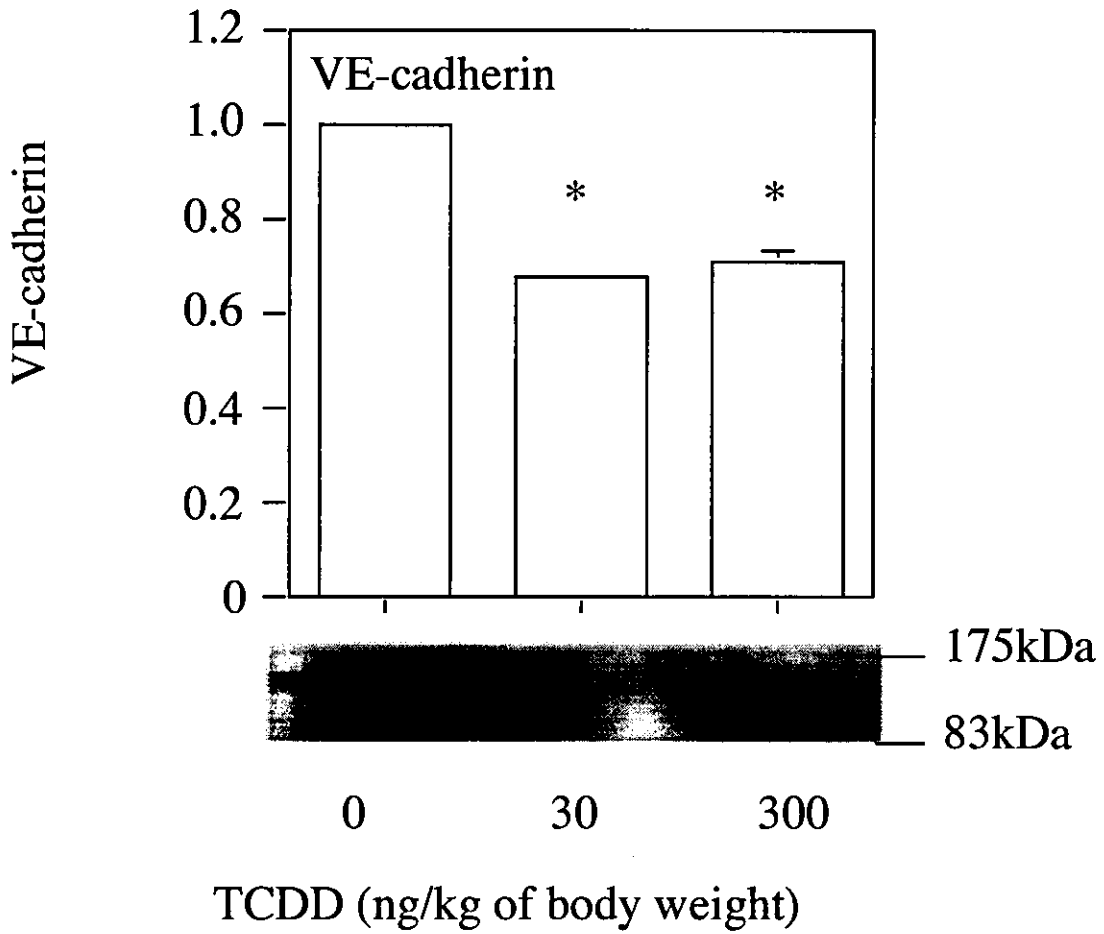
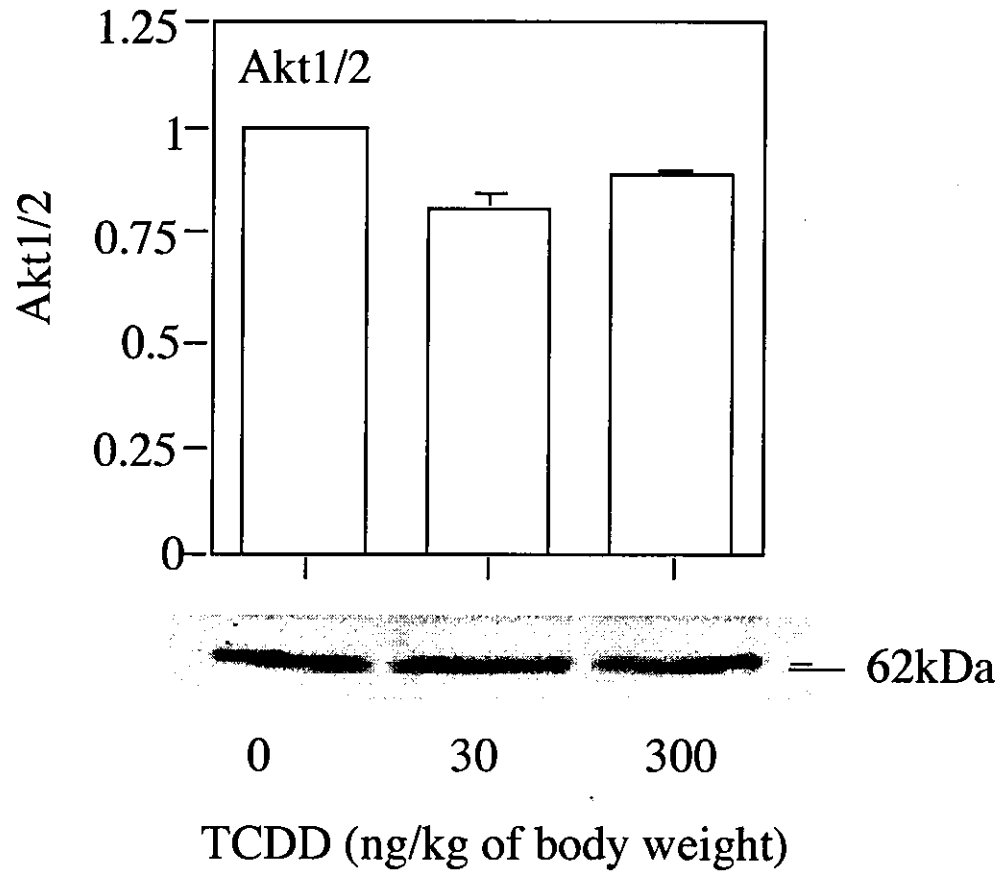


図1-2. TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における  
タンパク質変動  
-EGFR -



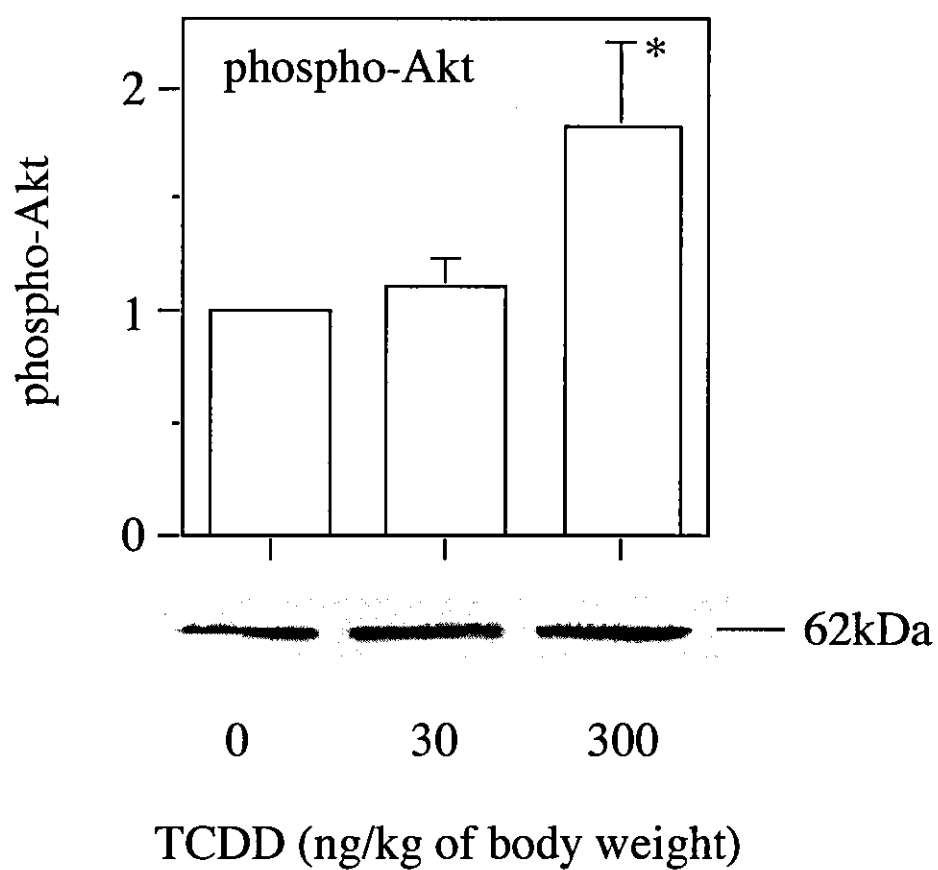
Bar means ± SD (n=3), \*  $p < 0.05$

図1-3. TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における  
タンパク質変動  
-VE-cadherin -



Bar means ± SD (n=3)

図1-4. TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓におけるタンパク質変動  
-Akt1/2 -



Bar means  $\pm$  SD (n=3), \*  $p < 0.05$

図1-5. TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における  
タンパク質変動  
-phospho-Akt -