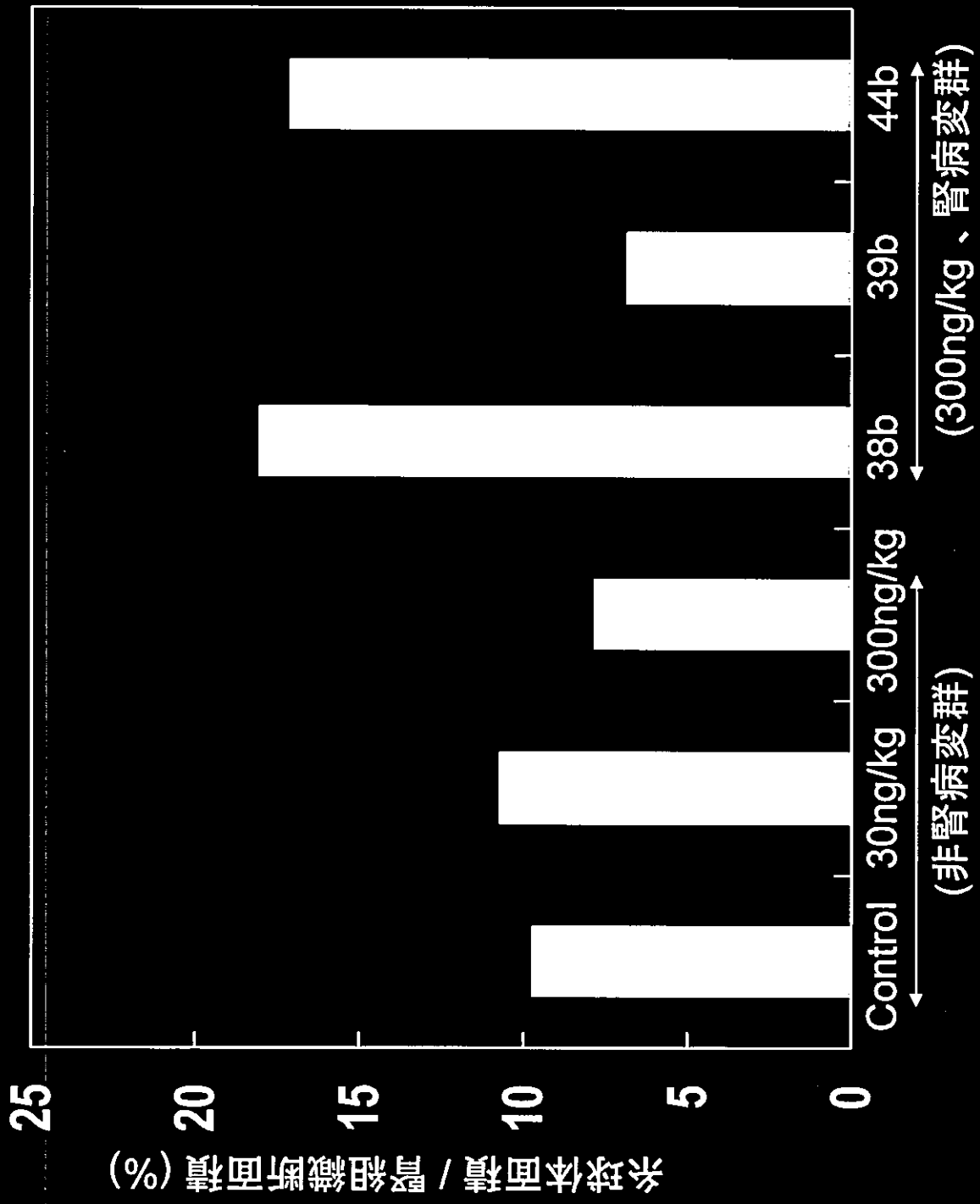
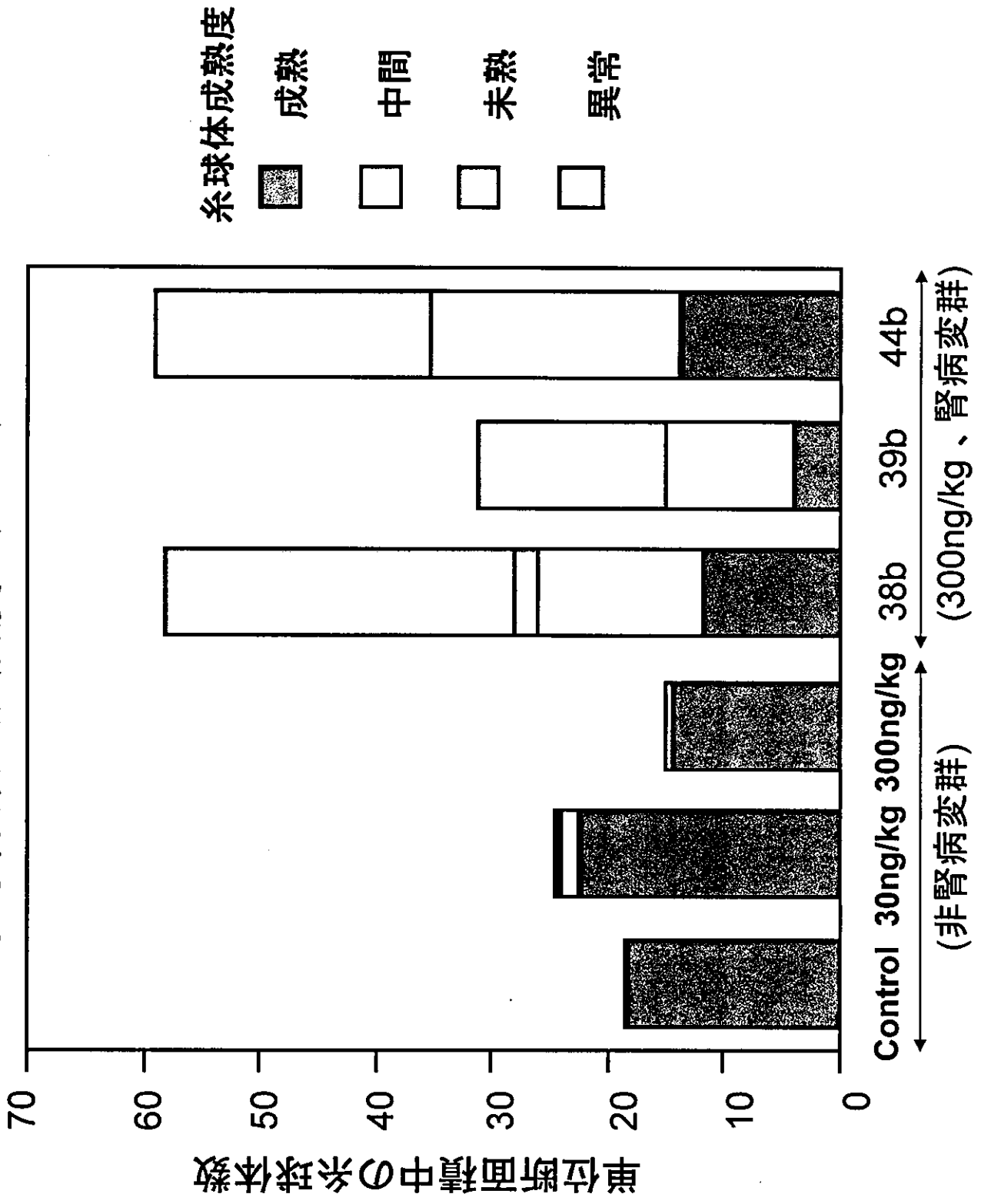


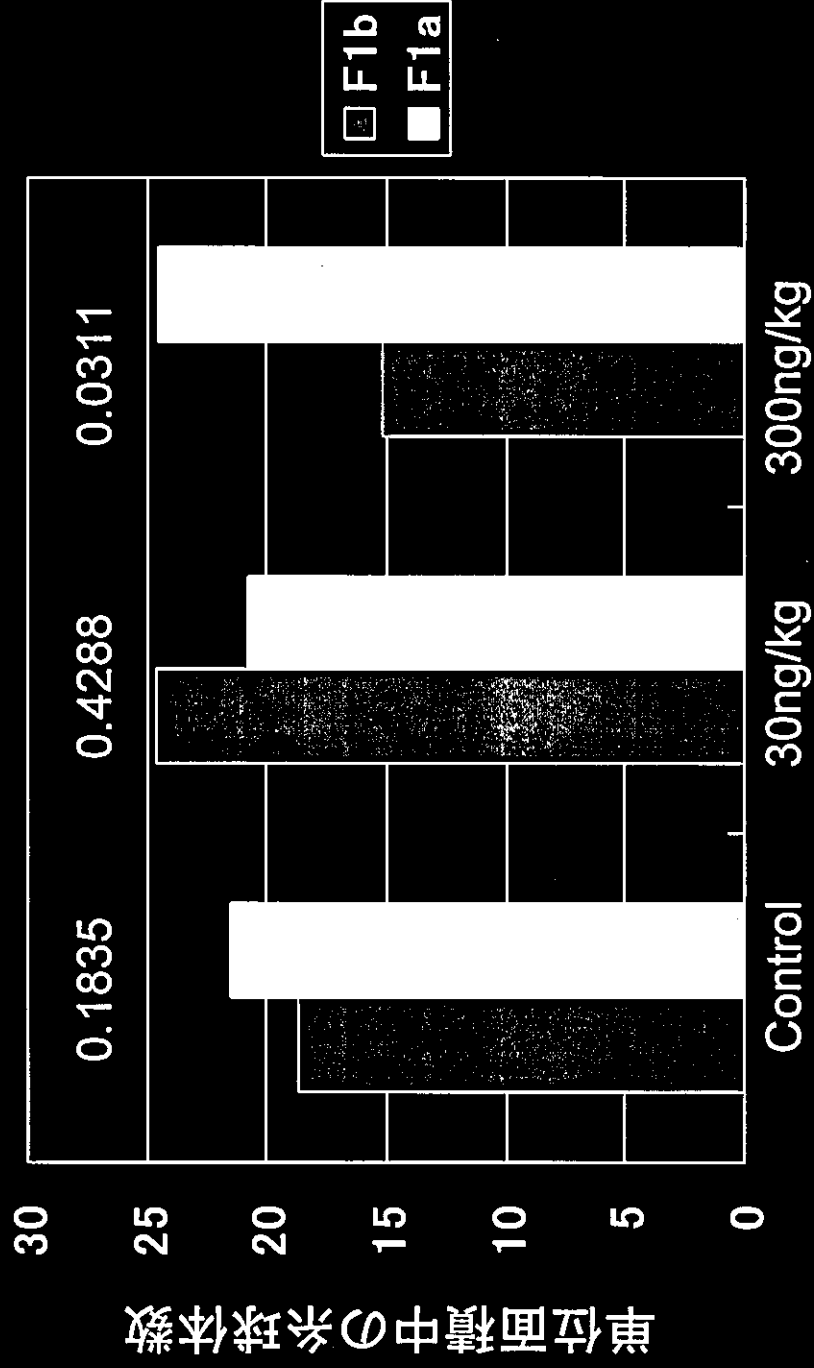
腎組織断面積に占める糸球体面積の割合 (F1b)



糸球体数と成熟度 (F1b)

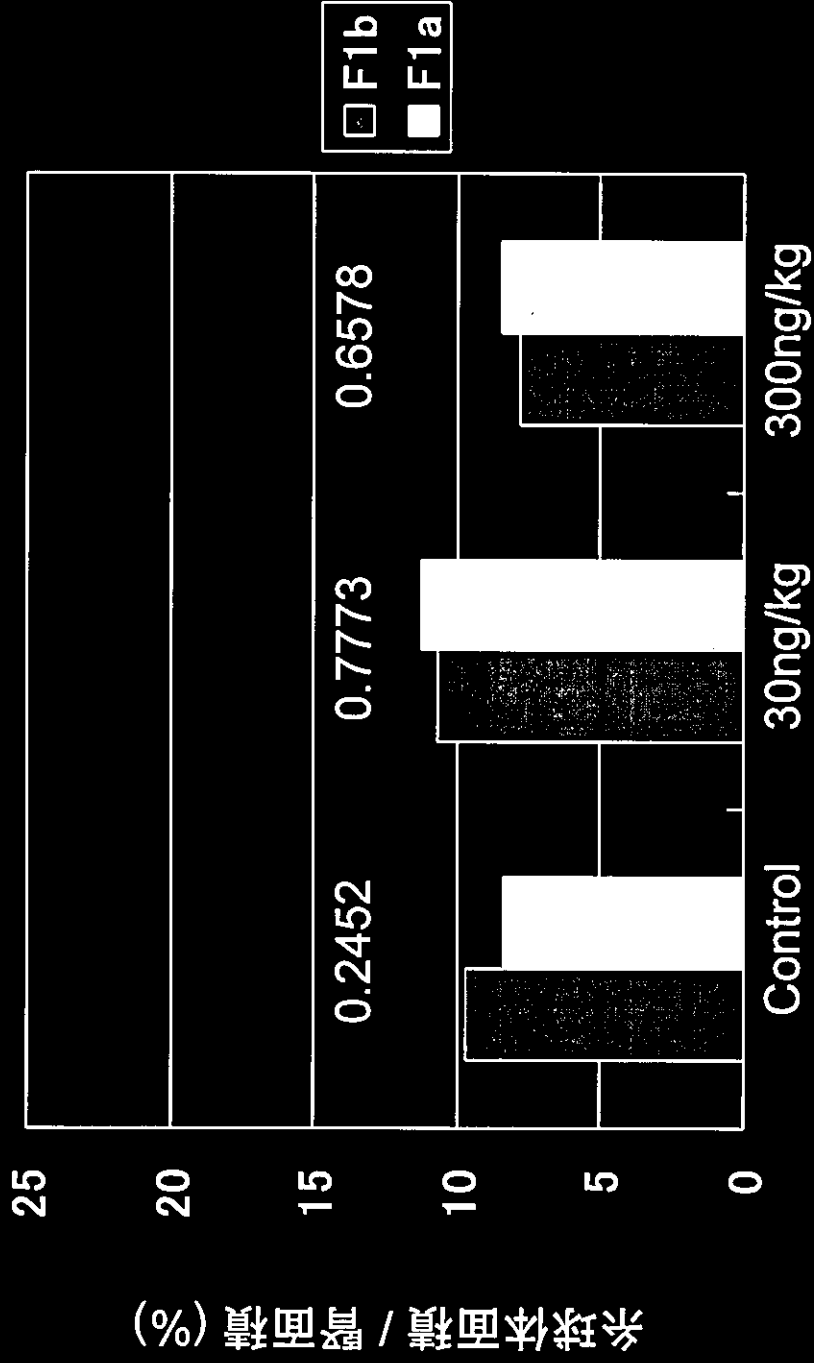


腎臓断面積中の糸球体数 (非病変群)



数字はF1aF1b間でのP値

腎臓断面積に占める糸球体面積の割合 (非病変群)



数字はF1aF1b間でのP値

厚生労働科学研究費

平成14年度～16年度総合

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

分担研究者	久保田	俊一郎	東京大学教授
分担研究者	野水	基義	北海道大学助教授
共同研究者	浅岡	一雄	京都大学助手
共同研究者	福里	利夫	帝京大学教授
共同研究者	村田	宣夫	帝京大学教授
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人体への影響が懸念されている。特にダイオキシン類による人体への影響が親世代のみならず、親世代から次世代へ及ぶことが懸念されている。平成10年にヒトにおけるダイオキシン類のTDIが、齧歯類の実験結果を基にして、4 pg/kg/日と設定された。本研究班ではヒトに最も近縁のアカゲザルを用いて、TDI値の妥当性の検討に役立つ結果を得て、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、免疫能、発癌性について研究してきた。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。F1b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。本分担研究は、TCDD投与による生体へ影響をタンパク質レベルで解析した。ダイオキシン曝露サルの乳腺組織タンパク質を2次元電気泳動により展開して約300個のスポットについて発現変動を網羅的に調べた。また、肝臓、脳におけるタンパク質発現変動をウエスタンブロット法で解析した。その結果、2次元電気泳動での解析において、30および300 ng/kg TCDDによるタンパク質変動が認められた。また、ウエスタンブロット法での解析において、肝臓、脳において、30ng/kg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。このように、タンパク質解析の結果からは、300 ng/kg TCDDのみならず、30ng/kg TCDD投与の影響もあると考えられた。TDI値の妥当性の検討には、マクロレベルでの研究結果とあわせて総合的な判断が必要である。

A. 研究目的

研究目的は、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) の生体への影響を明らかにすること、また TCDD の影響をタンパク質レベルで解析することである。さらに、本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。F1b の投与量は、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。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)。F0 アカゲザルを分娩後 3—4 年間飼育、観察を行ったのち剖検し、タンパク質解析を行った。肝臓、大脳 (中心前回)、扁桃体については、ウエスタンブロット法でタンパク質の発現変動の解析を行った。2次元電気泳動は網羅的なタンパク質の発現変動を解析するため行った。

(倫理面への配慮)

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 µg-100 µg のタンパク質を用いてウエ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。2次元電気泳動は、すでに確立された方法で、最初に等電点電気泳動 (pH 4—7) を行い、引き続き、SDS ポリアクリルアミド電気泳動を行った。Silver stain kit を用いて、タンパク質を染色し、spot の量的変動を解析した。

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 で見られたほどの顕著な差は見られなかった。

2. タンパク質解析結果

乳腺組織 2次元電気泳動結果
control, TCDD30ng/kg, TCDD 300ng/kg の結果を図に示す。

Control と比較した場合、TCDD 30ng/kg および TCDD 300ng/kg 共に、少なくとも、数個の spot が量的に増加および減少していた。

TCDD 投与長期経過後 (3年以上) の影響を解析するため、ウェスタンブロットティング法により解析し、TCDD 投与により変動するタンパク質の検出をスクリーニングした。

本解析に使用したアカゲザルは以下である。

コントロール群 2頭 サル 6, 12
30 ng/kg 群 3頭 サル 19, 28, 29
300 ng/kg 群 3頭 サル 34, 40, 57
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および脳において複数のタンパク質に発現変動が見られた。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 — 3-11 に示した。

TCDD 投与長期経過後の F0 サル肝臓において統計的に有意なタンパク質の発現変動が見られた。

肝臓、大脳 (中心前回)、扁桃体において、共通して発現変動するタンパク質は、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 とリン酸化 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、それぞれ、2.17 倍、2.49 倍と有意に増加した。また大脳 (中心前回) の CYP1A1 は 30, 300 ng/kg において対照群と比較して、それぞれ、1.37 倍と 1.07 倍であった。扁桃体では 30, 300 ng/kg において対照群と比較して、それぞれ、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、対照群と比較して、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、対照群と比較して、0.42 倍と 0.58 倍であった。TCDD 投与により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、中心前回に較べより顕著であった。

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。

癌で発現上昇が認められる 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。

細胞死の情報伝達系で重要な Bad は肝臓において、30, 300 ng/kg 投与で、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。

肝臓において変化の認められたものはアポトーシスを誘導する 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増殖や発癌に関与する Raf1 の発現が誘導され、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 AMPK α (AMP-activated protein kinase), c-Jun, 脳由来神経栄養因子である BDNF (brain-derived neurotrophic factor) に発現変動が見られた。

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 においてみられた差は認められなかった。F1a と F1b におけるこれらの違いの原因は明らかでない。

乳腺組織 2 次元電気泳動の結果、Control と比較した場合、TCDD 30ng/kg および TCDD 300ng/kg 共に、少なくとも、数個の spot が量的に増加および減少していた。本結果は、変動した spot のタンパク質同定を行っていないが、300ng/kg のみならず、30ng/kg の影響もあることを示した。

以下に記述するウェスタンブロット法による個別のタンパク質発現の解析においても、同様の結果が得られており、2次元電気泳動とウェスタンブロット法という異なる方法で30ng/kgの影響もあることを示した。

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法による解析

EGFR は増殖因子 EGF の受容体であることから癌化に伴い誘導されると考えられており、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、さらに病理組織学的に増殖性病変が肝臓と胆管に認められたことから、さらに長期の観察で癌化に繋がる可能性も考えられる。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増大したことから、細胞死および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法による解析

運動野として知られる中心前は中枢運動神経系に関与する脳の部位である。本研究の結果、中心前回と扁桃体と比較して、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種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 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極めて興味深く 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、この結果は重要であると考えられる。

E. 結論

ダイオキシン曝露サルの乳腺組織タンパク質を2次元電気泳動により展開して約300個のスポットについて発現変動を網羅的に調べた。また、肝臓、脳におけるタンパク質発現変動をウェスタンブロット法で解析した。その結果、2次元電気泳動での解析において、30および300 ng/kg TCDDによるタンパク質変動が認められた。また、ウェスタンブロット法での解析において、肝臓、脳において、30ng/kg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。このように、タンパク質解析の結果からは、300 ng/kg

TCDDのみならず、30ng/kg TCDD 投与の影響もあると考えられた。TDI 値の妥当性の検討には、マクロレベルでの研究結果とあわせて総合的な判断が必要である。

F. 研究発表

論文発表

- (1) Asaoka, K., Iida, H., Suzuki, J., Watanabe, K., Inoue, M., Fukusato, T., Murata, N., Nomizu, M., Nagata, R., Kubota, S. Gene expression disorder in various tissues in rhesus monkeys treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via subcutaneous single injection. Organohalogen Compounds 64: 423-426, 2003
- (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) 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, amygdaroid body and liver of rhesus monkey. (submitted to Chemosphere)
- (5) 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)
- (6) 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
- (7) 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

(8) 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)

2 学会発表 国際学会

K. Asaoka, H. Iida, Y. Kamanaka, T. Nishimura, M. Wakita, J. Suzuki, K. Watanabe, Y. Ishikawa, S. Kawashima, C. Mori, M. Yasuda, S. Kubota Gene expression resemblance between *Macaca* monkey and human, and its application for environmental toxicogenomics. The 5th Asia Federation for Medical Chemistry (AFMC) International Medical Chemistry Symposium (October 14-17, 2003, Kyoto, Japan) Abstracts p. 179

K. Asaoka, H. Iida, J. Suzuki, K. Watanabe, M. Inoue, T. Fukusato, N. Murata, M. Nomizu, R. Nagata and S. Kubota Gene expression disorder in various tissues in rhesus monkeys treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via subcutaneous single injection. Dioxin 2003 Conference. The 23rd International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants

(PoPs) (August 24-29, 2003. Boston, Massachusetts, USA) Abstracts p. 423

K. Asaoka, H. Iida, J. Suzuki, T. Nishimura, M. Wakita, M. Ohba, H. Okamura, S. Kubota Comprehensive analysis of gene expression in monkey tissues and development of DNA microarray for the detection of environmental chemical affection. The 5th International workshop on advanced genomics (June 26-27, 2003. Yokohama, Japan) Abstracts p. 119

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, 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 subcutaneous ly injected with 2, 3, 7, 8-tetra chlorodibenzo-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.

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.

国内学会

飯田景子、釜中慶朗、鈴木樹理、脇田真清、西村剛、渡辺邦夫、森千里、浅岡一雄(2003) ヒトとマカクサルに発現する遺伝子の類似性を用いたエコトキシコゲノミックス. 日本内分泌攪乱化学物質学会第6回研究発表会(平成15年12月2-3日、仙台市) 講演要旨集 p. 428

浅岡一雄、飯田景子、釜中慶朗、鈴木樹理、西村剛、脇田真清、渡辺邦夫、石川雄一郎、森千里、安田峯生、久保田俊一郎(2003) マカクサルの発現遺伝子マイクロアレイを用いたダイオキシン影響解析. 日本分子生物学会第26回年会(平成15年12月10-13日、神戸市) 講演要旨集 p. 680

S. Kubota, T. Ihara, Y. Nishida, T. Fukusato, N. Murata, M. Nomizu, H. Iida, K. Asaoka (2003) Effect of 2, 3, 7, 8-TCDD on gene expression in tissues in rhesus monkeys. 日本内分泌攪乱化学物質学会第6回研究発表会(平成15年12月2-3日、仙台市) 講演要旨集 p. 334

浅岡一雄、飯田景子、釜中慶朗、渡辺邦夫、鈴木樹理、西村剛、脇田真清、

大場光芳、岡村浩、久保田俊一郎(2004) 環境化学物質の乳部に与える影響と乳部疾患の検査用マイクロアレイの開発. 日本薬学会第124年会(平成16年3月29-31日、大阪市) 講演要旨集 p29[P2]II-376

浅岡一雄、飯田景子、釜中慶朗、鈴木樹理、西村剛、脇田真清、渡辺邦夫 ニホンザルの胎生初期に高頻度で発現している遺伝子群の網羅的解析. 第20回日本霊長類学会年会(2004年7月2日-4日、犬山市) 講演要旨集 p43

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)

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.

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

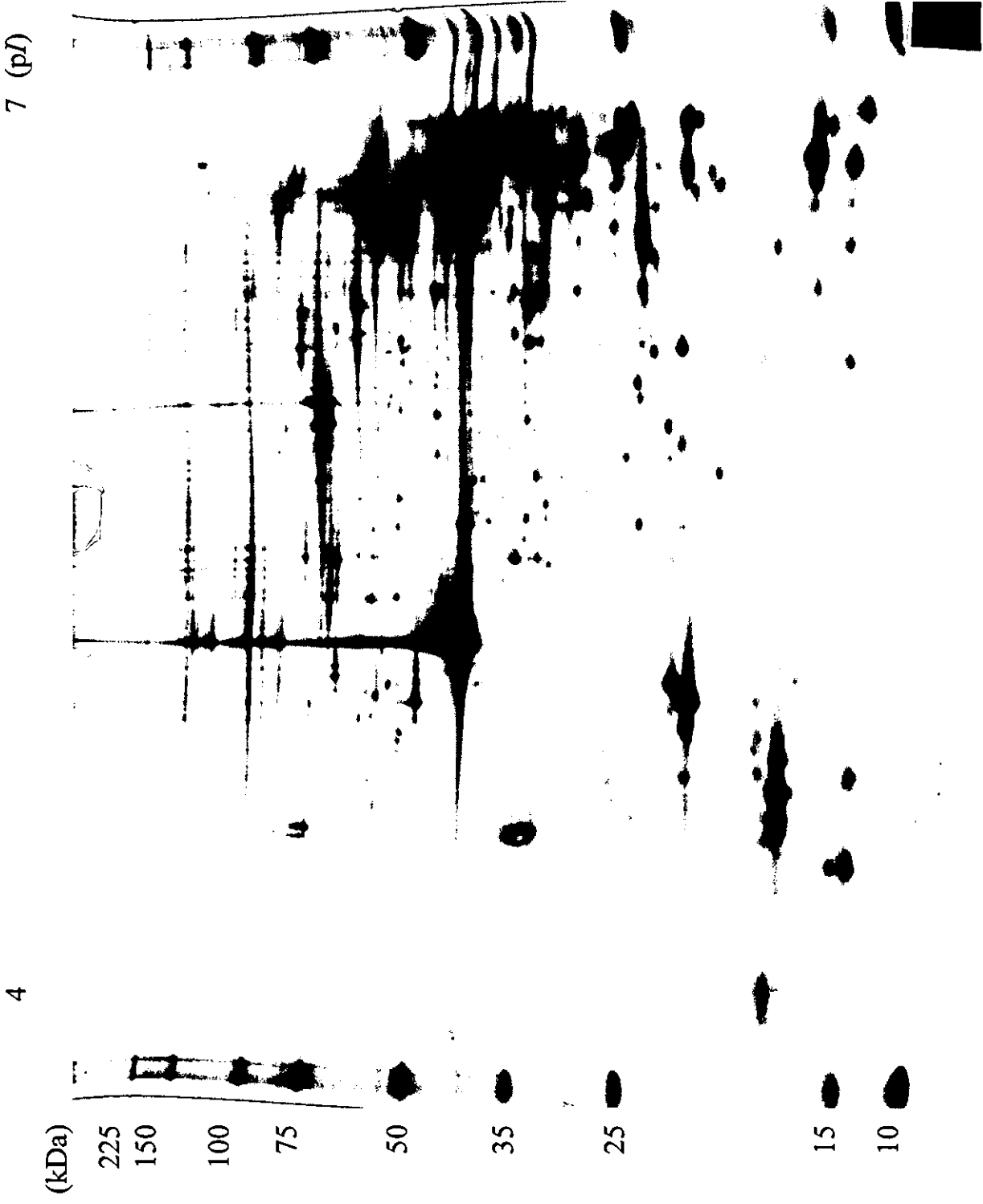
TCDD-treated rhesus monkeys during pregnancy. 第7回日本内分泌攪乱化学物質学会大会 (2004年12月14日-15日, 名古屋市) 講演要旨集 p316

Korenaga, T., Kubota, S., Ohta, M., Asaoka, K., Toida, S., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., 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

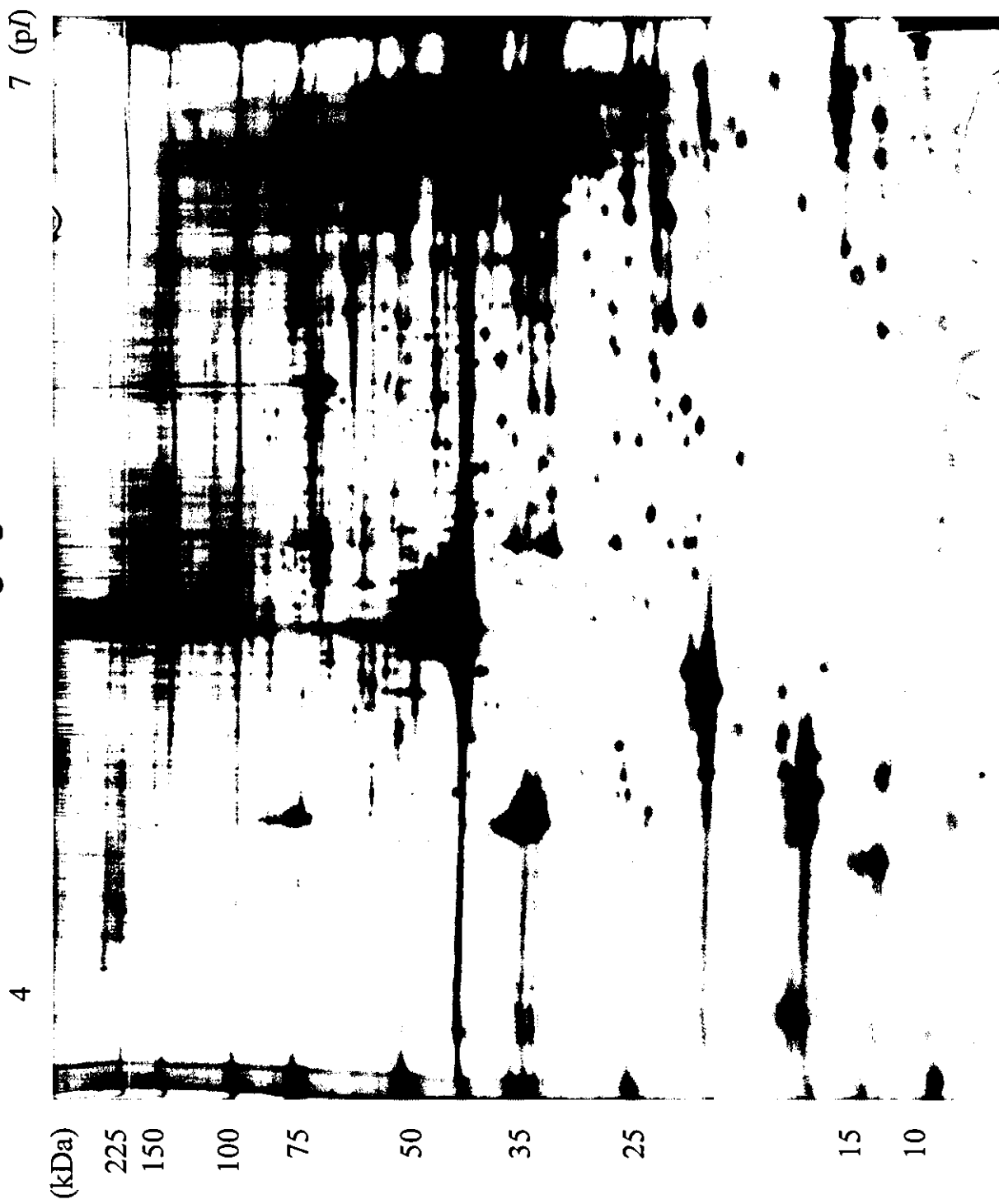
Asaoka, K., Iida, H., Kamanaka, Y., Suzuki, J., Wakita, M., Watanabe, K., Mori, C., Inouye, M., Kubota, S. Phylogenetic characteristics of genes expressed in macaque monkeys and the Application for ecotoxicogenomics of dioxin disorder. 第77回日本生化学会大会 (2004年10月13日-16日, 横浜市)

G 知的所有権の取得状況
なし

乳腺control 2次元電気泳動

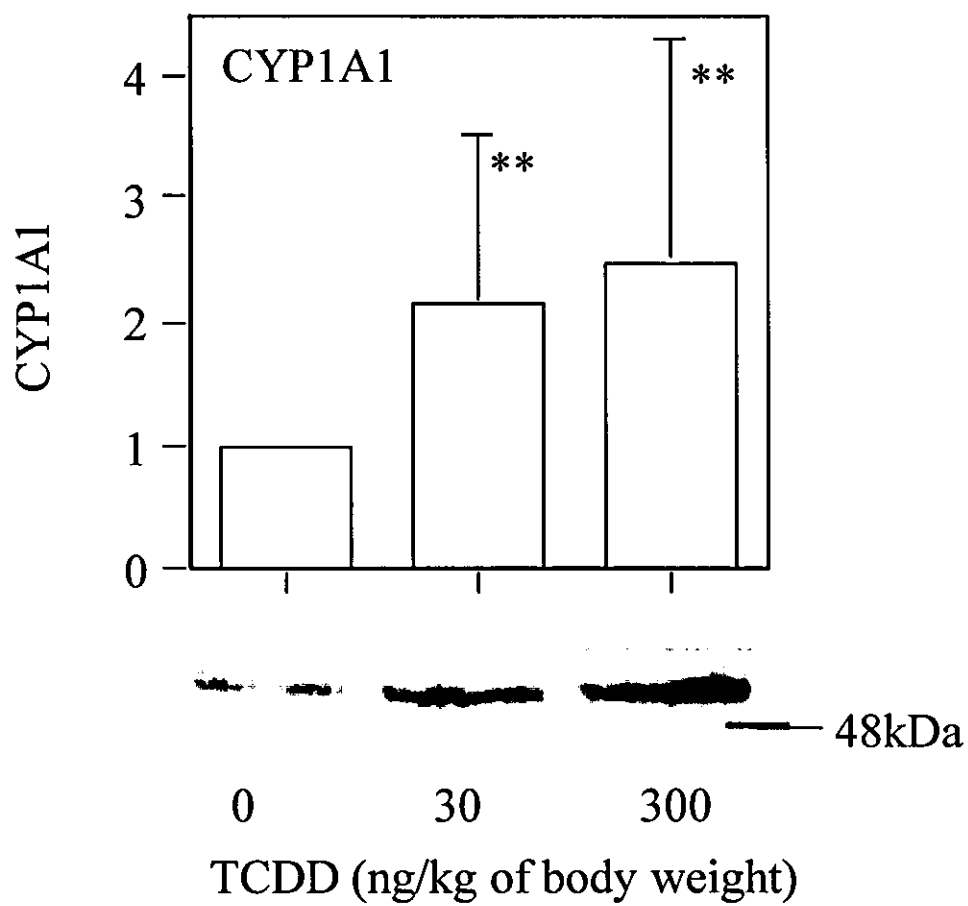


乳腺TCDD30ng/kg 2次元電気泳動



乳腺TCDD300ng/kg 2次元電気泳動





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 -

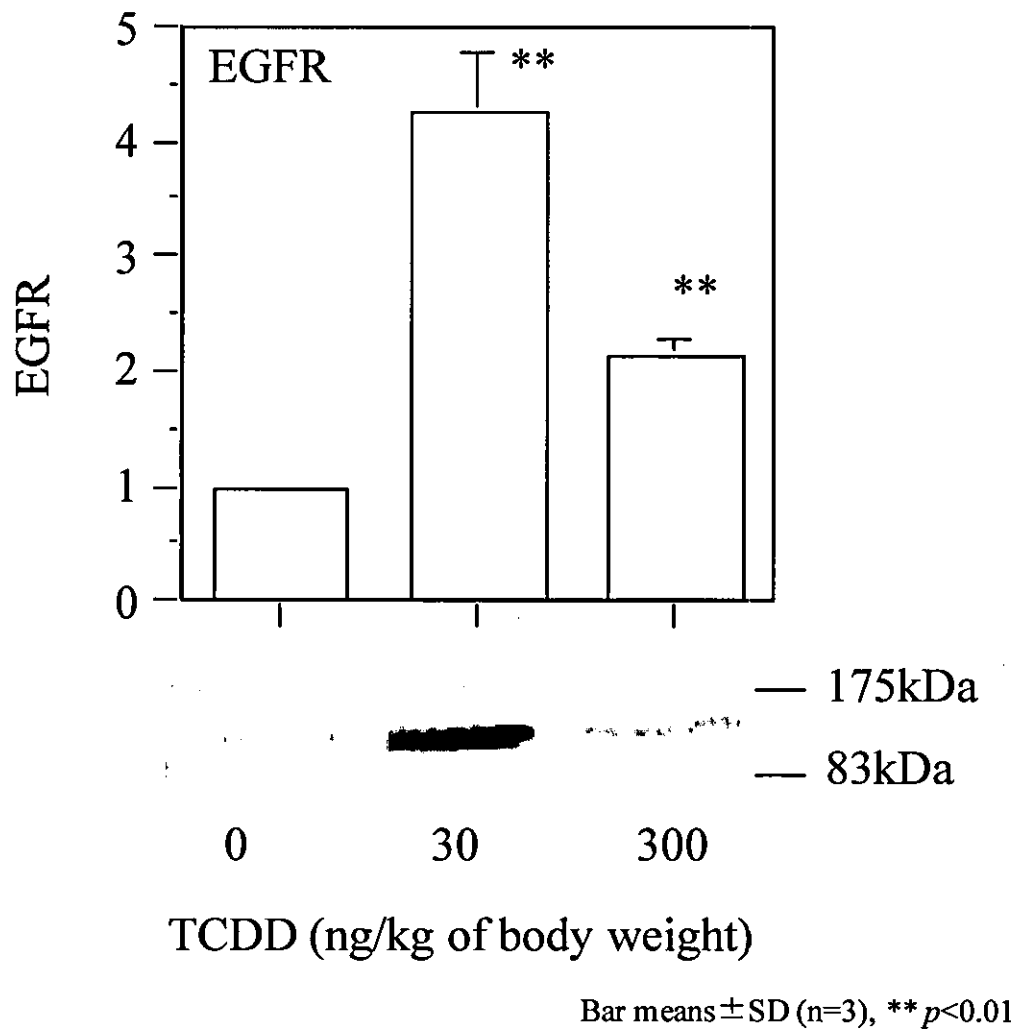
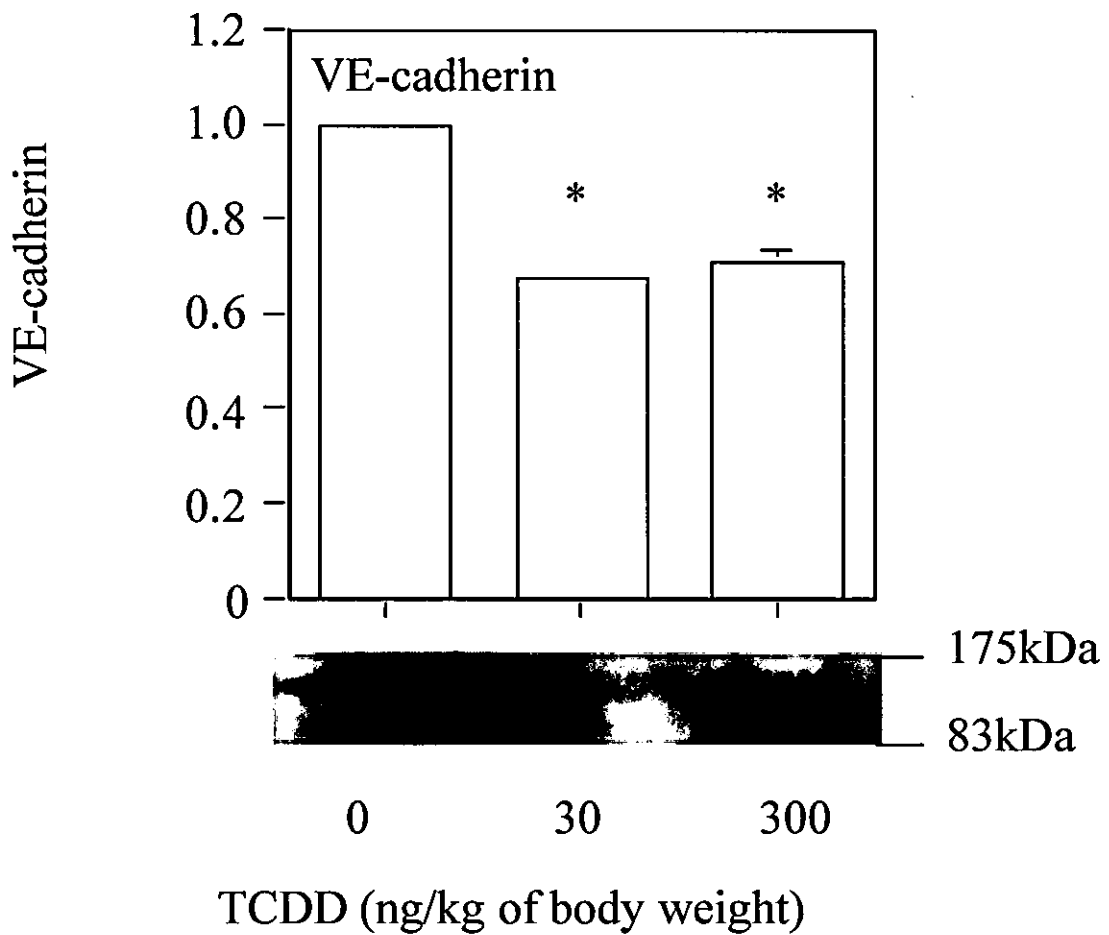


図1-2. TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における
タンパク質変動
-EGFR -



Bar means \pm 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 -

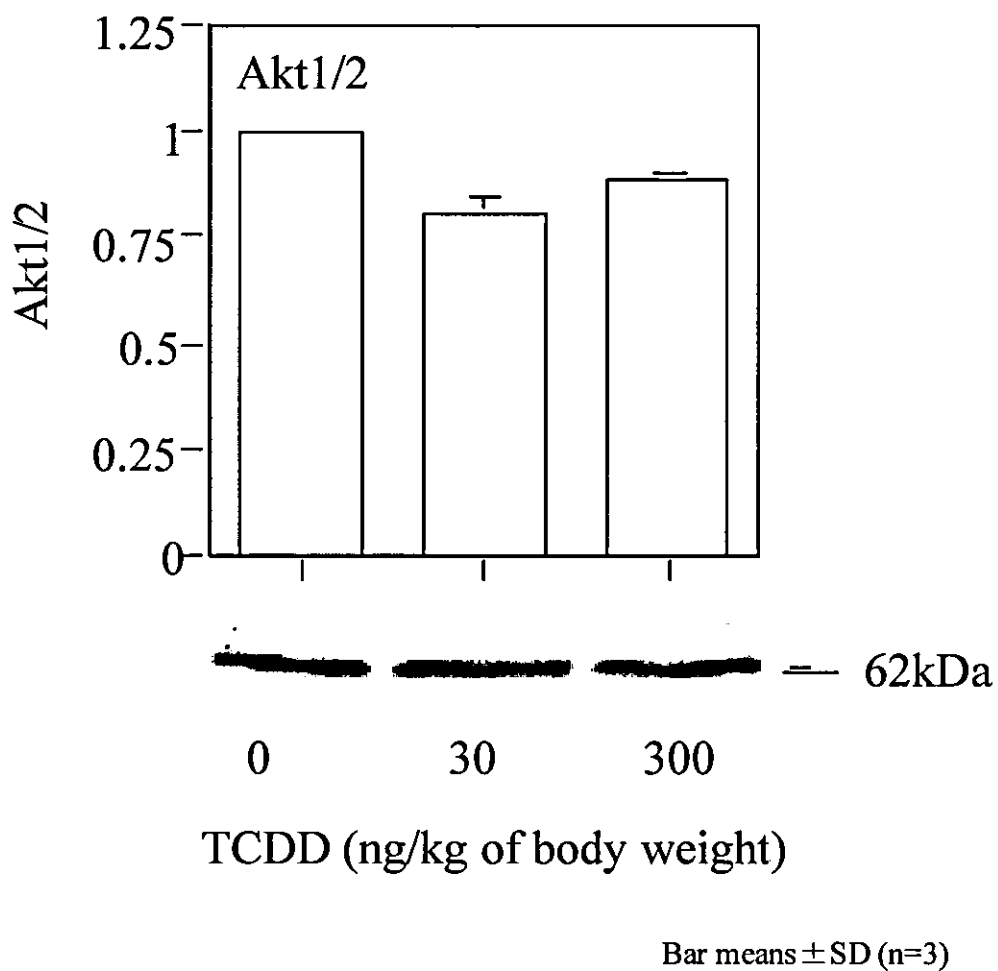


図1-4. TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における
タンパク質変動
-Akt1/2 -