



▶▶▶ ご利用に当たって (readme.htm)

■ 一般学術発表

- 要旨検索
- 発表される方へ

■ 会頭講演・受賞講演・特別講演・シンポジウム

- 要旨検索
- 講演者・座長の方へ

■ プログラム

- 年会日程一覧(PDF)
- 特別講演・シンポジウム等講演者(座長)一覧(PDF)
- 一般学術口頭発表(ワークショップ) (PDF)
- 一般学術ポスター発表 (PDF)
- 会場案内
- 懇親会
- 日本薬学会125周年祝賀会・特別記念講演会
- ランチョンセミナー一覧
- プレコングレス
- 薬学市民講演会
- 総会等行事(PDF)
- 薬剤師研修認定の受講シール申請
- 参加される方へ

■ その他

- 展示
- 広告
- 謝辞(PDF)

□ お問い合わせ : 125info@pharm.or.jp

The Pharmaceutical Society of Japan

Powered by Maxmilla Systems

サルの胎児に発現する遺伝子群の網羅的解析

○浅岡 一雄¹, 飯田 景子¹, 釜中 慶朗¹, 渡辺 邦夫¹, 鈴木 樹理¹, 脇田 真清¹, 森 千里², 久保田 俊一郎³ (¹京都大霊長類研, ²千葉大院医, ³東京大院総合文化)

【目的】薬物の効能や環境に由来する化学物質の毒性において、胎児は成体と異なる反応性を示すことや動物の種差があることが知られている。これらの性質はこの時期に発現している分子の特性によって特異性が担われると考えられる。このため、マカクザルの胎児に発現する遺伝子を網羅的に単離して、発現遺伝子の種類やヒトの遺伝子などとの類似性と機能について調べた。

【実験方法】マカクザルの胎児から常法により mRNA を調製したのち、オリゴキャップ法により完全長 cDNA ライブラリーを作製した。約 3 千個のクローンについて塩基配列を解析して Blast 検索ののちデータベース化した。遺伝子の配列比較からサルとヒトの類似度を算出した。データベース化したサルの遺伝子について同一配列のクローン数から発現頻度を解析した。高頻度のクローンについて全長塩基配列を解析して機能を調べた。

【結果・考察】サルのクローンについて塩基配列を解析してヒトの遺伝子配列と比べると分子構造では 94%、発現頻度では 96%、平均して 95% の類似度であった。ラット、マウスなどとヒトの間での発現遺伝子の類似度は約 80% と報告されており、発現遺伝子においてサルは極めてヒトに類似し、ヒトのモデル動物としてサルを用いる実験の有用性が示された。胎児に発現する高頻度の遺伝子として約 60 個の遺伝子が知られ、その機能を調べると細胞骨格関連因子、タンパク質合成関連因子、血液タンパク質、糖質・核酸・アミノ酸などの生体成分関連因子、転写因子などがあつた。その他に仮想的分子や機能未報告の分子が含まれていた。塩基配列から発現遺伝子の動物系統間における分子進化をみると、系統的類似度は個々の分子で異なっていたが、総じて分子構造はヒトに極めて類似していた。これらの分子は仮想的分子や機能未知の分子を含めて、胎児の機能維持や発生に重要なネットワークを構成して特異性を方向づけていると考えられる。

Endocrine Disrupters

環境ホルモン学会

Research

正式名 日本内分泌攪乱化学物質学会

第7回研究発表会
要旨集

The 7th Annual Meeting of Japan Society
of Endocrine Disrupters Research

PROGRAM and ABSTRACTS



14-15, December, 2004

NAGOYA CONGRESS CENTER

Organized by Japan Society of Endocrine Disrupters Research

日時／2004年12月14日(火), 15日(水)

会場／名古屋国際会議場

主催／環境ホルモン学会 (正式名 日本内分泌攪乱化学物質学会)

日本に生息するサルのダイオキシン汚染と四肢奇形性の検討
 Contamination of dioxin in monkey in Japan and the investigation
 of dioxin effect on limb malformations of monkeys

浅岡一雄¹、飯田景子¹、渡辺邦夫²、宮地和夫³、郷田浩志³、伊原敏夫⁴、
 安田峯生⁵、久保田俊一郎⁶

Kazuo Asaoka¹, Hiroko Iida¹, Kunio Watanabe², Kazuo Miyaji³, Hiroshi Goda³,
 Toshio Ihara⁴, Mineo Yasuda⁵, and Shunichiro Kubota⁶

¹ Department of Molecular and Cellular Biochemistry, and ² Field Research Center, Primate Research
 Institute, Kyoto University, 41-2 Kanrin, Inuyama, Aichi 484-8506, Japan

³ Towa Kagaku Co., Ltd., 6-5 Funairi, Naka-ku, Hiroshima 730-0841, Japan

⁴ Safety Research Facility, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., 2438 Miyanoura, Yoshida-cho,
 Kagoshima 891-1394, Japan

⁵ Department of Clinical Engineering, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University, 555-36
 Gakuendai, Kurose-cho, Hiroshima 724-0695, Japan

⁶ Department of Life Science, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, 3-8-1
 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

Some monkeys with limb malformations have been found and producing at semi-wild populations in Japan. This phenomenon must be clear as human models because molecular and physiological similarity between human and monkeys. The chromosomal abnormality of these monkeys with the malformations reported to have no difference from that of the normal limb monkeys. Therefore some kind of environmental chemicals has been suspected to occur the malformations and studied on it with agricultural chemicals and bio toxins that show to have weak relations but not clear. We investigated their monkey malformations with the relation of a remarkable pollutant, 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), from the public incinerator by the methods of epidemiology and administration. **Epidemiology:** the uptake of TCDD in the monkeys at two places in Japan. One is semi-wild groups with the malformations and the others is breeding monkeys in urban. Every 10 ml of individual blood was used for the measurement of TCDD using Mass-spectrometer and calculated as TEQ. **Administration:** TCDD (0, 30, and 300 ng/kg) was subcutaneously administered to pregnant rhesus monkeys from at 24 days gestation and followed until 90 days after birth. **Results:** dioxin isomers were detected as natural uptake from the two places living monkeys. Their TEQs from the epidemiological view showed no difference between semi-wild and urban or between the malformation monkeys and normal monkeys. Some monkeys with 300ng/kg TCDD bore babies with abnormal tooth but babies with the limb malformations were not found in the experimental conditions. **Conclusion:** these results show the natural uptake levels of TCDD isomers in monkey in Japan and the no relation of the dioxin effects on the malformations of monkeys that is occurring naturally. Further studies are necessary to clarify the environmental materials that effect on limb malformations.

Prenatal and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) induces renal injury in rhesus monkeys

Toshio Fukusato¹, Tatsumi Korenaga¹, Mari Ohta², Kazuo Asaoka³, Hiroshi Sumida⁴, Mineo Yasuda⁵, Akihiro Arima⁶, Nobuo Murata⁷, Shunichiro Kubota²

¹Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, ²Department of Life Sciences, Graduate school of Arts and Sciences, The University of Tokyo, ³Primate Research Institute, Kyoto University, ⁴Departments of Clinical Radiology and ⁵Clinical Engineering, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University, ⁶Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ⁷Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital

Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) results in wide variety of effects including immunological dysfunction, teratogenicity and carcinogenesis. Renal involvement by TCDD toxicity has been reported in rodents, horses, and cats. Prenatal exposure to a high dose of TCDD is known to induce hydronephrosis in the mouse. In this study, we found a peculiar form of interstitial and peripelvic fibrosis in the kidney of rhesus monkeys exposed during prenatal and lactational period to TCDD.

Materials and methods: TCDD (0, 30, 300ng/kg of body weight) dissolved in a mixture of toluene and DMSO was subcutaneously administrated to pregnant female monkeys on gestation day 20 (GD20), followed by injection with 5% of the initial dose every 30 days during pregnancy and lactation until GD90. Offspring that died by postnatal day (PND) 1100 were necropsied and examined macroscopically and histopathologically.

Results: Numbers of dams in each group (0, 30, 300ng/kg) were 23, 20, and 20, respectively; live births, 18, 15, and 16; postnatal deaths, 6, 3, and 9. The cause of postnatal death included pneumonia in one monkey and renal failure in two. Renal interstitial and peripelvic fibrosis with or without atrophic papilla was found in 5 (56%) of 9 offspring of dams exposed to relatively high dose of TCDD (300ng/kg), which were alive until PND1 to 465. The renal lesion was associated with renal tubular damage and function failure. An immunohistochemical study revealed predominant proliferation of vimentin-positive fibroblasts in these lesions. No remarkable abnormalities were detected in the kidneys of 6 and 3 offspring of controls and dams exposed to relatively low dose (30ng/kg) of TCDD.

Conclusions: This is the first report that describes a peculiar form of renal interstitial and peripelvic fibrosis developed in offspring of rhesus monkeys exposed during prenatal and lactational period to TCDD. The renal lesions developed exclusively in offspring of dams exposed to relatively high dose (300ng/kg) of TCDD.

(Supported by Health Science Research Grants for Research on Environmental Health from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.)

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

Mari Ohta¹, Satoshi Akema¹, Masami Tsuzuki¹, Tatsumi Korenaga², Toshio Fukusato², Kazuo Asaoka³, Nobuo Murata⁴, Motoyoshi Nomizu⁵, Akihiro Arima⁶, Mineo Yasuda⁷ and Shunichiro Kubota¹

¹ Department of Life Sciences, Graduate school of Arts and Sciences, The University of Tokyo, ² Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, ³ Primate Research Institute, Kyoto University, ⁴ Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital, ⁵ Division of Bioscience, Graduate School of Environmental Earth Science, Hokkaido University, ⁶ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Drug-Safety Research, ⁷ Department of Clinical Engineering, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University

妊娠中に TCDD 曝露を受けたアカゲザルの長期経過後のシグナル伝達系タンパク質の変動

太田万理¹, 明間聡史¹, 都築正実¹, 是永龍巳², 福里利夫², 浅岡一雄³, 村田宣夫⁴, 野水基義⁵, 有馬明宏⁶, 安田峯生⁷, 久保田俊一郎¹

¹ 東京大学大学院総合文化研究科, ² 帝京大学医学部病理学, ³ 京都大学霊長類研究所, ⁴ 帝京大学溝口病院外科, ⁵ 北海道大学地球環境科学科, ⁶ (株) 新日本科学安全性研究所, ⁷ 広島国際大学保健医療学部臨床工学科

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) is known to produce a wide range of toxic and biochemical effects in experimental animals, including neurological dysfunctions, teratogenesis and carcinogenesis. We have been studying the metabolism and effects of a single administration of TCDD on pregnant monkeys (F0) and F1 rhesus monkeys. Although a lot of information is available from studies in rodents, not much is known of the low dose effects of TCDD on protein expression in non-human primates. The focus of the present study is to investigate long-term effects of TCDD on the signal transduction pathway-related protein levels in liver and brain of TCDD-treated F0 monkeys during pregnancy. All procedures involving animal care were in accord with the institutional guidelines in compliance with national laws. 2,3,7,8-TCDD (0, 30 and 300 ng/kg of body weight) was subcutaneously administered to pregnant monkeys. We observed alterations of signal transduction-related protein levels in liver and cerebrum analyzed by western blotting concerning of rhesus monkeys (F0) at more than 3 years after a single administration of TCDD. The level of CYP1A1 in the liver was increased in the TCDD-treated liver. In the cerebrum, there was no significant difference of CYP1A1 protein levels among control and TCDD groups. VE-cadherin protein levels in liver and cerebrum of TCDD-treated monkeys were decreased 0.4-fold and 0.5-fold in 30 ng and 300 ng of TCDD/kg group, respectively. Epidermal growth factor receptor protein levels were increased 1.9-fold in liver and 2.8-fold in cerebrum of 30 ng TCDD/kg-treated monkeys, but not in the 300 ng of TCDD/kg group. The levels of phosphorylated Akt protein expressions were increased 2.1-fold in liver and 1.5-fold in cerebrum of 300 ng TCDD/kg-treated monkeys. The protein levels of Bad were significantly increased 2.7-fold in the liver and 1.8-fold in the cerebrum of TCDD (300 ng/kg)-treated group. There are few reports, which investigated the effect of TCDD on signal transduction-related protein levels in liver and cerebrum of rhesus monkeys. The results in this study suggest that a single administration of low dose TCDD may induce apoptosis in liver and cerebrum. To elucidate whether TCDD induces apoptosis and carcinogenesis, we are currently studying the effect of TCDD at molecular level. This study is ongoing, and we will examine the effects of a single administration of low dose TCDD on signal transduction pathway-related protein expression in various organs in F1 monkeys. (Supported by Health Science Research Grants for Research on Environmental Health from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan)

Hepatic injury in rhesus monkeys injected with low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin during gestation and lactation

Tatsumi Korenaga¹, Shunichiro Kubota², Mari Ohta², Kazuo Asaoka³, Suzuko Toida¹, Nobuo Murata⁴, Motoyoshi Nomizu⁵, Akihiro Arima⁶, and Toshio Fukusato¹

¹Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, ²Department of Life Sciences, Graduate school of Arts and Sciences, The University of Tokyo, ³Primate Research Institute, Kyoto University, ⁴Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital, ⁵Division of Bioscience, Graduate School of Environmental Earth Science, Hokkaido University, ⁶Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) is the most toxic member of dioxins which are environmentally and biologically stable. The liver is one of the central organs in which TCDD is metabolized after absorption into the human and animal bodies. In the present study, liver injury in rhesus monkeys after subcutaneous administration of low dose of TCDD during pregnancy and lactation was investigated.

Materials and methods: TCDD (0, 30, 300ng/kg of body weight) dissolved in a mixture of toluene and DMSO was subcutaneously administered to pregnant female monkeys on gestation day 20 (GD20), followed by injection with 5% of the initial dose every 30 days during pregnancy and lactation until GD90. Control monkeys were administered vehicle alone. Three years after administration, ten monkeys, including 3, 4, 3 in each group, were sacrificed. Macroscopic and histological studies of the liver followed by immunohistochemical and electron microscopic examination were carried out. Protein analysis was done using Western blotting.

Results: While no remarkable findings were evident in the liver of control monkeys, focal fatty change localized at the periphery of the liver and hepatic infarction with hemorrhage was found in 4 and 2 treated monkeys, respectively. Coagulation necrosis or cytolytic change and hemorrhage were indicated in the infarction and infarctoid lesions of the liver. Parenchymal hemorrhage, sinusoidal ectasia and intrasinusoidal microthrombi-formation were also disclosed in 2, 5 and 4 treated monkeys, respectively. Small cell hypercellularity of hepatocytes in the hepatic lobules was evident in 5 of 7 monkeys injected with TCDD. Immunohistochemical analysis showed intrasinusoidal alpha-SMA-positive cell hyperplasia in most TCDD-administrated monkeys. Hypercellularity of small hepatocytes which were negative for MIB-1 labeling was evident within hepatic lobules. Western blot indicated that expression of AhR and VE-cadherin, but not Arnt1, was lower in the liver tissues of TCDD-treated monkeys than in controls. CYP 1A1 expression was higher in the liver of TCDD-treated ones than in the control livers. Electron microscopic observation revealed sinusoidal endothelial cell injury with degeneration and sinusoidal luminal stenosis in the liver of TCDD-injected monkeys. No significant difference was found between 30 and 300 ng/kg group.

Discussions and Conclusions: These histopathological findings found in the liver of monkeys which were administered with TCDD suggest sinusoidal endothelial cell injury and impairment in intrasinusoidal microcirculation. Infarction and focal fatty change, that are rare events in the liver, are considered to be closely associated with intrahepatic circulatory impairment. There is no previous report describing these findings in the liver after injection with TCDD into the animal models although it has been reported that TCDD induced endothelial cell injury. It remains unclear whether or how TCDD induced intrasinusoidal endothelial cell injury.

(Supported by Health Science Research Grants for Research on Environmental Health from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.)

TCDD 妊娠・授乳期暴露の母ザルおよび児の免疫系への影響

徳田信子¹、安達泰弘¹、福本哲夫¹、安田峯生²、隅田寛³、福田剛司⁴、今井統隆⁴、有馬昭宏⁴、久保田俊一郎⁵

山口大学医学部人体機能統御学¹、広島国際大学保健医療学部臨床工学科²、広島国際大学保健医療学部診療放射線学科³、(株)新日本科学安全性研究所⁴、東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系⁵

TCDD(2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン)に暴露された母ザルおよび児の免疫系への影響を検討するために、血液を解析した。また、母ザルの胸腺の変化を検討した。【方法】アカゲザルを交配し、3群に分け、妊娠20日にTCDDを0(溶媒)、30または300 ng/kg皮下投与し、その後30日毎に初回投与量の5%量を維持量として投与した。出産後数年を経て、母児の採血を行い、血球数の計測およびフローサイトメーターによるリンパ球表面抗原の解析を行った。また、母ザル胸腺の重量計測・組織の検討を行った。【結果と考察】母児双方について、TCDD投与群ではリンパ球数・Tリンパ球数・CD4陽性Tリンパ球が減少する傾向が見られた。また、300 ng/kg投与群の母ザル胸腺では重量減少や正常では見られない組織所見が観察された。TCDDはリンパ球系、特に、胸腺を中心とするTリンパ球系に大きな影響があり、経胎盤および授乳によって児にも同様の影響を与えたと考えられた。(厚生労働科学研究費による。)

Effect of gestational and lactational exposure to TCDD on immune system of dams and offspring in rhesus monkeys

Nobuko Tokuda¹, Yasuhiro Adachi¹, Tetsuo Fukumoto¹, Mineo Yasuda², Hiroshi Sumida³, Takeshi Fukuda⁴, Noritaka Imai⁴, Akihiro Arima⁴, Shunichiro Kubota⁵

Department of Human Science, Yamaguchi University School of Medicine¹, Department of Clinical Engineering², Department of Clinical Radiology³, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Drug Safety Research Laboratories⁴, Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, University of Tokyo⁵

Rhesus monkeys were used in this investigation. Blood drawn from dams and offspring exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) was analyzed to investigate the effect on the immune system. Changes in the thymuses in dams were also examined. [Materials and Method] Rhesus monkeys were copulated and allocated to 3 groups. TCDD was administered subcutaneously at 0 (vehicle), 30 or 300 ng/kg to pregnant animals on Day 20 of gestation. 5% of the initial dose level was then administered every 30 days until day 90 after delivery to maintain blood concentration. Blood was drawn from dams and offspring several years after delivery in order to determine blood cell count and to analyze lymphocyte surface antigens using flow cytometry. [Results and Discussion] A tendency toward decreases in lymphocyte, T lymphocyte and CD4 positive lymphocyte counts was noted in dams and offspring in the TCDD group. Abnormal findings including a decrease in thymus weight in dams were noted in the 300 ng/kg group. It is thought that TCDD significantly affects the T lymphocyte system, primarily the thymus, and similarly affects offspring via the placenta and/or through milk.

(Health Science Research Grants for Research on Environmental Health from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan)

2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン(TCDD)の胎児・授乳期暴露を受けた
アカゲザル児精巣の変化

隅田寛¹⁾、松村俊彦²⁾、田中領華²⁾、青島由記江²⁾、安田峯生²⁾、有馬昭宏³⁾、久保田俊一郎⁴⁾

1) 広島国際大学保健医療学部診療放射線学科、2) 広島国際大学保健医療学部臨床工学科 3) (株) 新日本科学安全性研究所、4) 東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系

ダイオキシン類の耐容1日摂取量(TDI)は、わが国では4 pg/kg/日と定められている。この値はおもに齧歯類のデータを基礎に算出されたものである。ところが、齧歯類と霊長類では生体内でのダイオキシン類の長期的な代謝の様子が異なることが予想される。このため、TDIの妥当性は検討の余地がある。そこで、霊長類へのダイオキシン類投与実験によるデータの蓄積が望まれる。この目的のために、妊娠20日のアカゲザルに2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン(TCDD) 300 ng/kgを皮下投与、初回投与後30日毎に初回投与量の5%を追加投与し、生後90日まで体内負荷量を一定にするように維持量の投与を続け、その児の生後発育と生殖への影響を調べた。今回の投与量は、体内負荷量を考慮すると、ラット実験における最小毒性量の3倍に相当する。また、これまでの報告では、母ラットへの最小毒性量投与により児動物精巣内の精子細胞数の減少が認められたとされているので、今回は、生後361日から536日にかけて死亡した児の精巣組織について検討した。今回検索したのは、300 ng/kg TCDD暴露を受けた児は3例、溶媒のみの投与を受けた群(以下、対照群)は2例である。精巣の組織切片から単位面積あたりの精細管面積を計測した。その結果、TCDD暴露群の精細管面積は対照群に比較して約60%程度に低下していた。TCDD暴露群の精巣組織切片による形態的観察によると、強い浮腫が認められた。また、一部の精巣には高度な線維化が認められた。

今回の結果は、少数の生後死亡児についての所見であるので、なお死後変化等の影響を考慮する必要があるかもしれないが、TCDDの母体負荷が、その児の精巣発生に重大な影響を及ぼしている可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金による。)

Analysis of the testis tissue in rhesus monkeys exposed with TCDD in utero and lactational periods

Hiroshi Sumida¹⁾, Toshihiko Matsumura²⁾, Ayaka Tanaka²⁾, Yukie Aoshima²⁾, Mineo Yasuda²⁾, Akihiro Arima³⁾, Shunichiro Kubota⁴⁾

1) Department of Clinical Radiology, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University, 2) Department of Clinical Engineering, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University, 3) Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Drug Safety Research Laboratories, 4) Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, University of Tokyo

The current tolerable daily intake (TDI) of dioxin and dioxin related compounds has been set at 4 pg TEQ/kg/day. This value was calculated from the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) in experimental animals, mostly rodents. However, due to great differences in the biological half life of dioxins between humans and rodents, the validity of this calculation is questioned. Thus, the accumulation of the data for dioxin administration experiments to the primates was initiated. For this purpose, pregnant rhesus monkeys received 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) subcutaneously on day 20 of gestation at an initial dose level of 300 ng/kg. Controls received the vehicle. For maintenance of a certain body burden, 5% of the initial dose was given to dams every 30 days during pregnancy and lactation until 90 days after delivery. The present dosage corresponds to 3 times as LOAEL on the rat experiment when calibrated with body burden. As well known, TCDD has great effects on the spermatogenesis. In the present study, thus, we examined the histological changes of the testis of dead young at the age of 361 to 536 days after birth. Three cases of the treated group with TCDD and 2 cases of controls were examined. As results, the area of seminiferous tubules in the treated group with TCDD was decreased to about 60% of that of controls. The testes of two cases were edematous and that of one case was highly fibrous. These data revealed that TCDD distinctly affected with the testis development in the primates. (Supported by Health Science Research Grants for Research on Environmental Health from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.)



27th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan

第27回日本分子生物学会年会

● プログラム

開催日 : 2004年12月8日(水)-11日(土)

- 日程表 (PDF)
- 学術プログラム
- キーワード検索
- バイオテクノロジーセミナー
- 特別企画「ナショナルバイオリソース」(PDF)
(ポスター)
NBRPシンポジウム:事前登録制(登録
HP:<http://www.obrp.jp/top/sympoNBRP.html>)
- プログラム集発行後のプログラム内容追加・
変更等 (PDF)

会場 : 神戸国際展示場、
神戸国際会議場、
ワールド記念ホール、
ポートピアホテル、
神戸商工会議所会館

年会長 : 柳田 充弘
(京都大学大学院生命科学研究科)

● 公開講座

- プログラム

● 演題登録

- 演題募集について
- 応募分野一覧
- 発表者、座長へのお知らせ

● 参加案内

- オンライン参加登録(終了しました)
- 参加方法
- 年会参加者へのお知らせ
- 保育室および親子休憩室の開設について
第26回(平成15年度)年会保育室の報告

● 機器・試薬・書籍展示

- 附設展示会

● 案内と情報

- 組織委員会委員名簿(PDF)
-

<お知らせ>

- 宿泊予約について、ポートピアホテルのシングル満室になりました。ツインのシングルユースをご利用ください。
- その他詳細については、決定しておりません。り次第順次当サイトを更新してお知らせします
- 事前登録の受付期間は11月4日(木)までですの「オンライン参加登録」から入力してください。くは「参加方法」をご覧ください。
- 本年度の演題受付はすべて終了しました。多
ご応募をいただきありがとうございました。
- 9月17日(金)より、京大・松本研究室から下託
会事務局が移転します。
- プログラム(シンポジウム・ワークショップ・ポ
の詳細情報を更新
- 11月4日(金)17時に、事前参加登録(事前登
金)は締め切りました。11月8日(月)よりオン
事後参加登録(事後登録料金)を開始します。
締め切り日時:11月26日(金)15:00
- 11月26日(金)15時に、オンライン参加登録(登
録)は締め切りました。
- 参加登録者への要旨集・参加章は順次発送!
す。参加費入金が確認でき次第お送りしてお

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

Comprehensive analysis of gene groups expressing in an early embryo of
Macaque Monkeys

浅岡一雄^{#1}、飯田景子^{#1}、森千里^{#2}、
久保田俊一郎^{#3}

#1 京都大学・霊長類研究所、#2 千葉大学・医学部、#3 東京大学・大学院総
合文化研究科

サルはヒトに類似するとして実験に用いる場合はマカクサルが多用されている。しかしサルにおける発現遺伝子の知見は限られており、特に環境影響を受けやすい初期の胎生時の理解は大切であるが知見は更に乏しいため今回研究した。妊娠母体を帝王切開して 45 日令児を得たのち mRNA を抽出してマカクサルに発現する遺伝子を網羅的に集積し塩基配列を解析した。抽出した mRNA はオリゴキャップ法により完全長 cDNA ライブラリーを作製した。約 3 千個のクローンについて塩基配列を解析して Blast 検索ののちデータベース化した。遺伝子の配列比較からサルとヒトの類似度を算出した。サルとヒトの遺伝子を較べると平均して 95% の類似度であった。ラット、マウスなどとヒト間における発現遺伝子についての約 80% の類似度とくらべて、サルはヒトの配列に極めて類似しヒトのモデル動物としてのサルの有用性が明確となった。

データベース化したサルの遺伝子について頻度を解析した。発現頻度の集計は同一配列を持つ遺伝子のクローン数から推定した。高頻度を示す遺伝子について全長の塩基配列を決定した。その結果 45 日令の胎生期に頻度の高い発現遺伝子として約 60 個の遺伝子が知られた。細胞骨格関連因子、タンパク質合成関連因子、血液タンパク質、糖質-核酸-アミノ酸関連酵素、転写因子などであった。他に仮想的分子や機能未報告の分子が含まれていた。分子の配列比較から動物系統間の変異を検討した。全長の塩基配列を決定した約 60 個の分子系統樹を用いて算出した。系統的類似度は個々の分子で異なったが総じてサルの分子構造は他動物よりはヒトに極めて類似していた。胎生期に個体発生は系統発生を繰り返すという形態学上の論がある。今回の胎生期の分子研究から系統的变化は個体の発生中の分子において既に生じていた。胎生初期に高頻度に働いている分子は仮想的分子や機能未報告の分子を含めて発生において重要なネットワーク構成をしていると思われる。

第20回
日本霊長類学会大会
プログラム・発表抄録集



会期： 2004年7月2日(金)～ 7月4日(日)

会場： 犬山市国際観光センター「フロイデ」

愛知県犬山市犬山市松本町四丁目21番地
名鉄犬山線犬山駅より東へ徒歩約3分

開催協力： (財)日本モンキーセンター

後援： 犬山市, 犬山市教育委員会

P-62 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

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 (京都大・霊長研)

Comprehensive analyses of a gene group expressing in an early embryo of Japanese monkey

Kazuo ASAOKA, Hiroko IIDA, Yoshiro KAMANAKA, Juri SUZUKI, Takeshi NISHIMURA, Masumi WAKITA and Kunio WATANABE

[目的] 実験用にサルを用いる場合はマカクサルが多く用いられている。しかしサルにおける発現遺伝子の知見は限られており研究が必要である。特に環境影響を受けやすい初期の胎生時の理解は大切であるが、発現している遺伝子についての知見は更に乏しい。このためニホンザルの胎生初期に発現している遺伝子について研究した。[方法] ニホンザルの妊娠母体を帝王切開して45日令児を得た。できるだけ速やかに mRNA を抽出したのちにオリゴキャップ法による完全長 cDNA ライブラリーを製した。インサートサイズは平均 1.7Kb であった。約 3 千個のクローンについて塩基配列を解析して Blast 検索ののちデータベース化した。遺伝子の発現頻度の集計は同一配列を持つ遺伝子のクローン数から推定した。高頻度を示す遺伝子について全長の塩基配列を決定した。分子の面から系統進化を検討した。[結果] 45 日令の胎生期に頻度の高い発現遺伝子として約 60 個の遺伝子が知られた。細胞骨格関連因子、タンパク質合成関連因子、血液タンパク質、糖質-核酸-アミノ酸関連酵素、転写因子などであった。他に仮想的分子や機能未知の分子が含まれていた。全長の塩基配列を決定した約 60 個の分子系統樹を用いて算出した系統的類似度は個々の分子で異なった。他動物との分子類似度を算出すると、総じて分子構造はヒトに極めて類似していた。[考察] 胎生期において、個体発生は系統発生を繰り返すという卓見がある。今回の分子研究からは、個体発生中に働く分子において系統進化は生じていると言える。発現遺伝子の配列の類似性から、サルはヒトのモデル動物としての使われる際の有用性が明確となった。胎生初期に働いている仮想的分子や機能未知の分子は重要な分子的ネットワークを構成していると思われる。

P-63 マイクロサテライト解析からみたアジルテナガザルおよびミューラーテナガザルの遺伝的組成

早野あづさ, 田中洋之 (京都大・霊長研), Hery Wijayanto, Dyah Perwitasari-Farajallah (ボゴール農科大), Alan R. Mootnick (国際テナガザル保全センター), 平井啓久 (京都大・霊長研)

Genetic composition of agile gibbons and Muller's gibbons inferred from microsatellite analysis

Azusa HAYANO, Hiroyuki TANAKA, Hery WIJAYANTO, Dyah PERWITASARI-FARAJALLAH, Alan R. MOOTNICK and Hirohisa HIRAI

(目的) テナガザル類は絶滅に瀕した動物である。しかし、亜種や近縁種間で外部形態による同定が難しく、動物園などの飼育個体を標本として用いた研究では種間の系統関係や各種内の個体群分化の様相を正確に捉えることが困難であった。本研究では、出自の明確なテナガザルをもちいて、マイクロサテライト DNA 多型分析を行うことにより、種間の遺伝的分化の大きさや種内個体群の遺伝的多様性、地理的な遺伝的変異の分布などの情報を収集し、これまでに得られた形態、染色体、ミトコンドリア DNA および Y 染色体遺伝子塩基配列の変異の解析結果と合わせて種や亜種分化の進化的過程を明らかにすることを目的とした。

(方法) アジルテナガザル 39 個体 (うちスマトラ産 19 個体、カリマンタン産 20 個体) とミューラーテナガザル 13 個体の計 52 個体をサンプルとして用いた。スクリーニングによりテナガザルにおいて中-高程度の多型を示したヒトマイクロサテライト遺伝子座 9 座位について、蛍光プライマーとオートシーケンサーを用いて遺伝子型タイピングを行った。

(結果と考察) 9 つの座位で合計 153 の独立した対立遺伝子が観察された。各座位における対立遺伝子の総数は、D17S0804 遺伝子座の 4 個から D9S0302 遺伝子座の 28 個の範囲であった。各座位における対立遺伝子数や、ヘテロ接合体率の観察値および期待値の平均をみると、アジルテナガザルのカリマンタン集団ではスマトラ集団やミューラーテナガザルよりも高い傾向にあった。また、3 集団間での対立遺伝子頻度の異質性の検定では、9 つ全ての遺伝子座で有意な異質性がみられた。対比較では、アジルテナガザルのスマトラ集団とミューラーテナガザルの間で最多の 6 つの座位で有意な異質性がみられた。これらの結果は、他の遺伝マーカーの解析結果で示唆された、アジルテナガザルのカリマンタン集団がミューラーテナガザルとの雑種起源である可能性を支持するものと考えられた。

P-64 屋久島ニホンザルの mtDNA 分布と植生の分布変遷との関係

早石周平, 川本芳 (京都大)

Geographical distribution of mtDNA haplotypes of Japanese macaque on Yakushima Island and its relationship with the fluctuation history of the vegetation

Shuhei HAYAISHI and Yoshi KAWAMOTO

ニホンザル (以下、サル) の分布の成立過程には、地史、植生史といった生息地の歴史が大きく関わってきたと考えられる (例えば、川本 1999)。ミトコンドリア (mt)DNA の地理的分布は、母系社会のサルでは、分布変遷を知る手がかりとして利用される。本学会第 19 回大会 (2003 年 6 月) では、屋久島のサル 280 検体について mtDNA の D-loop 領域の 203 塩基配列から、6 変異が検出され、屋久島一円で mtDNA 変異の地理的分布に偏りが見られたことを発表した。そこで、人為的攪乱のない状態で発達する植生分布を示す潜在自然植生図と、

第44回日本先天異常学会学術集会 プログラム・抄録集

*The 44th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society
Program and Abstract*

2004年7月15日(木)・16日(金)・17日(土)

会長 宮原 晋一

学会会場

佐賀市文化会館

〒849-0923 佐賀市日の出1-21-10

Tel : 0952-32-3000 Fax : 0952-32-3736

懇親会会場

ホテルニューオータニ佐賀

〒840-0047 佐賀市与賀町1-2

Tel : 0952-23-1111 Fax : 0952-23-1122

学会事務局

佐賀大学医学部看護学科看護基礎科学講座

〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1

Tel : 0952-34-2536 Fax : 0952-34-2536

E-mail : conganom@med.saga-u.ac.jp

7月17日(土)

9:30~10:42 「環境要因」

座長：江馬 眞(国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室)

大島洋次郎(武田薬品医薬研究本部薬剤安全性センター)

0-24 ラット成熟精子を用いる *in vitro* コメットアッセイの検討

キリンビール株式会社 医薬開発研究所

山本由紀子、住田浩之、木崎有子、川原潤一

0-25 マウスにおけるビタミンB12欠乏状態の胎仔発育および精子形成に及ぼす影響

1兵庫県立大学環境人間学部生活環境学講座、2山形大学医学部発達生体防御学講座、3大阪府立大学大学院農学生命科学研究科

渡邊敏明¹、糀谷美穂¹、榎原周平¹、前田邦彦²、中野長久³

0-26 エストロンによる初期鶏胚での発生攪乱とエストロゲンレセプター(ER)の関係

日本獣医畜産大学獣医生理学教室

○鈴木勝士、斉藤賢一、可知育美、竹中基郎、八木美央、鈴木浩悦

0-27 17 β -estradiolのアンドロゲン様作用メカニズムの解析

財団法人 残留農薬研究所

佐藤 旭、荒木 雅行、青山 博昭、寺本 昭二

0-28 2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン(TCDD)の胎児・授乳期暴露を受けたア
カゲザル腎弓状動脈の内膜肥厚

1広島国際大学保健医療学部診療放射線学科、2広島国際大学保健医療学部臨床工
学科、3広島大学大学院医歯薬総合研究科、4新日本科学安全性研究所

隅田 寛¹、安田峯生²、山下敬介³、角崎英志⁴、有馬昭宏⁴

0-29 ACTH分泌性株細胞AtT20のマウス胚への移植による末梢組織への影響の解析

島根大学医学部解剖学講座発生生物学

二村 正之、宇田川 潤、八田 稔久、橋本 龍樹、大谷 浩

○-27 17β-estradiol のアンドロゲン様作用メカニズムの解析

財団法人 残留農薬研究所
佐藤 旭、荒木 雅行、青山 博昭、寺本 昭二

最も活性の高い天然エストロゲンである17β-estradiol (E2) は *in vitro* で Androgen receptor (AR) にも結合し、遺伝子発現を誘導することが報告されている (Yeh S et al., 1998) ことから、*in vivo* における E2 のシグナル伝達には AR を介した経路も存在することが推察される。我々は、去勢したラットの生殖器官重量を指標とする Hershberger assay を実施して、E2 の *in vivo* におけるアンドロゲン様作用を検討した。

実験の結果、E2 は前立腺重量に影響を及ぼすことなく精囊・凝固腺重量のみを有意に増加させる作用を有することが明らかとなった。また、このアンドロゲン様作用は、抗エストロゲン物質 (ICI 18 2, 780) または抗アンドロゲン物質 (Flutamide) のいずれの前処置によっても僅かではあるが有意に拮抗された。免疫組織化学的手法により、精囊において Estrogen receptor α (ER α) および AR の発現が報告されている (Pelletier G et al., 2000) ことから、E2 はラット精囊において ER α および AR を介した少なくとも2種類の経路によりシグナルを伝達していることが示唆された。(若手、ポスターも掲示)

○-28 2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) の胎児・授乳期暴露を受けたアカゲザル腎弓状動脈の内膜肥厚

1広島国際大学保健医療学部診療放射線学科、2広島国際大学保健医療学部臨床工学科、
3広島大学大学院医歯薬総合研究科、4新日本科学安全性研究所
隅田 寛1、安田峯生2、山下敬介3、角崎英志4、有馬昭宏4

2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) は、間質の増殖を引き起こすことが示唆されている。TCDD を妊娠20日のアカゲザルに300 ng/kg 皮下投与し、その後30日毎に15 ng/kg を維持量として生後90日まで投与を続けた。その結果、生後死亡した児に腎の異形成が認められたことを第42回本学会学術集会で発表した。今回、投与群で生後死亡した児の腎弓状動脈の内膜に肥厚が認められたので報告する。今回使用した死亡児は6匹で、生後361日から467日までの間に死亡した。対照は溶媒投与群のうち、生後396日から453日の間に死亡した3匹を使用した。児の右腎臓の HE 染色標本をデジタル撮影し、弓状動脈の内弾性板と内腔をトレースした。トレースした輪郭は、Scicon Image で面積を測定した。内腔断面積と内弾性板内断面積の比から、内膜の厚さを評価した。その結果、対照群では断面積比平均は0.94±0.01であった。対して投与群では0.69±0.16であり、対照に比較して、面積で約25%内膜の肥厚が認められた。内腔の50%が内膜肥厚により閉塞していた例もあった。投与群に認められた腎弓状動脈の内膜肥厚は、腎の血流障害の原因となり、児に血圧異常および腎虚血の原因となった可能性がある。投与群に腎異形成が認められたことに関して、このような虚血が腎の線維化を促進した可能性が考えられる。(厚生科学研究費補助金による)。