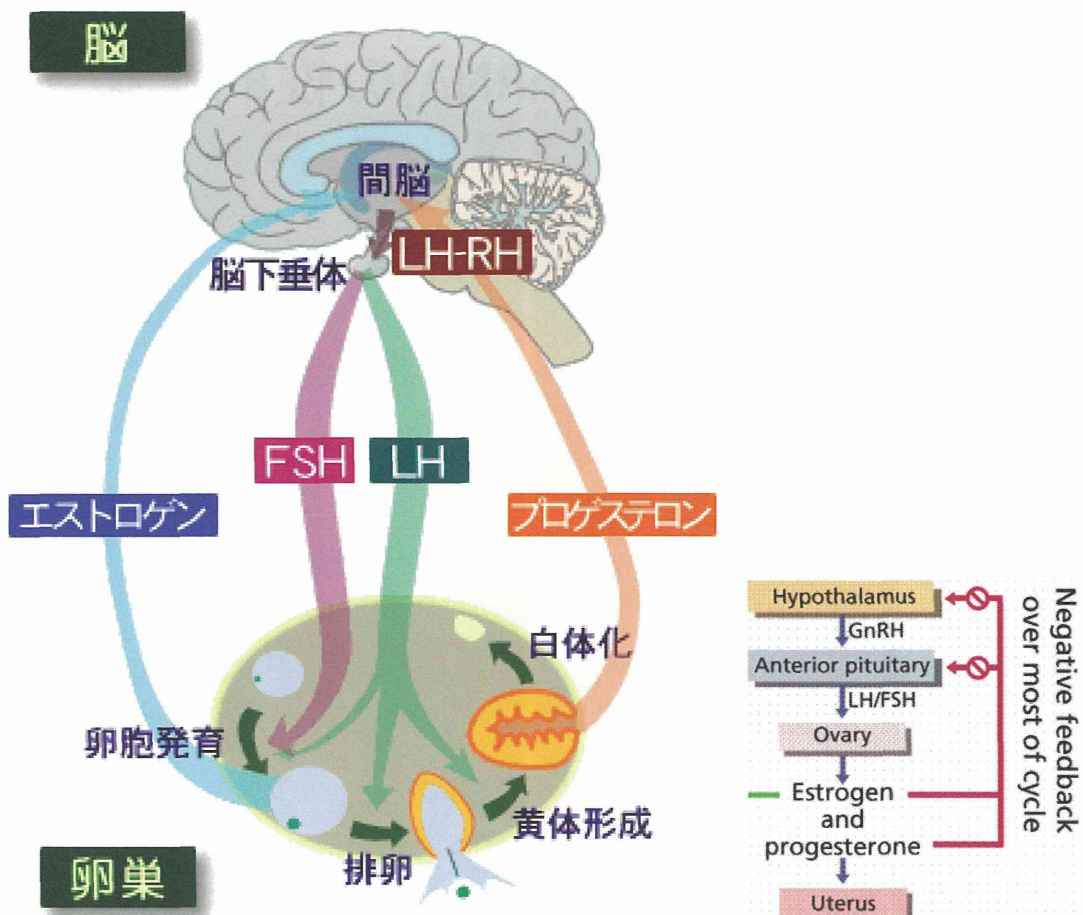


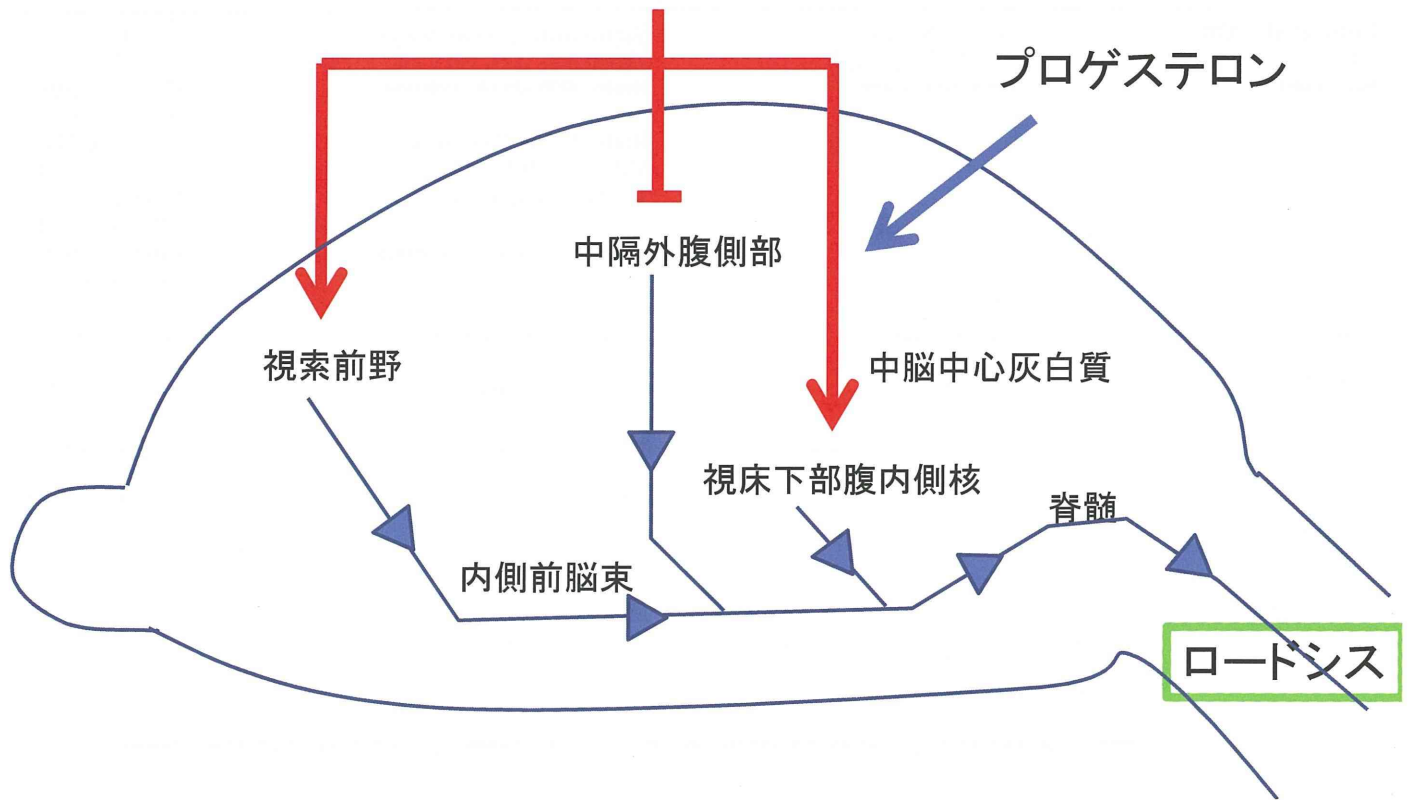
Studies of Sexual Differentiation of the Brain and Behavior in Wistar Rats Exposed Via Drinking Water to Low Doses of BPA (≤ 1.5 mg/kg d)

Study	Exposure time/dose	Endpoint	BPA effect
Kubo et al. (2001) NTP-A EU (2008)	GD 0-PND 21 0 and 1.5 mg/kg d Drinking water	Reproductive organ weights	No effect
		Hormones (LH, FSH, and E ₂ /T)	No effect
		Brain: SDN-POA, Volume	Cont: sex diff BPA: sex diff
Fujimoto et al. (2006) NTP-A EU (2008)	GD 13-PND 0 0 and 15 μ g/kg d Drinking water	Brain: Locus Coeruleus Volume, cell #	Cont: sex diff BPA: no sex diff
		Behavior: Exploratory	Cont: sex diff BPA: no sex diff
		Behavior: Passive avoidance	Cont: sex diff BPA: no sex diff
		Behavior: Forced Swim	Cont: sex diff BPA: no sex diff
		Behavior: Elevated Plus maze	Cont: no sex diff BPA: no sex diff

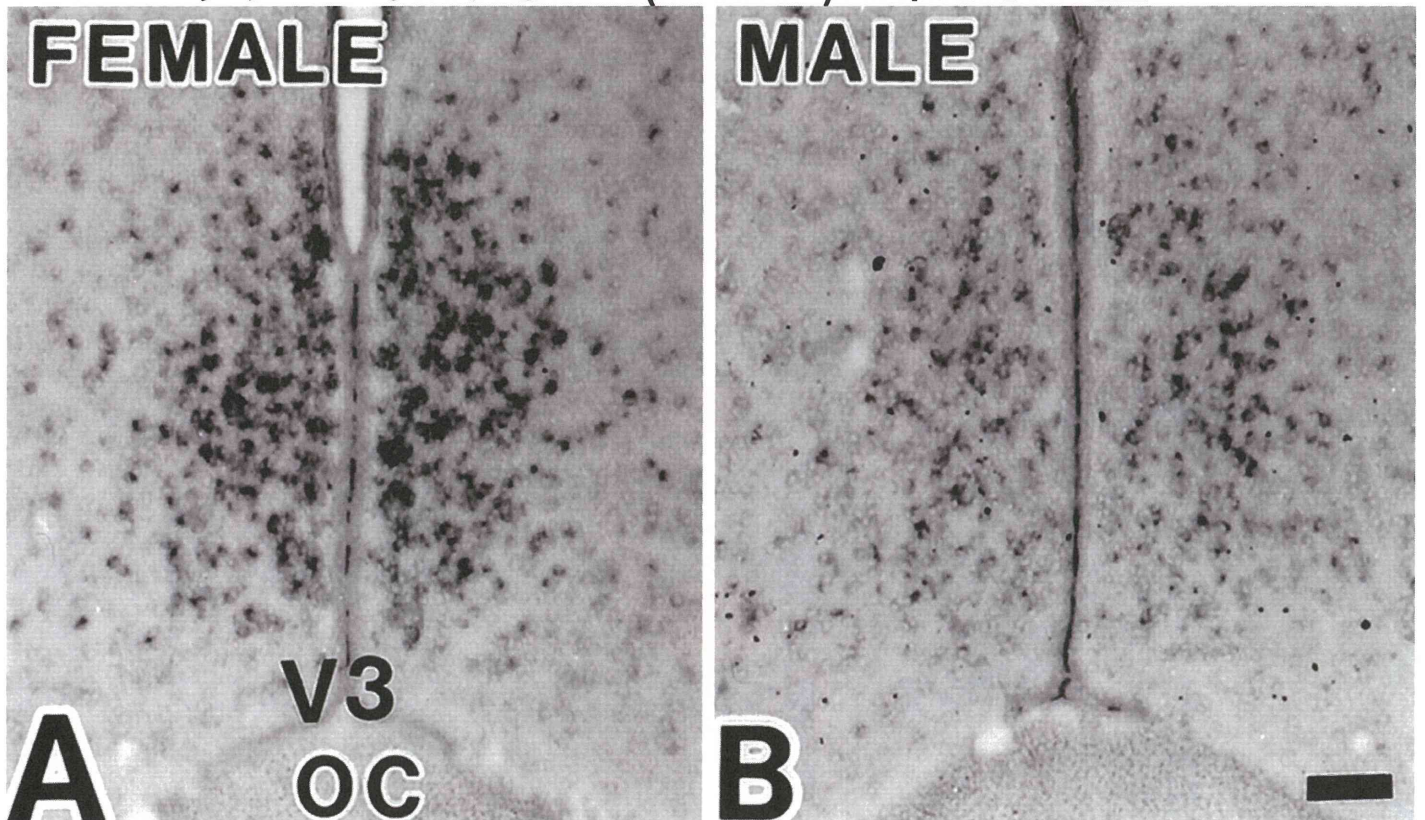
問題点: どの程度エストロゲン曝露影響と共通しているか?
 エストロゲン受容体がどの程度関与しているか?
 その作用機序は?
 —エストロゲン受容体を対象としたスキームで十分かを検証—



ロードシス制御におけるエストロゲンの関与(モデル) エストロゲン



ラットにおけるEra(mRNA)の性的二型



ER α が発現する細胞、投射を 明らかにする

- BACの利用
 - 挿入位置の影響を受けない安定な発現
 - 本来の発現パターンに近い時空間的な発現
- レポーター遺伝子の利用
 - 発現細胞を可視化可能（ β ガラクトシダーゼ）
- タグの利用
 - Tau遺伝子との融合により軸索を可視化
(神経投射の可視化)

研究の流れ

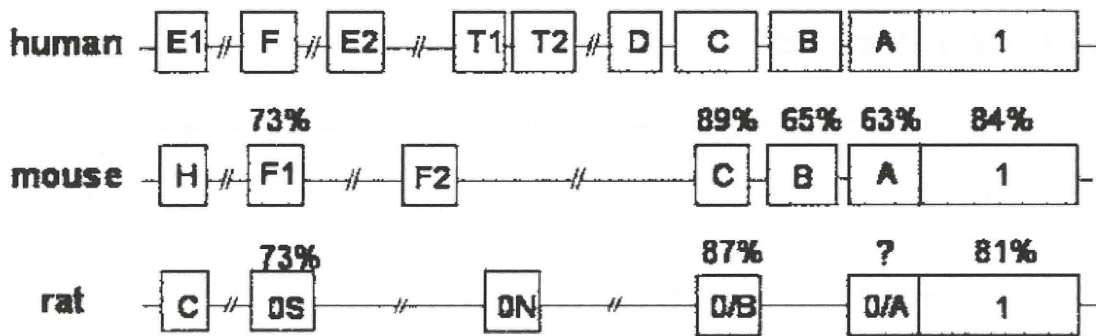
1. ER α 遺伝子を含むBACクローンの選択と取得
2. BACクローンにレポーター遺伝子を挿入
3. トランスジェニックマウスの作製
4. レポーター遺伝子の発現の確認
 - TGラインの選択
5. 胎児期のBPAおよびエストロゲン曝露
6. 曝露マウスにおけるレポーター遺伝子の発現の確認

ER α ノックアウトマウスの利用

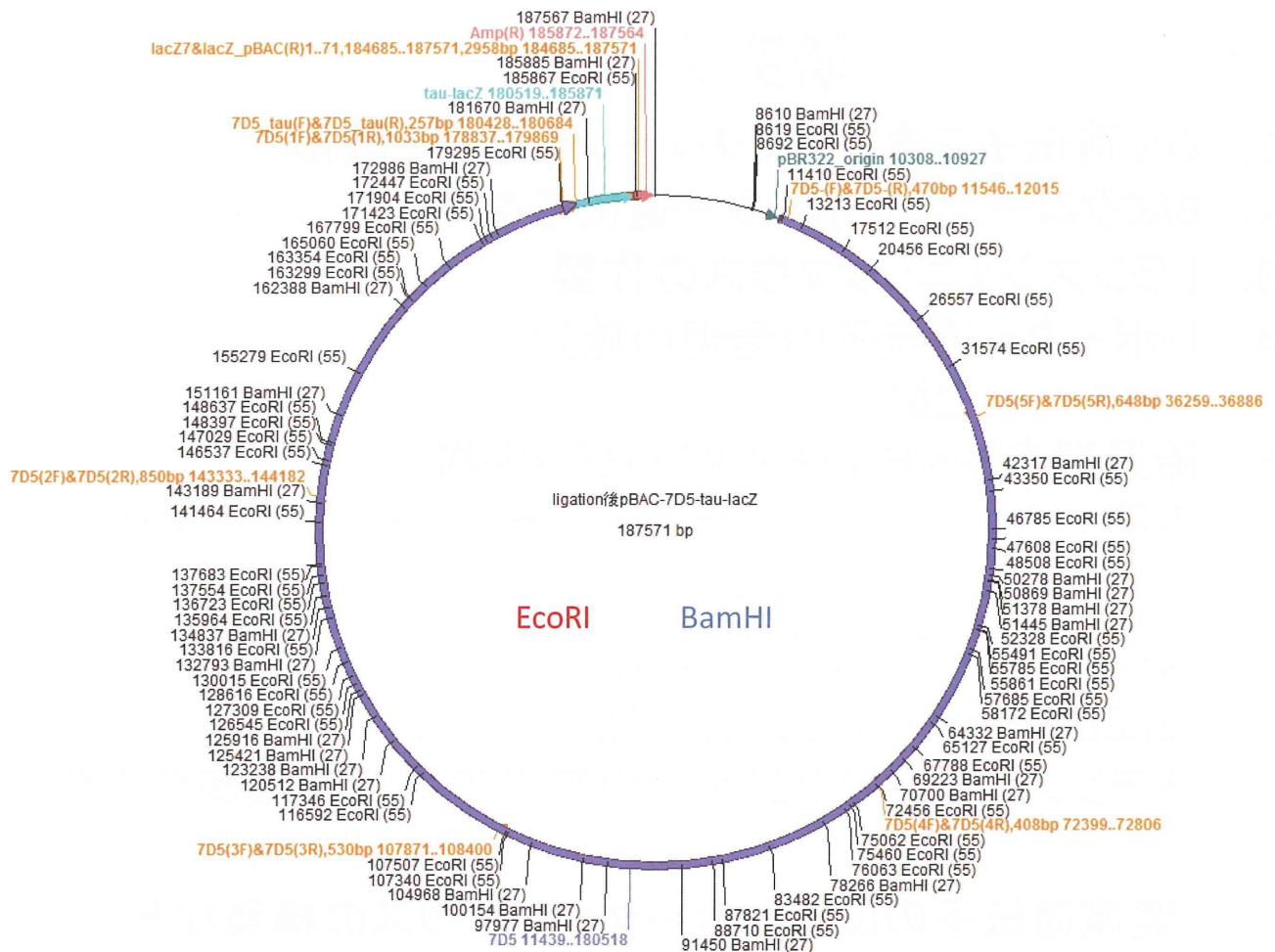
EREレポーターマウスの利用

トランスジーンおよび本来の遺伝子の制御領域の修飾

関連遺伝子のBAC-レポーターTGマウスの構築など

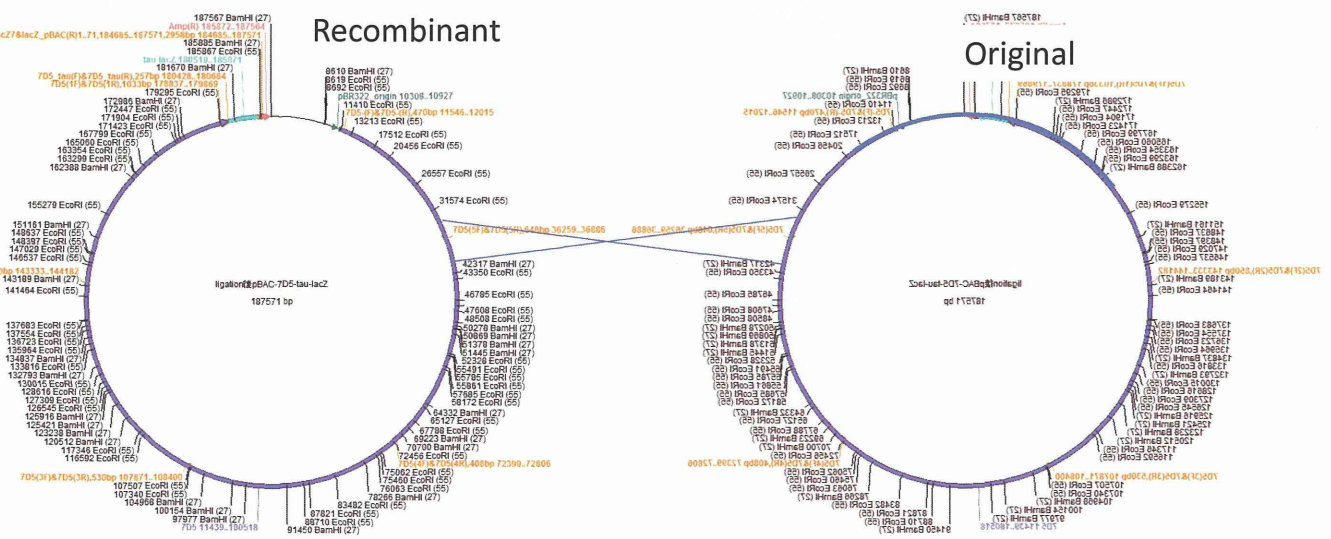
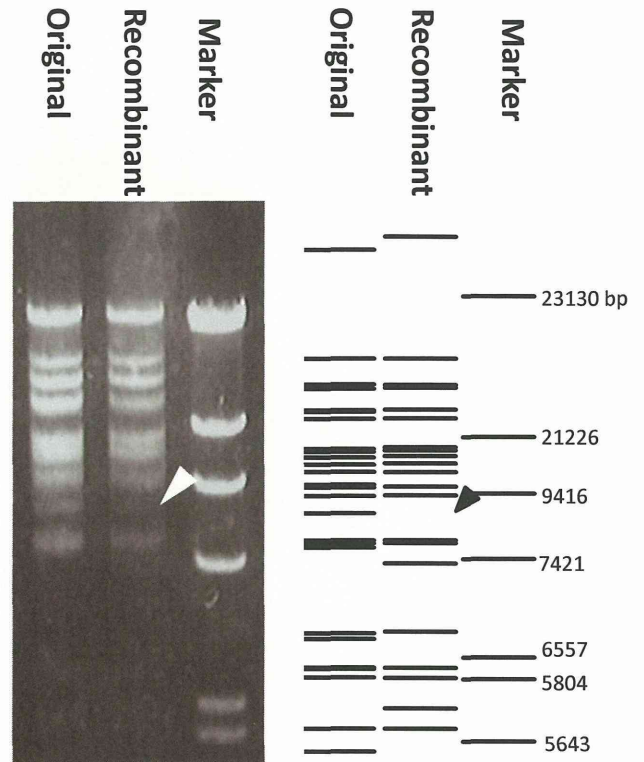
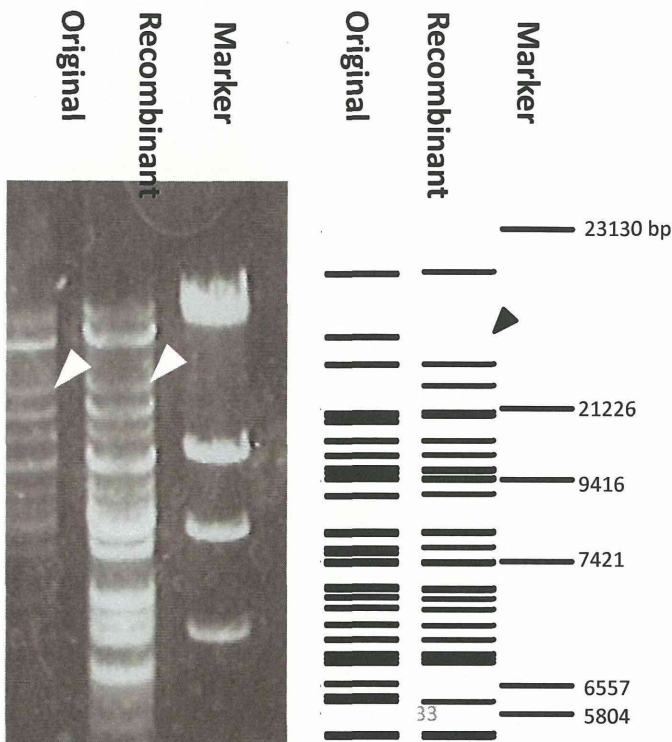


ヒト、マウス、ラットエストロゲン受容体α遺伝子のプロモーター配列



▪ EcoRI

• BamHI



オリジナルのクローンと組換えが生じたクローンのダイマー

→ すでに配布しているクローンがダイマーになっていた

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
化学物質の子どもへの影響評価に関する研究
- 発生・発達期の脳や免疫系が示す高感受性の責任標的の同定と、
それに基づく試験スキームの最適化 -
(H23-化学-一般-002)

(平成 25 年度) 分担研究報告書

周産期低用量暴露による免疫影響評価

研究分担者 林 良夫	徳島大学・名誉教授
研究協力者 石丸直澄	徳島大学大学院・教授
新垣理恵子	徳島大学大学院・助教
菅野 純	国立医薬品食品衛生研究所・毒性部長
高木篤也	国立医薬品食品衛生研究所・毒性部動物管理室長
山田耕一	徳島大学大学院・大学院生

研究要旨

妊娠期におけるダイオキシンの暴露が母体側の免疫システムにどのような影響を及ぼすのかを検討するために、妊娠期における胸腺組織での遺伝子発現に関して、網羅的な解析を行った。さらに、妊娠、非妊娠 B6 及び AhR ノックアウトマウスを用いて、胸腺組織に *in vivo* で直接ダイオキシンを暴露することによって変化する遺伝子の発現を DNA マイクロアレイによって解析した。妊娠マウスの胸腺組織での免疫関連因子の mRNA 発現に関しては、IL-4、IFN- γ 、T-bet、NF- κ B2、AhR、CXCR7 などの発現が有意に亢進していた。また、妊娠後期における胸腺組織での遺伝子発現の変動に関しては、非妊娠マウスの胸腺組織に対して有意に上昇した遺伝子は549個で、有意に低下していた遺伝子は52個であった。加えて、妊娠マウスへのダイオキシンの腹腔内投与により胸腺組織においても遺伝子発現の網羅的解析を進めている。

A. 研究目的

本研究では、周産期における内分泌かく乱化学物質を主体とした化学物質の低用量暴露によって、子どもあるいは母体の免疫システムに与えられる異常に関してマウスを用いて生体影響への分子メカニズムを詳細に検討することにより、周産期における化学物質の免疫系への安全性を評価する。周産期でのホル

モン作動性物質の低用量暴露により、免疫システムの構築がどの段階でどのような分子機序によって異常となるかを解析する。周産期における低用量暴露が引き起こす各種の遅発影響を明らかにするため、遅発症状を引き起こす生体内組織異常の同定、及び、それに至る分子機構の解明、更に、遺伝子制御の改変機構の同定に関わる基盤研究を実施し、個体

の免疫系への低用量影響の体系的、総合的な安全性評価系の完成をめざす。本年度は、特に妊娠後期における胸腺組織での遺伝子変化に着目し、ダイオキシン(TCDD)の暴露による免疫関連遺伝子の動態と晩発性の免疫異常に関して考察を加える。

B. 研究方法

(1) マウス

C57BL/6 (B6)マウス(屠殺時14週齢、n=5)を用いて妊娠後期(15日目)及び非妊娠対照マウス(n=5)は日本クレアより購入した。また、AhRKOマウスは徳島大学及び国立医薬品食品衛生研究所にて維持され、妊娠、非妊娠マウスを用いた。ダイオキシンは国立医薬品食品衛生研究所内の所定の施設内で適切に取り扱われた。腹腔内投与により溶媒はコーンオイルが用いられた。

(2) フローサイトメトリー解析

胸腺細胞の分化、脾臓の免疫細胞の各種分画をフローサイトメーターにて解析を行った。各種蛍光色素標識の抗体(CD4, CD8, CD44, CD62L, Foxp3, B220, CD11c, CD11c, CD25)はeBioscienceより購入した。また、Foxp3の発現に関しては、細胞を固定後、サポニン溶液にて細胞膜の透過性を亢進させた上で、抗体染色を行った。解析にはセルアナライザーEC800(Sony Biotechnology)を用いた。

(3) DNA マイクロアレイ解析

妊娠マウスあるいは非妊娠マウスの胸腺組織における免疫関連遺伝子の mRNA を定量 RT-PCR 法にて解析を行った。さらに、胸腺組織における妊娠による遺伝子変化について DNA マイクロアレイ法によって網羅的な解析を実施した。TRIZOL reagent (Gibco BRL、Rockville、MD)を用いて、添付プロトコールに従い全 RNA を抽出した。抽出した全 RNA を 400 ng (濃度は 80 ng/ μ l) 以上になるよう

に調整し、ラベル化 cRNA を合成し、フラグメント化、ハイブリダイゼーション、洗浄を行い、データの処理・解析を行った。解析に用いたスライドは、マウスに対応している Whole Genome 遺伝子発現アレイ 4×44 k (4 サンプル/1 スライド) (Agilent technologies、Santa Clara、CA) で行った。

(4) 定量 RT-PCR

妊娠 B6 マウスあるいは妊娠 AhKO マウスを用いて、TCDD を投与後 (8 時間) における免疫関連遺伝子について定量 RT-PCR 法にて解析を加えた。下記のプライマーが用いられた。

IL-2: forward, 5'-CCTGAGCAGGATGGAGAATTACA-3', reverse, 5'-TCCAGAACATGCCGCAGAG-3';

IL-4: forward, 5'-TCTCATGGAGCTGCAGAGACTCT-3', reverse, 5'-TCCAGGAAGTCTTTCAGTGATGTG-3';

IL-17: forward, 5'-CTCCAGAAGGCCCTCAGACTAC-3' and reverse, 5'-AGCTTTCCTCCGCATTGACACAG-3';

IL-10: forward, 5'-ATCGATTTCTCCCCTGTGAA-3', reverse, 5'-TGTCAAATTCATTCATGGCCT-3';

IFN- γ : forward, 5'-AGCGGCTGACTGAACTCAGATTGTAG-3' and reverse, 5'-GTCACAGTTTTTCAGCTGTATAGGG-3';

TGF- β : forward, 5'-GACCGCAACAACGCCATCTAT-3' and reverse, 5'-GGCGTATCAGTGGGGGTCAG-3';

T-bet: forward, 5'-CCTGTTGTGGTCCAAGTTCAAC-3' and reverse, 5'-CACAAACATCCTGTAATGGCTTGT-3';

GATA-3: forward,

5'-GACTTGCCAGAAAGGCAGAC-3', and reverse, 5'-AAAGAGGTCACCACCCACAG-3';
ROR γ t: forward, 5'-GCGGAGCAGACACACTTACA-3', and reverse, 5'-TTGGCAAACCTCCACCACATA-3';
Foxp3: forward, 5'-CCCAGGAAAGACAGCAACCTT-3', and reverse, 5'-TTCTCACAACCAGGCGAGTTG-3';
CCR7: forward, 5'-AGGGGAGCCAGAGCTATGTA-3', and reverse, 5'-TGTGTACTCCGTTTCCCACA-3';
CXCR7: forward, 5'-GGTCAGTCTCGTGCAGCATA-3', and reverse, 5'-GTGCCGGTGAAGTAGGTGAT-3';
CXCR4: forward, 5'-TCAGTGGCTGACCTCCTCTT-3', and reverse, 5'-TTTCAGCCAGCAGTTTCCTT-3';
AhR: forward, 5'-ACATAACGGACGAAATCCTGACC-3' and reverse, 5'-TCAACTCTGCACCTTGCTTAGGA-3';
MCP-1: forward, 5'-CTGGATCGGAACCAAATGAG-3', and reverse, 5'-TGAGGTGGTTGTGGAAAAGG-3';
NF- κ B1: forward, 5'-ATGGCAGACGATGATCCCTA-3' and reverse, 5'-TAGGCAAGGTCAGAATGCAC-3';
NF- κ B2: forward, 5'-ACCTTTGCTGGAAACACACC-3', and reverse, 5'-TCATGGAGACCCATGTCAGA-3';
TNF- α : forward, 5'-ATGAGCACAGAAAGCATGATC-3', and reverse, 5'-AGATGATCTGAGTGTGAGGG-3';
IL-1 β : forward, 5'-TGATGAGAATGACCTGTTCT-3', and reverse, 5'-CTTCTTCAAAGATGAAGGAAA-3';
 β -actin: forward, 5'-GTGGGCCGCTCTAGGCACCA-3' and

reverse, 5'-CGGTTGGCCTTAGGGTTCAGGGGG-3'.

(倫理面への配慮)

マウスを用いた動物実験に関しては、実験動物に関する取り扱いについて使用する動物の苦痛の軽減や安楽死の方法などを中心として徳島大学実験動物委員会および国立医薬品食品衛生研究所において定められている倫理面に配慮した実験動物運営規定に基づき、厳格な審査を経た上で実施されている。

C. 研究結果

妊娠B6マウスと非妊娠B6マウスにおける体重、脾臓重量及び胸腺重量を計測したところ、妊娠によって体重の増加、脾臓の重量の有意な増加に対して、胸腺重量の低下が見られた

(図 1)。脾臓における免疫細胞の分画をフローサイトメーターにて解析すると、T細胞分画(CD4、CD8)、B220陽性B細胞の割合に関しては、妊娠マウスと対照マウスに大きな差は認められなかった(図 2)。T細胞の活性化の状態を細胞表面のCD44及びCD62Lの発現で評価すると、CD44^{high}CD62L分画(メモリー型)において両者に変化はなかった(図 2)。また、脾臓におけるFoxp3陽性CD4陽性の制御性T細胞の割合は妊娠によって約20%程度増加していた(図 2)。さらに、CD11陽性樹状細胞は妊娠マウスで対照マウスに比較して約1.7倍であった(図 3)。CD11c陰性CD11b陽性マクロファージ分画に関しても妊娠によって約1.6倍に増加していることが分かった(図 3)。

胸腺におけるT細胞の分化についてフローサイトメーターにて検討すると、CD4⁻CD8⁻(DN)、CD4⁺CD8⁺(DP)、CD4⁺(CD4SP)、CD8⁺(CD8SP)の分画において妊娠マウスと対照マウスでの差は見られなかった(図 4)。また、DN分画におけるT細胞の初期分化を

CD44 と CD25 分子を用いて検討したところ、CD44⁺CD25⁻(DN1)で妊娠により約 30%増加し、CD44⁺CD25⁺(DN2) 、 CD44⁻CD25⁺(DN3) 、 CD44⁻CD25⁻(DN4)では両者に大きな差はなくそれぞれ妊娠マウスにおいて 10%程度の減少が観察された (図 4)。Foxp3 陽性の制御性 T 細胞の胸腺での分化に両者に差はなかった (図 4)。

妊娠期の胸腺組織における免疫関連因子 (19 種類) に関して、定量 RT-PCR 法にて検討すると、対照マウスと比較して有意に上昇していたのは、IL-4、IFN- γ といったサイトカインに加え、転写因子である T-bet、NF- κ B2、さらにケモカイン受容体である CXCR7 である (図 5)。さらに、妊娠期における胸腺では AhR の mRNA 発現も亢進していた。有意に低下していた mRNA 発現は観察されなかった。また、妊娠期における末梢の免疫システムの変化を検討するために、脾臓における免疫関連因子の mRNA 発現を検討したところ、妊娠によって有意に上昇した遺伝子は観察されず、IL-1 β の mRNA 発現が有意に低下していた (図 6)。

さらに、妊娠マウスと対照マウスにおいて胸腺組織での遺伝子の変動に関して、DNA マイクロアレイにて網羅的な解析を実施したところ、対照と比較して 3 倍以上に増加した遺伝子が 549 個であったのに対して、妊娠によって発現が低下した遺伝子は 52 個であった (図 7)。増加した遺伝子の中で特に強い遺伝子発現の認められたものを示す (表 1)。最も遺伝子発現の上昇していたものは Orosomucoid 2 (Orm2) 遺伝子 (5.2 倍) で、妊娠に関係していることが知られている。また、細胞の分化・増殖に関係するような Insulin-like growth factor binding protein 5, 3 (Igfbp3, 5) 遺伝子、Fibroblast growth factor 10 (Fgf10) 遺伝子や細胞死あるいは細胞骨格などに関係する Cytochrome P450, family 2, subfamily g,

polypeptide 1 (Cyp2g1) 遺伝子、Caveolin 2 (Cav2) 遺伝子、Keratin 19 (Krt19) 遺伝子、分泌に關与する Aquaporin 3, 5 (Aqp3,5) 遺伝子、IL-33 遺伝子のようなサイトカイン遺伝子や Ccl7 のようなケモカイン遺伝子の上昇も見られた (表 1)。その他、転写因子、酵素類など様々な遺伝子が妊娠時の胸腺組織で発現上昇が確認された。

一方で、妊娠期の胸腺組織で発現が有意に低下していた遺伝子の中には、細胞骨格遺伝子や酵素遺伝子など様々な遺伝子が挙げられるが、上昇していた遺伝子数に比較すると少ないことが分かる (表 2)。

また、妊娠マウスへの TCDD 投与 (100ng) による遺伝子の発現変動に関して、妊娠 B6 及び妊娠 AhRKO マウスを用いて検討した。TCDD の腹腔内投与から 8 時間後に胸腺組織を採取し、定量 RT-PCR 法による免疫関連遺伝子の解析及び DNA マイクロアレイによる網羅的な遺伝子解析を現在実施している。

D. 考察

本年度は妊娠による胸腺組織の遺伝子の変動を網羅的に検討するとともに、免疫関連因子の動態を詳細に解析した。加えて、ダイオキシンが妊娠中の胸腺に及ぼす影響についても検討を進めた。妊娠中の胸腺では多くの遺伝子発現が増加することが判明し、中でも最も発現が増加した遺伝子として、Orm2 が見出された。Orm2 は肝細胞で合成され、血中に存在するタンパク質であることが知られており、妊娠によってその合成が調節されていることもすでに報告されている。一方で、胸腺組織における Orm2 の役割はまだ不明であり、今後の検討課題である。また、この遺伝子発現がダイオキシンの投与により、どのように変化するかも現在検討中である。妊娠時における免疫関連因子の発現に関しては、様々なサイ

トカイン遺伝子、転写因子遺伝子、ケモカイン受容体遺伝子の変動が見られた。それらの因子の変動とダイオキシン投与との関係に関しても現在検討中である。妊娠期における胸腺では AhR の mRNA 発現も亢進していたことは以前の結果と一致しており、TCDD の受容体として、TCDD 暴露の感受性に関与しているものと考えられる。さらに、妊娠中の胸腺組織における変化が晩発性に発生する母体の免疫システム異常に多くの因子が関与していることが本研究から明らかにされた。本研究で得られた情報に基づいて、周産期における化学物質の暴露による免疫異常の詳細な分子機序の解明に繋がる可能性がある。

E. 結論

妊娠後期の胸腺組織は免疫関連遺伝子を含め多くの遺伝子の発現が大きく変動することが明らかとなり、その時期にダイオキシンのような化学物質の暴露により、胸腺での T 細胞分化及び制御機構に異常を来す可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ashrin MN, Arakaki R, Yamada A, Kondo T, Kurosawa M, Kudo Y, Watanabe M, Ichikawa T, Hayashi Y, Ishimaru N. A critical role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in nickel allergy induction in mice. *J Immunol*, in press, 2014
2. Yano K, Carter C, Yoshida N, Abe T, Yamada A, Nitta T, Ishimaru N, Takada K, Butcher GW, Takahama Y. *Eur J Immunol*. In press, 2014.
3. Tsunematsu T, Takihara Y, Ishimaru N, Pagano M, Takata T, Kudo Y. Aurora-A controls pre-replicative complex assembly and DNA replication by stabilizing geminin in mitosis. *Nat Commun*. 4:1885, 2013

4. Kawakami E, Kawai N, Kinouchi N, Mori H, Ohsawa Y, Ishimaru N, Sunada Y, Noji S, Tanaka E. Local applications of myostatin-siRNA with atelocollagen increase skeletal muscle mass and recovery of muscle function. *PLoS One*. 8:e64719. 2013.
5. Oura R, Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. Induction of rapid T cell death and phagocytic activity by Fas-deficient *lpr* macrophages. *J Immunol*. 190:578-585. 2013.
6. Shimizu N, Nakajima NI, Tsunematsu T, Ogawa I, Kawai H, Hirayama R, Fujimori A, Yamada A, Okayasu R, Ishimaru N, Takata T, Kudo Y. Selective enhancing effect of early mitotic inhibitor 1 depletion on the sensitivity of doxorubicin or X-ray treatment in human cancer cells. *J Biol Chem*. 288:17238-17252, 2013
7. Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N. Targeting IL-1 in Sjögren's syndrome. *Expert Opin Ther Targets*. 17:393-401. 2013.
8. Shikama Y, Ishimaru N, Kudo Y, Bando Y, Aki N, Hayashi Y, Funaki M. Effects of free Fatty acids on human salivary gland epithelial cells. *J Dent Res*. 92:540-546. 2013.

2. 学会発表

- (1) 新垣理恵子、山田安希子、工藤保誠、江口洋、三田村佳典、林良夫、石丸直澄：シェーグレン症候群モデルを用いたレバミピド点眼薬によるドライアイの改善効果とその作用機序 第102回日本病理学会総会 102 巻1号：306 2013.6 札幌
- (2) 岩浅亮彦、近藤智之、黒澤実愛、新垣理恵子、山田安希子、田中栄二、工藤保誠、石丸直澄：アロマターゼ遺伝子欠損マウスにおける肥満とシェーグレン症候群様病変との関

連 第 102 回日本病理学会総会 102 巻 1 号 :
436 2013.6 札幌

(3) 近藤智之、工藤保誠、山田安希子、新垣
理恵子、石丸直澄 : 自己免疫疾患モデルを用
いた腫瘍免疫システムの解析 第 102 回日本
病理学会総会 102 巻 1 号 : 439 2013.6 札幌

(4) Yamada A, Arakaki R, Kurosawa M, Kondo T,
Koichi Y, Hayashi Y, Ishimaru N: Difient
differentiation of Treg cells in a murine model of
Sjögren's syndrome. 15th International Congress of
Immunology 25th Aug. 2013 Milan

(5) 石丸直澄 : シェーグレン症候群の病理診
断の新機軸 第 22 回日本シェーグレン症候群
学会学術集会 2013.9 大阪

(6) Yamada K, Iwasa A, Kondo T, Kurosawa M,
Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Taquahashi Y,
Takagi A, Kanno J, Ishimaru N: Invivo effect of
multi-wall carbon nanotubes on immune system.
6th International Symposium on Nanotechnology,
Occupational and Environmental Health. Nov.
2013 Nagoya

(7) Kurosawa M, Ishimaru N, Arakaki R,
Yamada A, Kudo Y, Kondo T: A novel role of
CXCR7 in controlling autoreactive T cells of a

murine model for Sjögren's syndrome. 第 42 回日
本免疫学会総会 42 巻 : 110 2013.12 千葉

(8) Iwasa A, Kurosawa M, Arakaki R, Yamada A,
Tanaka E, Kudo Y, Ishimaru N: Relationship
between aromatase-related obesity and
autoimmunity in Sjögren's syndrome. 第 42 回日
本免疫学会総会 42 巻 : 146 2013.12 千葉

(9) Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, Kudo Y,
Mitamura Y, Hayashi Y, Ishimaru N: Eye drop
administration of rebamipide is effective to a dry
eye symptom in a model mice of Sjögren's
syndrome. 第 42 回日本免疫学会総会 42 巻 :
148 2013.12 千葉

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

図1

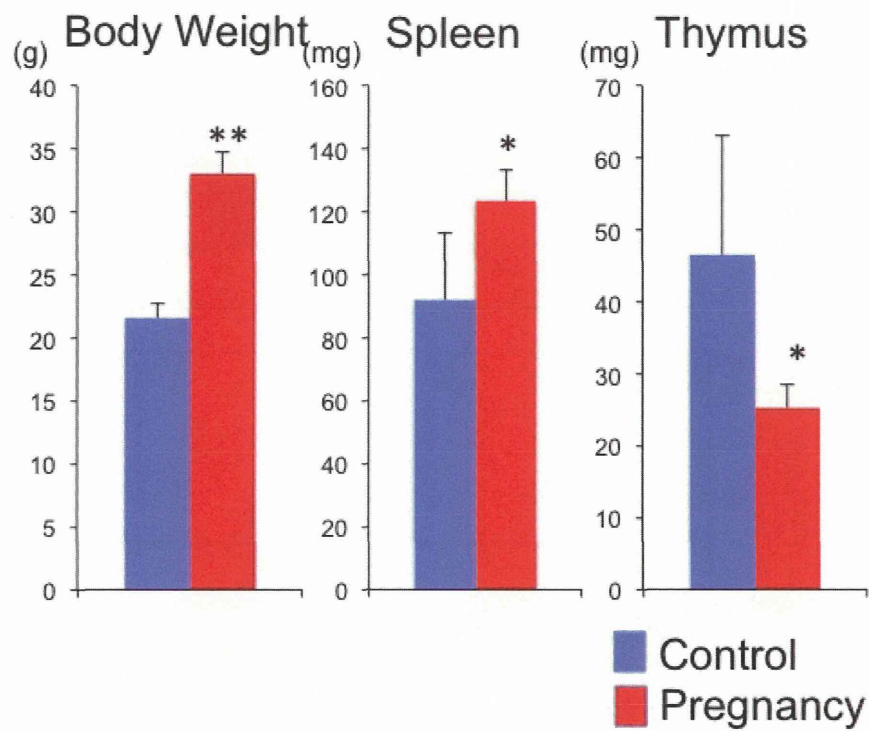


図1. 妊娠マウス（妊娠15日目）の体重、脾臓重量、胸腺重量を示す。対照群は同週齢の非妊娠雌マウス。結果は各5匹の平均±標準偏差で示す。* $p < 0.05$ 、** $p < 0.005$

図2

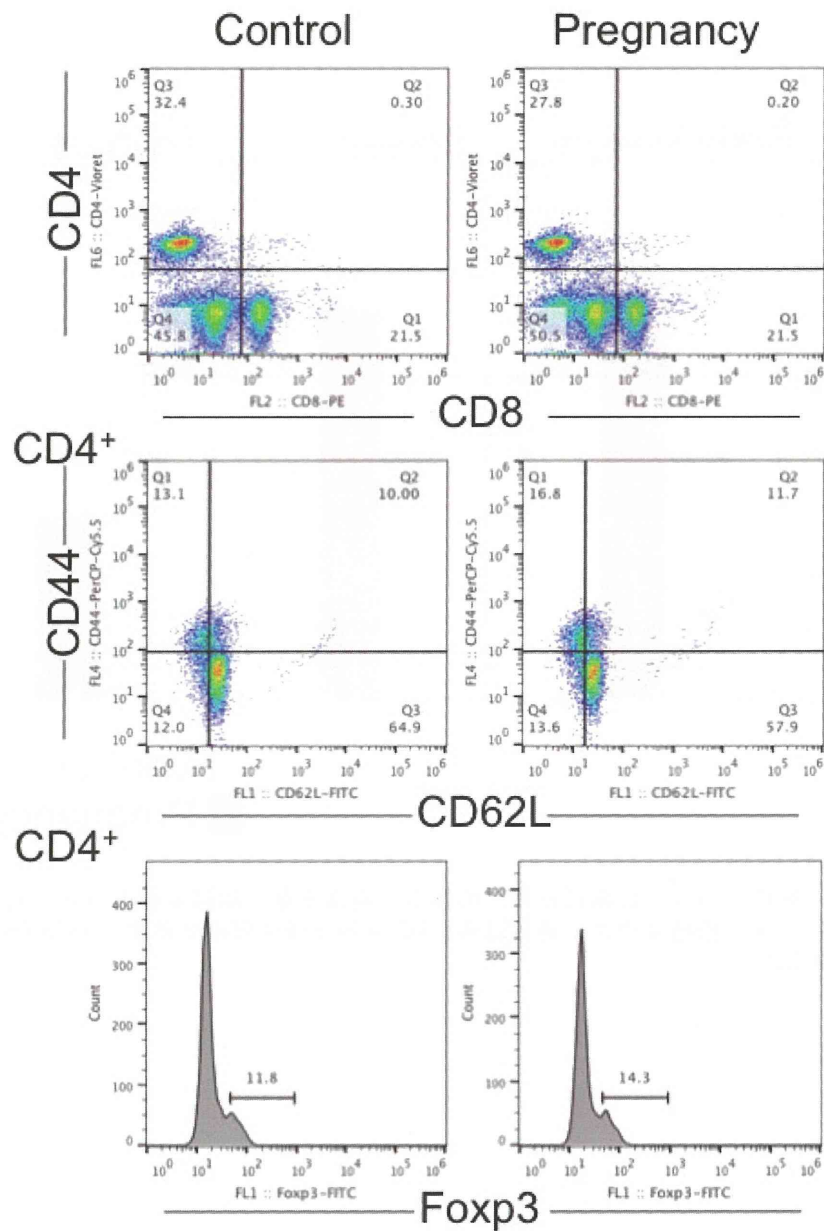


図2. 妊娠マウス（妊娠15日目）の脾臓におけるT細胞分画。CD4/CD8、CD4陽性細胞におけるCD44/CD62L、CD4陽性細胞におけるFoxp3陽性細胞をフローサイトメーターにて解析した。各群の代表的な結果を示す。

図3

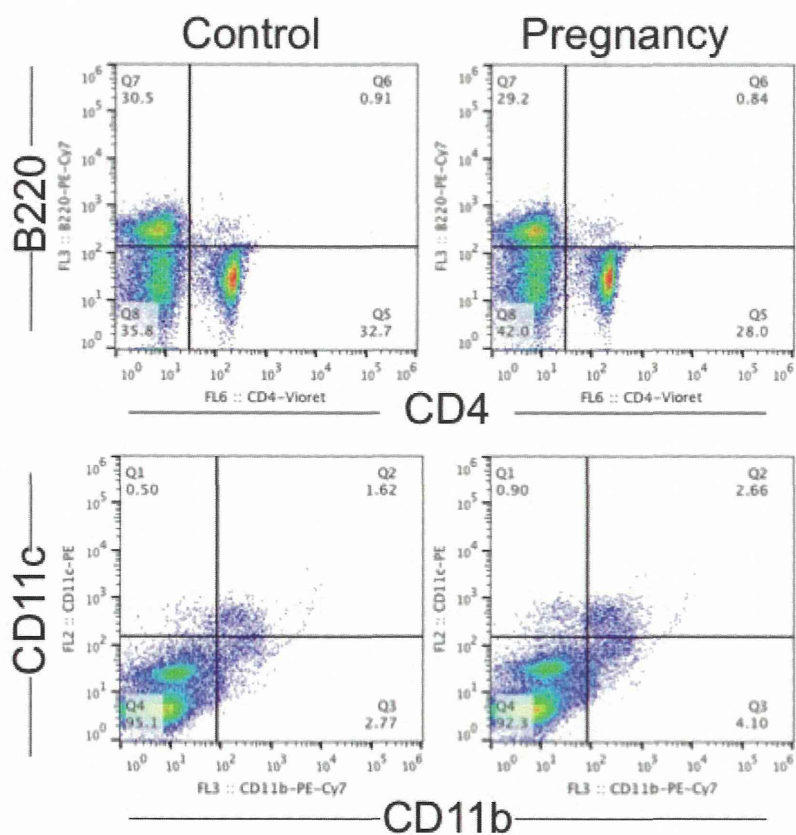


図3. 妊娠マウス（妊娠15日目）の脾臓におけるB細胞、マクロファージあるいは樹状細胞分画。B220/CD4、CD11c/CD11bに関してフローサイトメータにて解析を加えた。各群の代表的結果を示す。

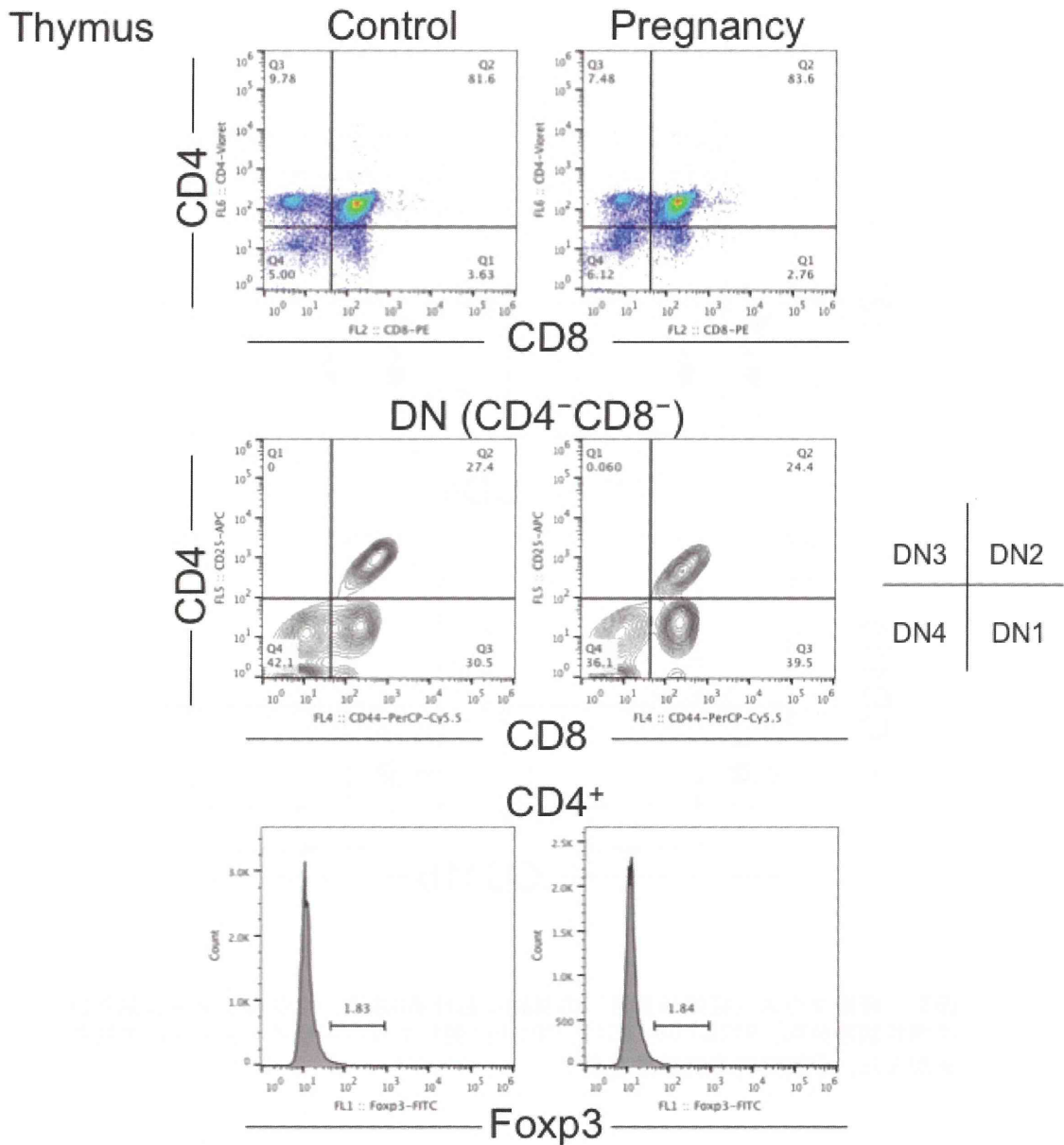


図4. 妊娠マウス（妊娠15日目）の脾臓におけるB細胞、マクロファージあるいは樹状細胞分画。B220/CD4、CD11c/CD11bに関してフローサイトメータにて解析を加えた。各群の代表的結果を示す。

図5

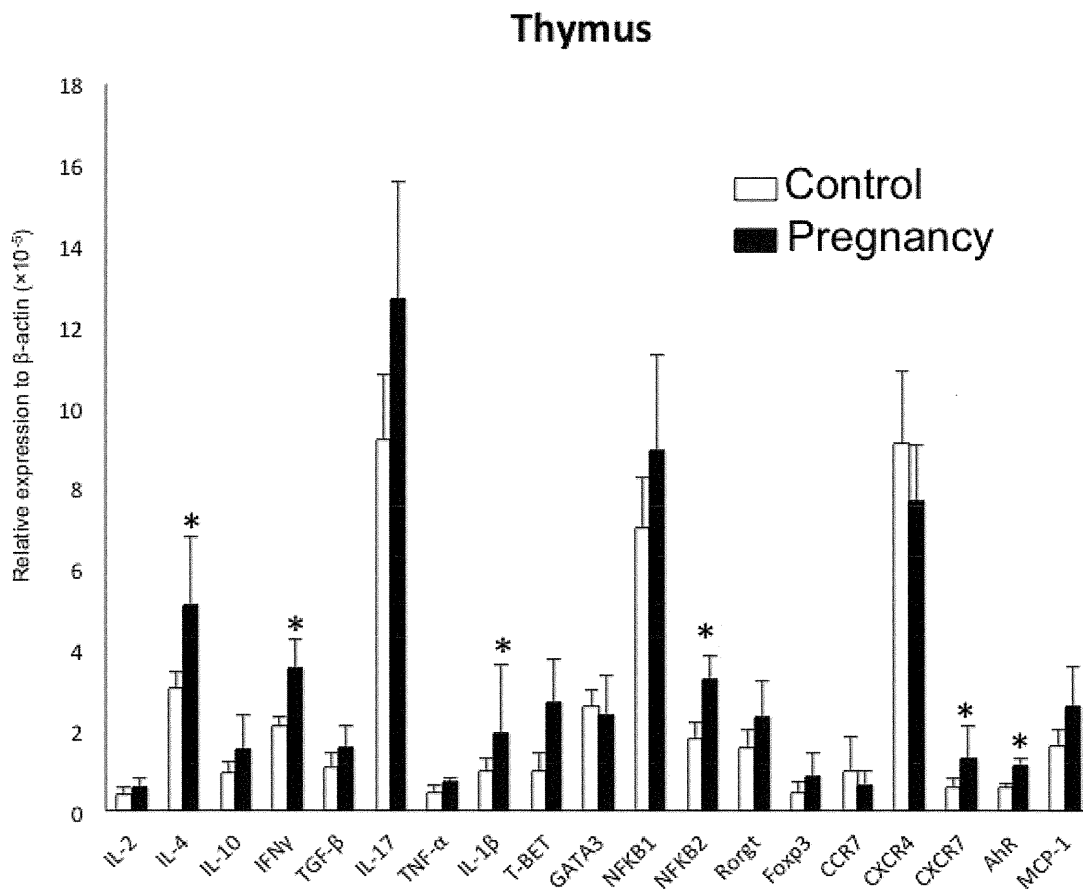


図5. 妊娠(15日目)マウスおよび非妊娠マウスの胸腺組織における各種免疫関連因子のmRNA発現を定量RT-PCR法で解析した。結果は平均±標準偏差 (n=4)で示す。β-actinのmRNAに対する相対的な定量値で表す。*p<0.05

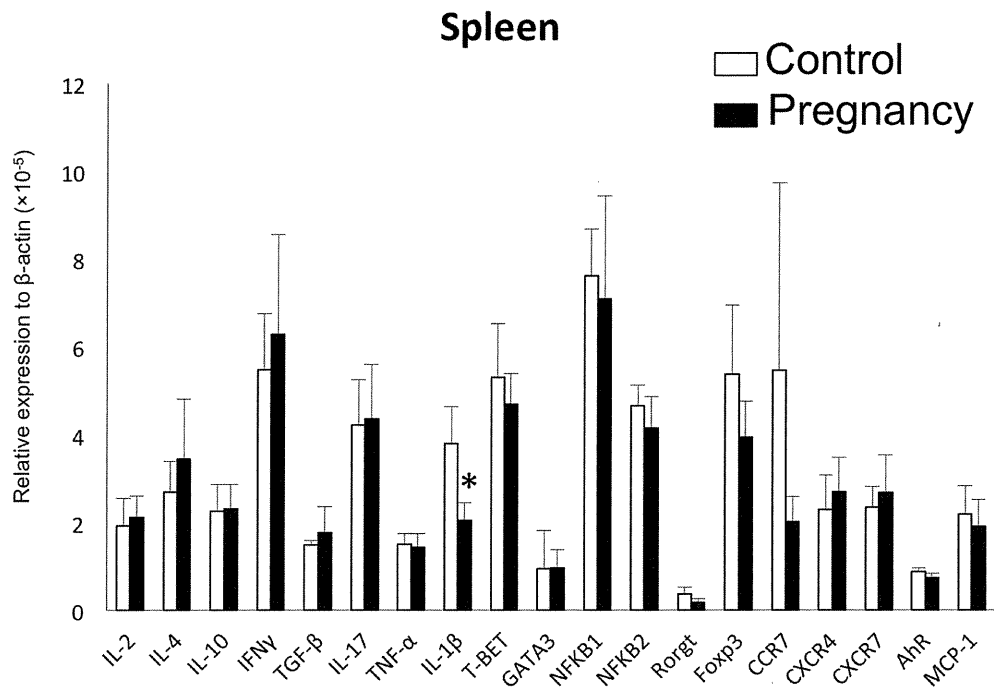


図6. 妊娠(15日目)マウスおよび非妊娠マウスの脾臓における各種免疫関連因子の mRNA発現を定量RT-PCR法で解析した。結果は平均 \pm 標準偏差 (n=4)で示す。 β -actinの mRNAに対する相対的な定量値で表す。*p<0.05

図7

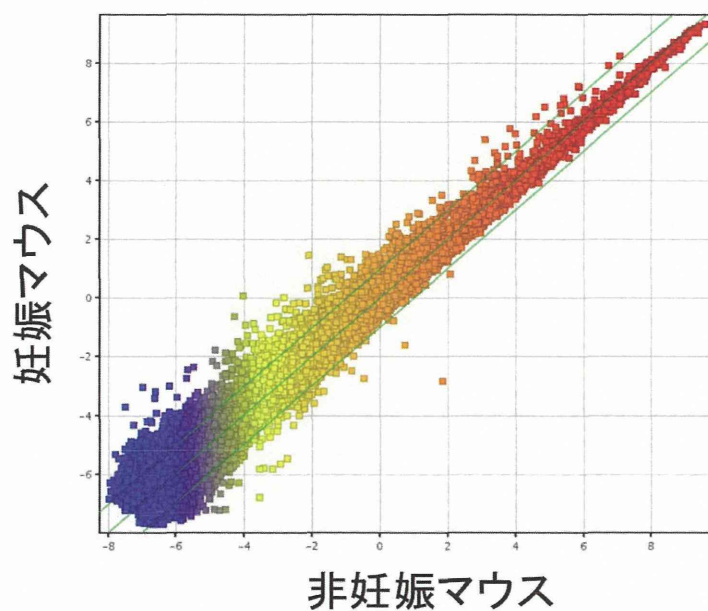


図7. 妊娠マウス（妊娠15日目）と非妊娠マウスの胸腺組織におけるDNAマイクロアレイ解析による遺伝子の変動。非妊娠マウス（4匹）の遺伝子発現に対する妊娠マウス（4匹）の平均発現値を示す遺伝子発現比を示す。緑色線は2倍変化値（FC）を示す。

表1 妊娠マウス胸腺組織で発現が上昇している主な遺伝子

ProbeName	FC (abs)	Regulation	GeneSymbol	Description
A_51_P141546	5.203756	up	Orm2	Mus musculus orosomucoid 2 (Orm2), mRNA [NM_011016]
A_52_P281702	5.104808	up	Igfbp5	Mus musculus insulin-like growth factor binding protein 5 (Igfbp5), mRNA [NM_010518]
A_51_P245090	3.923982	up	Aqp3	Mus musculus aquaporin 3 (Aqp3), mRNA [NM_016689]
A_52_P253179	3.667473	up	Igfbp3	Mus musculus insulin-like growth factor binding protein 3 (Igfbp3), mRNA [NM_008343]
A_51_P137452	3.4213557	up	Cyp2g1	Mus musculus cytochrome P450, family 2, subfamily g, polypeptide 1 (Cyp2g1), mRNA [NM_013809]
A_51_P201982	3.2864256	up	Angpt2	Mus musculus angiopoietin 2 (Angpt2), mRNA [NM_007426]
A_55_P1964960	3.2312324	up	Il33	Mus musculus interleukin 33 (Il33), transcript variant 1, mRNA [NM_001164724]
A_66_P124091	3.2102666	up	Chrdl1	Mus musculus chordin-like 1 (Chrdl1), transcript variant 2, mRNA [NM_031258]
A_52_P42269	3.2056398	up	Fgf10	Mus musculus fibroblast growth factor 10 (Fgf10), mRNA [NM_008002]
A_55_P2364768	3.139236	up	Mcpt-ps1	Mus musculus mast cell protease, pseudogene 1 (Mcpt-ps1), non-coding RNA [NR_028284]
A_52_P686785	3.121155	up	Lyve1	Mus musculus lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (Lyve1), mRNA [NM_053247]
A_51_P157083	3.0592566	up	Gas1	Mus musculus growth arrest specific 1 (Gas1), mRNA [NM_008086]
A_52_P489295	2.9858954	up	Adams1	Mus musculus a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1 (Adams1), mRNA [NM_009621]
A_51_P279552	2.933013	up	Cav2	Mus musculus caveolin 2 (Cav2), mRNA [NM_016900]
A_51_P356642	2.8929784	up	Krt19	Mus musculus keratin 19 (Krt19), mRNA [NM_008471]
A_51_P117739	2.8568933	up	Fgf	Mus musculus c-fos induced growth factor (Fgf), mRNA [NM_010216]
A_51_P145132	2.8138868	up	Mcpt4	Mus musculus mast cell protease 4 (Mcpt4), mRNA [NM_010779]
A_52_P175242	2.777105	up	Irs1	Mus musculus insulin receptor substrate 1 (Irs1), mRNA [NM_010570]
A_55_P1971889	2.7715304	up	F3	Mus musculus coagulation factor III (F3), mRNA [NM_010171]
A_55_P1990121	2.7109623	up	Aqp5	Mus musculus aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_009701]
A_51_P436652	2.6999686	up	Ccl7	Mus musculus chemokine (C-C motif) ligand 7 (Ccl7), mRNA [NM_013654]

表2 妊娠マウス胸腺組織で発現が低下している主な遺伝子

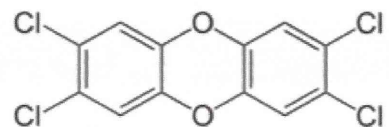
ProbeName	FC (abs)	Regulation	GeneSymbol	Description
A_55_P2003034	2.0148218	down	P4ha3	Mus musculus procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha polypeptide III (P4ha3), mRNA [NM_177161]
A_55_P2205186	2.0611012	down	5830415G21Rik	Mus musculus adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone: 5830415G21 product: unclassifiable, full insert sequence. [AK017932]
A_51_P195598	2.4063785	down	Olfir259	Mus musculus olfactory receptor 259 (Olfir259), mRNA [NM_146770]
A_55_P1952304	2.0933826	down	Usp44	Mus musculus ubiquitin specific peptidase 44 (Usp44), transcript variant 1, mRNA [NM_001206851]
A_55_P1986781	3.0202398	down	Gm10694	PREDICTED: Mus musculus predicted gene 10694 (Gm10694), mRNA [XM_003084785]
A_52_P248013	2.0406182	down	Chsy3	Mus musculus chondroitin sulfate synthase 3 (Chsy3), mRNA [NM_001081328]
A_51_P267278	24.46408	down	Slc15a2	Mus musculus solute carrier family 15 (H+/peptide transporter), member 2 (Slc15a2), transcript variant 1, mRNA [NM_021301]
A_66_P125787	2.033159	down	Gm11292	PREDICTED: Mus musculus predicted gene 11292 (Gm11292), mRNA [XM_003084913]
A_55_P2082215	2.7741027	down	Ttbk1	Mus musculus tau tubulin kinase 1 (Ttbk1), mRNA [NM_001162864]
A_55_P2015949	2.2984664	down	Cpa5	Mus musculus carboxypeptidase A5 (Cpa5), mRNA [NM_144537]
A_66_P109080	2.0036366	down	Lrguk	Mus musculus adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone: B230320P20 product: hypothetical L domain-like structure containing protein, full insert sequence. [AK045903]
A_55_P2073567	2.4099538	down	Epb4.114b	erythrocyte protein band 4.1-like 4b [Source: MGI Symbol; Acc: MGI:1859149] [ENSMUST00000095076]
A_52_P667960	2.553187	down	Tcte2	Mus musculus t-complex-associated testis expressed 2 (Tcte2), mRNA [NM_022311]
A_55_P2089362	2.3977284	down	Wfdc13	Mus musculus WAP four-disulfide core domain 13 (Wfdc13), mRNA [NM_001012704]

周産期化学物質低用量暴露による免疫学的評価

分担研究者 林良夫（徳島大学）

研究協力者 石丸直澄（徳島大学）
新垣理恵子（徳島大学）
山田耕一（徳島大学）
菅野 純（国立医薬品食品衛生研究所）
高木篤也（国立医薬品食品衛生研究所）
五十嵐勝秀（国立医薬品食品衛生研究所）

研究目的



周産期でのホルモン作動性物質の低用量暴露により、免疫システムの構築がどの段階でどのような分子機序によって異常となるかを解析する。

