

「内分泌かく乱物質」  
平成12年度採択研究代表者

武田 健

(東京理科大学薬学部 教授)

## 「大気中に存在する新しいタイプの内分泌攪乱物質」

### 1. 研究実施の概要

都市大気浮遊粒子状物質の約40%はディーゼル排気微粒子由来である。本研究ではディーゼル排ガス中に含まれる様々な内分泌攪乱物質を同定し、その作用について分子レベルで解析する。各種成分の生殖機能への影響を系統、種、暴露時期を変えて評価する。また各成分の妊娠期暴露の影響を検討するため、胎児の性分化、脳神経系及び生殖系の発達に対する影響を薬理的、病理学的及び分子生物学的手法を駆使して検討する。影響を与える化学物質を特定し、除去方法を確立する。

平成12年度は、ICR系妊娠マウスにディーゼル排ガスを暴露し、その胎仔で発現する性分化関連遺伝子mRNA発現に対する影響を解析した。

その結果、雌性生殖器官を退化させ、雄性生殖器官の発達に関与する、ミューラー管阻害因子(MIS)mRNA発現量が、雄性マウス胎仔においてディーゼル排ガス暴露により有意に低下した。また、ステロイド合成酵素mRNA発現調節を行うSF-1遺伝子の発現も低下した。このことから、ディーゼル排ガス暴露により、胎仔に何らかの影響を及ぼすことが示唆された。

また、ディーゼル排ガスが脳神経系へ与える影響を検討するために、行動薬理学的手法が適用できるかの検討を行った。

平成13年度以降は、胎仔において性分化に関わる遺伝子発現がディーゼル排ガス暴露により変動を受けたことをふまえ、出生後にどのような影響が現れるのかを検討する。また、系統、種を変えて評価する。更に、培養細胞を用い、ディーゼル排ガスの内分泌系に及ぼす影響を分子レベルで解析する。

### 2. 研究実施内容

【目的】環境因子が内分泌系あるいは生殖系に影響を与えることが危惧されている。しかし、実際に通常環境中に存在する濃度で影響が認められる例は少ない。我々は、ディーゼル排ガス(diesel exhaust: DE)を暴露したマウスでは一日精子産生能が有意に低下し、その無毒性量が環境基準値近辺であったことを以前に報告した。内分泌攪乱物質の影響は成獣より胎仔期において強くでることが予想されることから、本年度は妊娠中にディーゼル排ガスを暴露し、胎仔への影響を

生殖腺分化に関わる遺伝子の発現レベルで検討した。DEの濃度は環境基準値近辺の低濃度を設定した。

【方法】妊娠マウス（Jcl：ICR）をディーゼル排ガス暴露群（DEP：100 $\mu$ g/m<sup>3</sup>）と対照群にわけ（暴露群23匹、対照群37匹）妊娠1日目から13日目まで暴露した。妊娠14日目に胎仔を取り出し重量を調べた。また、胎仔生殖腺分化において必須の因子であるSteroidogenic Factor 1（SF-1）、Mullerian Inhibitory Substance（MIS）の雄性胎仔におけるmRNA発現についてPRISM7700を用いて定量的に測定した。

【結果・考察】ディーゼル排ガス暴露による胎仔への影響を検討した。平均胎仔数は対照群11.7匹、暴露群10.7匹とほぼ同数であり、排ガス暴露による流産等の影響はないと判断した。

ディーゼル排ガス暴露群の胎仔重量は、14日目で対照群に比べ10%程度増加した。排ガス暴露群では雄性胎仔のSF-1、MIS mRNA発現量はそれぞれ約20%、約15%、対照群と比較すると低下した。SF-1は胎仔性分化のみならず、ステロイド合成、性行動にも関与することが報告されており、ディーゼル排ガス暴露がステロイドホルモンの生合成を介し内分泌かく乱作用を示す可能性が示唆された。

一方、MISは雄胎仔期の生殖器官の発達期に輸卵管、子宮と膈上部の生殖輸卵管系原器であるミュラー管の退化を誘導し、さらに、精巢の分化と機能維持にも重要な役割を果たしていることから、雄性生殖器発達への影響が考えられる。

#### ディーゼル排ガス暴露による雄性胎仔mRNA発現への影響

対照群を100としたときの相対的発現量

	対照群	暴露群
SF-1	100 $\pm$ 9.4 n = 24	78.7 $\pm$ 4.0 n = 50
MIS	100 $\pm$ 7.0 n = 24	83.8 $\pm$ 5.3 n = 51

### 3. 主な研究成果の発表（論文発表）

なし