

令和 2 年 9 月 4 日現在

機関番号：82736

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15491

研究課題名(和文)ダイオキシンによる低育児体質の世代継承と機構：プロラクチン低下に着目した解析

研究課題名(英文) Mechanism and its succession of dioxin-produced suppression of nursing potential: a study focusing on an attenuation in the level of prolactin

研究代表者

武田 知起 (Takeda, Tomoki)

独立行政法人労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター(試験管理部、病理検査部)・その他部局等・主任研究員

研究者番号：60596831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠期のダイオキシン曝露により生じる育児期母ラットのプロラクチンレベルの低下が、育児抑制を通して児の低体重や学習記憶能力低下に一定の寄与を持つことを突き止めた。更に、育児とプロラクチンへの影響は、世代を越えて継承されることも見出した。また、ダイオキシン曝露育児母では、プロラクチン細胞の増殖抑制因子であるtransforming growth factor (TGF)の誘導が起こり、符合して脳下垂体重量の低下とプロラクチン産生細胞数の減少を見出した。細胞レベルでの解析の結果、過剰なTGFは、プロラクチン細胞に直接影響を与え、プロラクチン合成・分泌の低下、細胞数の減少を惹起することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境化学物質の妊娠期曝露による発育障害に関する基礎研究の多くは、離乳児における影響に着目されていた。従って、本研究成果は発育障害における母親の育児の寄与を明確に示した点で、毒性学的研究における新たな展開につながる知見であると考えられる。更に深刻なことに、TCDD曝露母から出生した雌児や以降の世代も低PRL体質となり、自身が母となった際に正常な育児ができずに児の発育に悪影響が及ぶ、いわゆる育児の不良と発育障害が世代継承する危険性をも暗示する。育児放棄や虐待の世代継承は、現代社会における問題でもある。本知見は、プロラクチンを起点とする育児への影響がその一因となりうることを暗示している。

研究成果の概要(英文)：We have revealed that gestational dioxin exposure reduces prolactin, a pituitary hormone essential for nursing including milk production, during the lactational stage. We examined a hypothesis that its hormone reduction targets maternal childcare to disturb offspring development. Oral dioxin treatment to pregnant rats suppressed maternal nursing behavior and milk ejection during the lactational stage, as well as the body weight and short-term memory of offspring. Supplying prolactin to dioxin-exposed dams tended to restore the above defects. Further, dioxin induced transforming growth factor expression, which suppresses prolactin-producing cell proliferation, in a nursing period-specific manner. In support of this, prolactin-positive cells in nursing dams was decreased by dioxin. These results provide novel evidence that dioxin attenuates prolactin-stimulated nursing in lactating dams to impair offspring growth, and that immaturity of prolactin-producing cells can contribute to them.

研究分野：毒性学 環境系薬学

キーワード：プロラクチン ダイオキシン 育児 世代継承 発育障害 脳下垂体 ラット

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ダイオキシン類は、環境中や食品中に微量に含まれる有害化学物質である。法規制に基づく対策によって、現在はヒトが急性に毒性影響を受けることは考えにくい状況にある。しかし、カネミ油症等のダイオキシン曝露事件の被害者追跡調査 [1-3] や、健康者を対象とするコホート調査 [4, 5] から、妊婦への曝露が子どもの発育に及ぼす影響をはじめとする低用量慢性毒性は懸念が続いており、全容解明や対処方策の構築は早期に解決すべき重要な課題である。これらの子どもへの悪影響は、多くの動物実験によって実証されているが [6]、殆どが障害の実態把握に終始している。さらに、メカニズムに関する研究は、成熟個体や細胞株等を用いた限定的な解析が多く、研究例が不足していた。我々は、この問題解決を念頭に、強毒性ダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) を用いて、発達期の母児ラットに及ぼす影響と機構の解析研究を進めてきた。その結果、妊娠ラットへの TCDD 投与が、胎児において成長に重要な複数の脳下垂体ホルモンのレベルを低下させることで出生後の発育に悪影響をもたらすことを突き止めた [7-10]。さらに研究を進める中で、妊娠期の TCDD 曝露が、1) 育児に必須の脳下垂体ホルモンであるプロラクチンを育児期に低下させ、同時に育児行動が抑制されること、ならびに 2) 出生雌児において離乳後にプロラクチンレベルを低下させ、成長後も改善しないことを発見した。これらの事実は、母親 (F0 世代) のプロラクチンレベルの低下による育児への影響が、出生児発育障害の新たな標的となりうることを示している (図 1 左)。更に、TCDD 曝露母から出生した雌児 (F1 世代) も低プロラクチン体質となる事実は、自身が母となった際に正常な育児ができずに児の発育に悪影響が及ぶ、いわゆる育児の不良と発育障害が世代継承する危険性をも暗示する (図 1 右)。

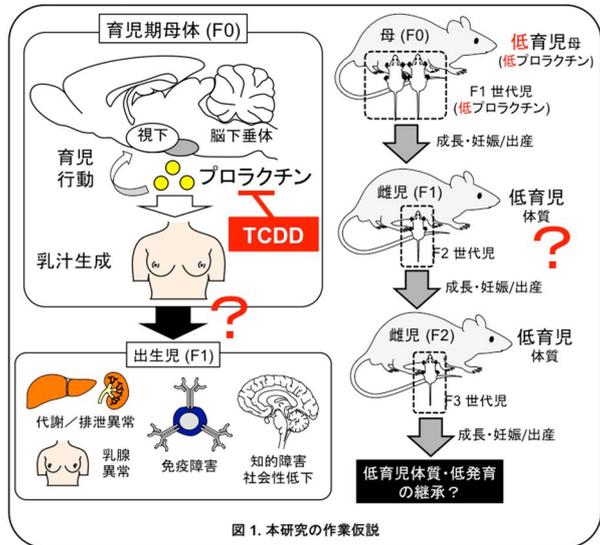


図 1. 本研究の作業仮説

### 2. 研究の目的

本研究では、上記の 2 つの作業仮説の検証を目標として実験を進めた。

#### 【課題 1】F0 母のプロラクチン低下の毒性学的意義と機構解析

TCDD により F0 世代に起こる育児期の育児行動抑制とプロラクチンレベルの低下の関連性を明らかにするため、TCDD 曝露母体の脳室内にプロラクチン補給し効果を検討する。この実験では、F0 母の育児行動のみならず、F1 児の発育障害 (低体重、短期記憶能力低下、プロラクチン低下および育児能力抑制) を改善できるか否かを評価する。一方、プロラクチンは脳へ作用によって育児行動を促進すると共に、乳腺を刺激することで乳汁産生を促進する (図 1) [11]。そこで、妊娠期の TCDD 曝露が F0 育児母の乳腺発達と母乳量に与える影響も検討する。

TCDD によるプロラクチンレベルの低下は、妊娠期には見られず出産後に一過的である。この事実を踏まえ、育児期のプロラクチン制御に関わる因子に着目した解析を実施する。これにより、transforming growth factor (TGF)  $\beta$ 1 の発現誘導が見出されたため、引き続き脳下垂体細胞に与える影響とこれに対する TGF $\beta$ 1 の役割を明らかにする。

#### 【課題 2】雌児のプロラクチン低下の意義とこれが世代を越えて継承される可能性

F1 雌児に定着する低プロラクチン体質の意義を検討するため、TCDD 曝露母より出生した F1 雌児を成熟期まで飼育し、妊娠・出産後の育児能力に与える影響を検討する。さらに、合計 F4 世代まで同様に追跡調査を行うことで、F0 世代の TCDD 曝露によるプロラクチンレベルと育児能力に与える影響が世代を越えて継承する可能性を検証する。

### 3. 研究の方法

#### (A) 動物実験

雌雄の Wistar ラットを一晩同居させた。翌朝、雌ラットの膈内に精子が確認された場合、その日を妊娠 0 日目とした。妊娠 15 日目に、コーン油に溶解させた TCDD を  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/2 \text{ mL}$  の用量で単回経口投与した。対照群にはコーン油のみを投与した。妊娠 17 および 20 日目、ならびに育児 2~7 日目の母体より組織あるいは血液を採取した。また、複数世代の解析のため、育児 21 日目に離乳させた F1 雌児について、28 日齢で血液採取してプロラクチンレベルを測定、あるいは成熟期まで飼育して妊娠・出産後の育児行動を評価した。さらに、F2~F4 出生雌児についても同様に血液を採取すると共に妊娠・出産後に育児行動試験を実施した。

プロラクチン補給実験では、出産後の母ラットに対し、セボフルラン麻酔下で浸透圧ポンプを装着したカテーテルを側脳室内に留置した。浸透圧ポンプ (排出速度:  $0.5 \mu\text{L}/\text{時間}$ 、2 週間) には、 $50 \text{ ng}/\mu\text{L}$  プロラクチン溶液または溶媒である生理食塩水を充填した。その後、育児 2~10

日目に育児行動試験を実施した。出生児は、21日齢で離乳し、28日齢で血液を採取、あるいはY字迷路試験を実施した。さらに、未処理雄ラットと交配させ、出産後に育児行動試験を実施した。本研究における動物実験は、「九州大学動物実験規則」第12条第4号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認のもとに、動物の苦痛を可能な限り軽減して実施した。

#### (B) 育児行動試験

既報 [12] を参考にした。出産後、全生存児の体重を測定し、匹数を揃えるためにランダムに選択した8匹を母体ケージに戻した。試験実施日の試験前に、児と母体を30分間分離したのち、児を母ラットのケージに戻して試験を開始した。30分間における児なめ行動の実施時間を育児行動の指標として計測した。また、母児分離の間に児の体重を測定した。

#### (C) Y字迷路試験

出生雄児の8~10週齢時に週1回、計3回の試験を行った。モジュールは、ラット用Y字迷路(シンファクトリー社)を用いた。最初のアームにラットを入れた時点で試験を開始し、Y字迷路内を自由に行動させ、5分間の各アームへの侵入を順に記録した。3つの異なるアームに連続して侵入することを交替行動と定義し、その出現率(%)を短期記憶の指標とした。

#### (D) 乳腺染色

育児7日目の母ラットを灌流固定したのちに乳腺を摘出し、4%パラホルムアルデヒド-0.1 M PBS 溶液中で一晩浸潤固定したのち、20%スクロース-0.1 M PBS 溶液で置換した。OCT コンパウンドに包埋して凍結ブロックとし、クリオスタット(Leica CM3050S)を用いて薄切した(切片厚: 25 μm)。ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、光学顕微鏡にて観察した。

#### (E) 母乳量測定

育児4日目の母体に対して、母乳採取前に2 μg/mL オキシトシンを皮下投与した。セボフルラン吸入麻酔下で、アスピレーターを装着した片手持ち搾乳器(KN-591, 夏目製作所)を用いて乳房吸引法より搾乳を行った。乳房への物理的傷害を避けるため、各乳房からの搾乳時間は連続5分間とした。合計6乳房より搾乳を行い、得られた母乳重量を計測した。

#### (F) 細胞培養

GH<sub>3</sub> 細胞を12穴プレートに播種し、2.5%牛胎児血清と15%馬血清を含むHam's F-10 培地中で37°C、5% CO<sub>2</sub> にて1~2日間前培養した。本培養は、TGFβ1(Peprotech 社)添加培地にて37°C、5% CO<sub>2</sub> で2日間行った。TGFβ1はDMSOに溶解し、最終濃度が3、10、30および100 ng/mLとした。培養後、培地および細胞を回収し、以下の解析に供した。

#### (G) リアルタイム RT-PCR

脳下垂体または細胞より total RNA を抽出したのち、PrimeScript RT reagent kit with gDNA Eraser(タカラバイオ社)を用いて cDNA を合成した [9]。これを鋳型とし、Fast SYBR Green Master Mix(Thermo-Fisher Scientific 社)を用いて mRNA 発現量を定量した。解析にあたり、ターゲット mRNA の threshold cycle (Ct) 値を β-actin mRNA の Ct 値で補正した。

#### (H) Enzyme immunoassay

プロラクチンおよび TGFβ1 濃度は、市販のキットを用いて添付説明書に従って測定した。血清は、各キットに添付のバッファーにて、プロラクチンは10倍、TGFβ1は90倍希釈したのちに測定に用いた。培地は、5倍希釈して測定した。

#### (I) フローサイトメトリー

妊娠20日目および育児4日目の母体より脳下垂体を摘出し、Neural Tissue Dissociation Kit-Postnatal Neurons(Miltenyi Biotec 社)にて細胞を単離した。単離細胞または GH<sub>3</sub> 細胞に対し、Intracellular Fixation Buffer(eBioscience 社)を加えて室温で15分静置し固定した。プロラクチン抗体、成長ホルモン抗体または isotype control にて室温で30分間反応させた。蛍光標識二次抗体にて室温30分間反応させたのち、フローサイトメトリー(BD FACS Jazz または BD FACS Calibur, BD Biosciences 社)にて検出した。解析にあたり、前方散乱光および側方散乱光を調節してデブリと細胞を区別し、デブリを除外した。あらかじめ、アイソタイプコントロール処理細胞を解析し、蛍光色素の感度調整を行ったのち、抗体処理サンプルを解析した。アイソタイプコントロールで蛍光シグナルが観察されない部分に存在する細胞数を計測した。

## 4. 研究成果

### 【課題1】F0母のプロラクチン低下の毒性学的意義と機構解析

妊娠期における TCDD 曝露は、育児期母体の乳腺小葉の萎縮(図2A)と共に、乳汁分泌量(図2B)を減少させた。引き続き、F0母体の育児行

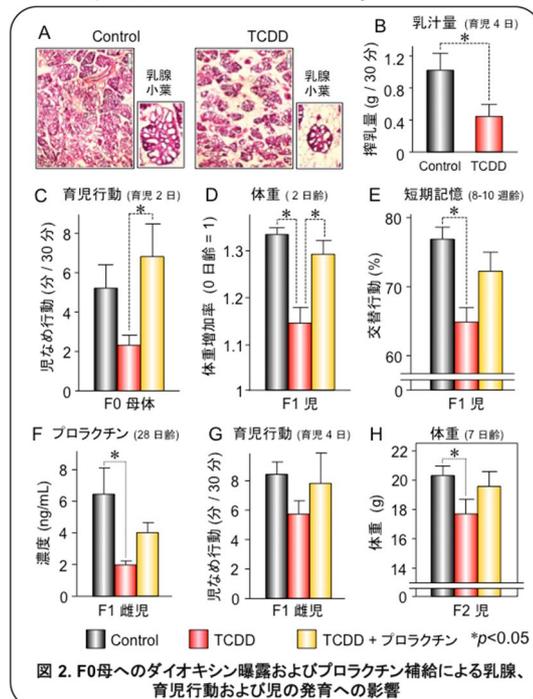


図2. F0母へのダイオキシン曝露およびプロラクチン補給による乳腺、育児行動および児の発育への影響

動抑制とプロラクチンレベルの低下の関連性を直接検証するため、TCDD 曝露母の脳室内にプロラクチン補給し効果を検討した。その結果、TCDD によって低下する見なめ行動の実施時間が、プロラクチンの補給によってほぼ正常水準に改善した (図 2C)。さらに、育児行動への影響と合致して、出生児の低体重および短期記憶能力低下も、育児期母体に対するプロラクチン補給により改善ないし改善傾向を示した (図 2D-E)。加えて、プロラクチン補給により育児行動を改善させることで、TCDD 母体曝露による離乳後雌児のプロラクチンレベルの低下も回復する傾向を示した (図 2F)。同様の傾向は、雌児の育児行動 (図 2G) および F2 世代の体重 (図 2H) への影響に対しても確認された。

TCDD による F0 母体のプロラクチンレベルの低下は、育児 2 ~ 10 日目に一過的であり、妊娠期には認められない。言い換えると、プロラクチンは育児ホルモンとして出産後に一過的に上昇するが、TCDD はこの生理学的な上昇に対して選択的に抑制する。すなわち、TCDD は出産後に起こるプロラクチン上昇に関わる因子を標的とする可能性が考えられた。プロラクチンの育児期の上昇は、脳下垂体内でのプロラクチン産生細胞の増加・肥大化を通じた機能亢進に基づくと考えられており、視床下部における上位因子と脳下垂体における液性因子の関与が示されているが [13, 14]、明確な機構は理解されていない。まず、視床下部における上位制御因子の遺伝子発現に対する影響を調べたが、いずれも TCDD による発現変動は見られなかった。そこで、標的因子をより包括的に探索するため、視床下部および脳下垂体を対象とした DNA マイクロアレイ解析によって変動遺伝子を抽出した。DAVID を用いたアノテーション解析を行った結果、脳下垂体では細胞増殖関連遺伝子群に有意な変動傾向が推定された。この事実に着目して更に検討した結果、TGFβ1 の発現誘導が候補となる可能性が浮上した。なぜなら、TGFβ1 はプロラクチン産生細胞の増殖や機能を抑制する因子であると報告されているためである [15]。出産前後の TGFβ1 レベルの推移を定量的に解析した結果、通常は出産後に低下する傾向を示すが、TCDD 曝露母体ではこの低下が見られなくなることが判明した (図 3A)。さらに、育児期に増加する脳下垂体重量も、TCDD 曝露によって消失した (図 3B)。これらの影響と符合して、TCDD は育児期のみで脳下垂体のプロラクチン陽性細胞数を減少させることが明らかになった (図 3C-D)。これに対し、他の脳下垂体ホルモンである成長ホルモンや黄体形成ホルモンの産生細胞数には影響は認めなかった。

TGFβ1 の脳下垂体細胞に対する影響をさらに追求するため、脳下垂体細胞株でありプロラクチンを合成・分泌する GH<sub>3</sub> 細胞を用いて、TGFβ1 処理による影響を検討した。その結果、TGFβ1 の濃度依存的に、プロラクチン mRNA 合成量 (図 4A) および培地中へのプロラクチン放出量 (図 4B) が低下することが明らかになった。これと合致して、TGFβ1 処理群ではプロラクチン陽性細胞数の有意な低下も確認された (図 4C-D)。一方、GH<sub>3</sub> 細胞が合成する別の脳下垂体ホルモンである成長ホルモンの陽性細胞数には変化を認めなかった (図 4C-D)。

## 【課題 2】雌児のプロラクチン低下の意義とこれが世代を越えて継承される可能性

まず、F1 世代以降の離乳雌児の血清プロラクチン濃度を測定した結果、F0 母体への TCDD 曝露は F1 世代にとどまらず、F2 世代および F3 世代においてもプロラクチンレベルを有意に低下させることが明らかになった (図 5A)。さらに、本ホルモンレベルの低下と合致して、F1 ~

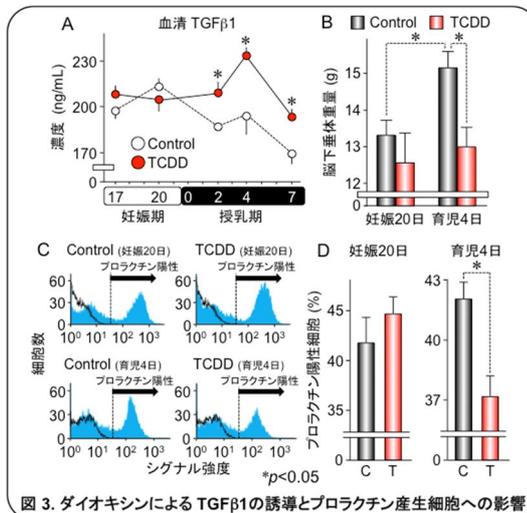


図 3. ダイオキシンによる TGFβ1 の誘導とプロラクチン産生細胞への影響

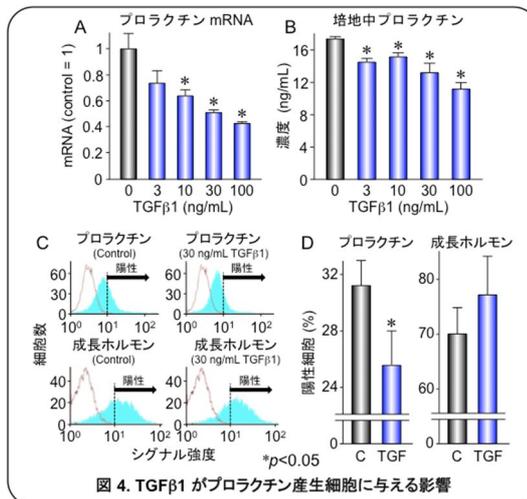


図 4. TGFβ1 がプロラクチン産生細胞に与える影響

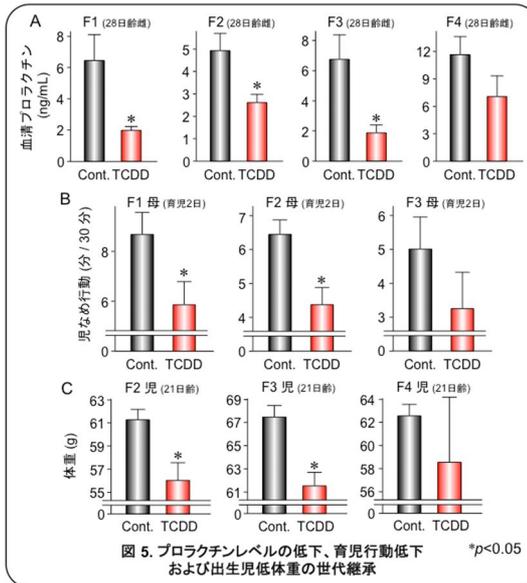


図 5. プロラクチンレベルの低下、育児行動低下および出生児低体重の世代継承

F3 世代の雌児が母親として行う育児行動の実施時間も、F0 母体への TCDD 曝露によって減少ないし減少傾向を示した (図 5B)。これらの育児行動の低下を支持して、F0 母への TCDD 曝露は、F2 および F3 世代の出生児においても低体重を引き起こした (図 5C)。なお、F2~F4 世代を通して成熟後の不安様行動に影響は認められなかったが、短期記憶能力の低下ないし低下傾向は世代を越えて観察された。

#### D. 考察

TCDD 曝露母体の側脳室内にプロラクチンを補給した結果、育児母体の児なめ行動の実施時間がほぼ正常水準に改善することが明らかとなった。さらに、育児期母体へのプロラクチン補給は、出生児の低体重、学習記憶能力低下ならびに雌児のプロラクチンレベルの低下に対しても改善ないし改善傾向を示した。以上の結果より、TCDD による育児母体のプロラクチン低下を介した育児能力の減退が、出生児の成熟抑制の一端を担うとの新規毒性機構が実証された。プロラクチン補給は、出生児の学習記憶能力低下や雌児の低プロラクチン体質に対しては完全ではなかった。一方、出生後の体重増加率は、同処理によってほぼ正常レベルにまで改善した事実から、少なくとも出生以降に継続する低体重については、プロラクチン減少に基づく母体の育児不良が主因と考えられた。先に述べたように、我々はこれまでに、胎児の脳下垂体ホルモンの発現低下が発育障害に寄与することを見出している [7-10]。これらを合わせて考えると、TCDD は育児母体プロラクチンならびに胎児のホルモン合成の両者を標的として種々の出生児発育障害を惹起するとの機構が推定される。今後、母児への複合的な影響に着目して更なる展開を図ることが、ダイオキシン次世代障害の全容解明に向けて重要と考えられる。

本研究では、妊娠期の TCDD 曝露が、育児期に TGFβ1 の発現を誘導することを見出した。TGFβ1 はプロラクチン産生細胞の増殖抑制因子であり [15]、ラットへの TGFβ1 投与により脳下垂体重量の低下やプロラクチン産生細胞の増殖抑制が見られる [16]。TCDD が育児期のみで TGFβ1 誘導と共に脳下垂体重量の低下とプロラクチン陽性細胞の減少を惹起した事実は、上記の報告を支持する。さらに、GH<sub>3</sub> 細胞を用いた実験から、TGFβ1 が選択的にプロラクチン陽性細胞数を減少させることを確認した。以上の結果から、TCDD による育児期のプロラクチンレベルの低下の一部には、TGFβ1 の発現誘導を通じたプロラクチン産生細胞への直接的影響が寄与することが示唆された。我々は、芳香族炭化水素受容体 (AHR) 欠損ラットを用いて、F0 母体におけるプロラクチン低下と育児行動の抑制が AHR 依存的に起こることを確認している (データ未掲載)。また、ダイオキシンによる脂肪肝には、AHR を介した TGFβ1 の発現誘導が寄与すると言う [17]。AHR mRNA レベルは、妊娠期に比較して育児期の方が高い傾向であり (データ未掲載)、AHR 依存的なメカニズムが育児期特異的な TGFβ1 発現上昇に寄与する可能性がある。今後、母体脳下垂体の AHR に着目した更なる解析が必要と考えられる。

本研究では、複数世代の雌児の解析により、F0 世代の TCDD 曝露が F1~F3 世代にも低プロラクチン体質を形成すると共に、これらの児が母となった際における育児能力を低下させることを見出した。育児行動は、児に受けた状況が親となって現れる、non-genomic transmission の典型例であり、低育児環境で育った児は自身が親となった場合に低育児体質となる [18]。この世代継承のメカニズムには、エピジェネティック制御への影響が関わることを示唆する知見が蓄積しているが [19]、特に行動形質に関しては今後の研究が待たれる状況である。本研究では、雌児のプロラクチン低下にエピジェネティック機構が寄与するか否かを検証するには至らなかったが、少なくとも低育児の伝播の機構の一部に低プロラクチン体質の継承が関わるなどの新たな可能性を提示するものと思われる。TCDD 曝露母体へのプロラクチン補給によって育児行動を改善させた場合に、雌児のプロラクチン低下が改善する傾向を示した事実は、上記の可能性を支持する。本検討では、脳室内にプロラクチンを補給したため、乳腺および母乳に対する影響は残存しているものと思われる。児のプロラクチン合成・分泌系の構築、ならびに成長後の育児行動能力には、母乳を介した刺激が重要であることが報告されており [20]、このために雌児での改善が完全ではなかった可能性がある。引き続き、TGFβ1 阻害などによって末梢でのプロラクチンレベルの低下を改善するなどの取り組みが必要であろう。

【引用文献】 1) Peterson RE *et al.*, *Crit Rev Toxicol*, **23**: 283-335 (1993), 2) Warner M *et al.*, *Environ Health Perspect*, **119**: 1700-1705 (2011), 3) Yi SW *et al.*, *Environ Res*, **133**: 56-65 (2014), 4) Mitoma C *et al.*, *Environ Internatl*, **82**: 41-48 (2015), 5) Nakajima S *et al.*, *Environ Health Perspect*, **114**: 733-778 (2006), 6) Nishijo M *et al.*, *J Expo Sci Environ Epidemiol*, **18**: 246-251 (2008), 7) Takeda T *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, **329**: 1091-1099 (2009), 8) Takeda T *et al.*, *J Biol Chem*, **287**: 18440-18450 (2012), 9) Takeda T *et al.*, *Mol Pharmacol*, **85**: 74-82 (2014), 10) Hattori Y *et al.*, *Endocrine*, **47**: 572-580 (2014), 11) Rosenblatt JS *et al.*, *Psychoneuroendocrinology*, **13**: 29-46 (1988), 12) Nephew BC and Bridges RS, *Stress*, **14**: 677-684 (2011), 13) Frawley LS and Boockfor FR, *Endocr Rev*, **12**: 337-355 (1991), 14) Booth AK and Gutierrez-Hartmann A, *Adv Exp Med Biol*, **846**: 37-59 (2015), 15) Sarkar DK *et al.*, *Mol Endocrinol*, **6**: 1825-1833 (1992), 16) Minami S and Sarkar DK, *Neurochem Int*, **30**: 499-506 (1997), 17) Matsubara T *et al.*, *Cell Metab*, **16**: 634-644 (2012), 18) Champagne F *et al.*, *Prog Brain Res*, **133**: 287-302 (2001), 19) Vaiserman AM *et al.*, *Epigenetics Chromatin*, **10**: 38 (2017), 20) Melo A *et al.*, *Horm Behav*, **56**: 281-291 (2009)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takeda T, Fujii M, Izumoto Y, Hattori Y, Matsushita T, Yamada H, Ishii Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Gestational dioxin exposure suppresses prolactin-stimulated nursing in lactating dam rats to impair development of postnatal offspring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） -	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 武田知起
2. 発表標題 ダイオキシンによる育児行動の抑制と発育障害：育児期 prolactin の意義
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下武志, 武田知起, 伊豆本和香, 藤井美彩紀, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる雌児の低プロラクチン体質の形成機構：母体の育児行動抑制の寄与
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田知起, 松下武志, 服部友紀子, 藤井美彩紀, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 妊娠期のダイオキシン曝露による複数世代にわたる低プロラクチン体質の伝播とその意義
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田知起, 伊豆本和香, 服部友紀子, 松下武志, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる育児期母体のプロラクチン低下の機構ならびに乳腺への影響
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考