

【若手研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



研究課題名 定量的行動試験をもとにした顕微鏡解析による 発達神経毒性の分子標的の同定

東京大学・大学院医学系研究科・助教

かけやま まさき
掛山 正心

研究分野：複合新領域

キーワード：トキシコロジー

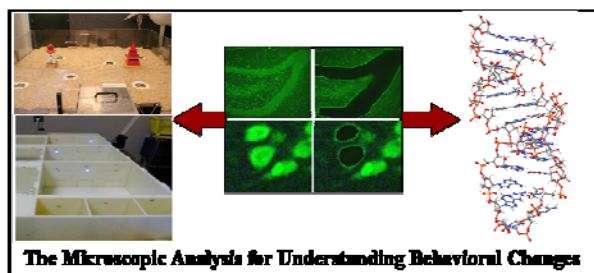
【研究の背景・目的】

母体が影響を受けない低用量曝露によって次世代の脳の発達に影響が顕れることが懸念されている。子どもの「こころ」の健全な発達は万人の願いであり、化学物質曝露との因果関係の解明、影響の程度の科学的評価が要求されている。

本研究では、定量性・再現性の極めて高い独自の行動試験を出発点として、新たな顕微鏡解析により行動—組織—分子レベルのイベントのリンクさせ、発達時系列をおいて化学物質曝露と「こころ」の問題の因果関係解析する。「ネズミの行動変化がヒトの場合、どのような意味を持つのか」を科学的に説明し、個体レベルの影響に直結した分子マーカーを同定することを目的とする。

【研究の方法】

独自の行動試験バッテリーを用いて行動試験を行った動物の脳サンプルが本研究の出発点である。すでに行動レベルで影響が確認されているダイオキシン、メチル水銀等を対象として発達期の低用量曝露を受けた動物の行動試験直後の脳サンプルを用い、行動試験に伴い活性化する神経細胞（集団）と曝露影響を受ける神経細胞（集団）を同定、Immuno-LMD法を用いた遺伝子発現解析により行動試験に関わる神経細胞と曝露影響を受ける神経細胞に特異的な分子イベントを特定する。個体レベルの曝露影響に直結する神経細胞（集団）に焦点を絞ることで、微細形態学解析と大脳発生時期の解析も含めた顕微鏡解析を行う。行動試験の時期から



曝露時期（大脳発生時期）まで発達時系列を遡って解析することで、行動試験での分子イベントと曝露時点の分子イベントにリンクさせる。

【期待される成果と意義】

行動変化に伴う分子イベントの解析により、行動試験の成績を解釈するための科学的情報を提供するとともに、個体レベルの影響に直結した「影響の質と程度を示す」分子マーカーを見出す。影響が顕れる時期と場所（細胞）を特定することで、従来よりも鋭敏に毒性影響を検出する。発達時系列をおいた顕微鏡解析により、曝露時期と影響の発現時期との間を埋め、曝露と影響の因果関係を明らかにする。個体レベルの影響から分子に至るユニークなアプローチにより、さまざまな化学物質にあてはまる発達神経毒性メカニズムの新たな知見と研究手法が提供できるだろう。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kakeyama M, Sone H and Tohyama C. Perinatal Exposure of Female Rats to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induces central precocious puberty in the offspring. *J Endocrinol.* 197: 351-358, 2008.
- Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood E, Morris RGM. Schemas and memory consolidation. *Science*, 316:76-82, 2007.

【研究期間と研究経費】

平成21年度—25年度

79,200千円

ホームページ等

<http://env-health.m.u-tokyo.ac.jp/member/kake.html/research>