

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



### 研究課題名 微細形態解析による発達神経毒性メカニズムの解明

とよま ちはる  
遠山 千春  
東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究分野：放射線・化学物質影響科学

キーワード：有害化学物質、環境毒性学、社会医学

#### 【研究の背景・目的】

胎児期の低栄養状態が成人病の疾患リスクを高めるという Barker 仮説「成人病の発達期起源 (Developmental Origin of Adult Disease)」を支持する医学生物学分野の知見が集積している。他方、そのような栄養素欠乏とは別に、胎児期の環境化学物質といった環境要因が次世代の子どもの健康の様々な側面に影響を及ぼすことを示唆する知見が得られ始めている。中でも次世代の高次脳機能影響は、他の毒性指標よりも低用量で影響が観察されることが多い。

しかしながら、これまで実験動物を対象とした脳機能影響が耐用摂取量の根拠として用いられた事例は、ほとんどない。その理由は、試験結果の再現性が乏しいことや実験動物の行動の意味付けが困難なことにあると我々は考えた。そこで新たな行動試験の開発を行い、低用量のダイオキシン (TCDD) やビスフェノール A (BPA) によって、仔が成育した後の高次脳機能 (学習、固執性など) に異常が生じることが明らかになった。

そこで、本研究では、脳の微細形態変化に着目し、化学物質に対する発達時期の脳細胞の反応が毒性表現型に至るメカニズムの解明を目指す。

#### 【研究の方法】

まず、文献調査、ならびにこれまでの我々の研究報告や行動試験等の成果をもとに曝露動物を作成する。既報の LOAEL とされている曝露量と同等以下であり、母体や仔動物の一般観察所見では何ら影響が確認できないという意味で低用量曝露を基本条件とする。化学物質は、ダイオキシン類のプロトタイプである 2,3,7,8-四塩素化ジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD)、ビスフェノール A (BPA) 等を用いる。マウス個体の観察所見や行動データについても適宜収集する。

つぎに、神経細胞に蛍光遺伝子を導入した遺伝子改変マウスを用い、微細形態の発達時系列解析を行う。我々は既に、TCDD あるいは BPA の低用量曝露により、ライフステージの比較的早い時期から微細形態変化が生じているという知見を得ている。本研究ではそれを確定的知見とすることを目的として、発達時系列を追った解析を行う。

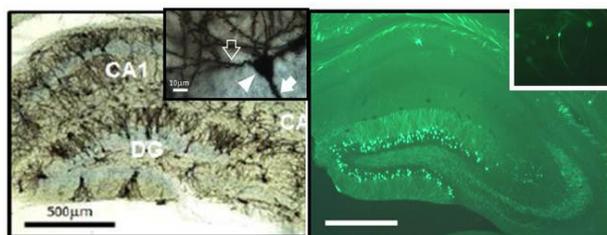


図1. マウス海馬の微細形態解析例

また、化学物質の曝露を受けている発達期 (胎仔期・授乳期) の脳を用い、化学物質に反応して発現変動する遺伝子群の発現解析と探索を行う。化学物質の受容体遺伝子とその関連遺伝子、ならびに下流で変動する分子群について検討する。大きな発現変動を認めた発達時期と脳部位における網羅的発現解析を行う。

#### 【期待される成果と意義】

リスク評価にとって有用な低い用量における曝露を実験動物に対して行い、低用量における影響観察を出発点としてメカニズム解析に取り組む点に、我々の研究の特徴がある。この研究の成果は、毒性学・神経科学のみならず Regulatory Science (政策科学) への貢献も期待できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Yoshioka W, Peterson RE, Tohyama C. Molecular targets that link dioxin exposure to toxicity phenotypes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 127:96-101, 2011.
2. Tse D, Takeuchi T, Takeyama M, Kajii Y, Okuno H, Tohyama C, Bito H, Morris RG. Schema-Dependent Gene Activation and Memory Encoding in Neocortex. *Science.* 333:891-895, 2011.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度  
166,800 千円

#### 【ホームページ等】

<http://env-health.m.u-tokyo.ac.jp/>