

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 田中 美加

本研究はエストロゲン様内分泌攪乱化学物質の周産期曝露による中枢神経系への影響を解明するため、そのモデル物質として低用量ジエチルスチルベストロール (DES) を用い、出生仔マウスの成長後における行動と新生仔期および成長後の中枢神経系への影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. C57BL/6 Cr Slc 妊娠マウスを3群に分け、コーンオイルに溶解した DES もしくはコーンオイルのみを、妊娠 11-17 日および出産後 2-6 日に経口投与し、出生仔の成長後の行動を検討した。その結果、オープンフィールド試験における移動量は、オス・メスともに DES 投与量依存的に増加することが示された。また、受動回避学習試験では、オスにおいて DES 投与量依存的に抑制されることが示された。オスの性行動 (マウント数) および攻撃行動 (攻撃回数) においては統計学的有意差はなかったが、DES 投与量依存的に増加する傾向を示した。
2. これらの行動成績間の相関を検討したところ、オスにおいてオープンフィールド活動量と受動回避学習試験の成績、および受動回避学習試験と性行動には負の相関 (それぞれ $r = -0.77$, $r = -0.71$)、性行動と攻撃行動には正の相関 ($r = 0.85$) が示された。
3. 成獣期の視床下部腹内側核領域のエストロゲン受容体 α 免疫陽性細胞数は、DES 投与群が対照群より有意に高値であることが示された。扁桃体領域に

においては有意差は認めなかった。

4. 成獣期のチロシン水酸化酵素免疫陽性細胞数は、腹側被蓋野、中脳中心灰白質、青斑核領域いずれの領域においても群間差を認めなかった。
5. 新生仔期のエストロゲン受容体 α 免疫陽性細胞数およびエストロゲン受容体 α レベルは、内側視索前核、視床下部腹内側核、扁桃体において有意差はなかった。
6. シナプス形成時のシグナル伝達分子である ERK/MAP kinase レベルについてもいずれの領域においても差を認めなかった。

以上、本論文は低用量 DES の周産期曝露は、成獣期では、オス・メス共にオープンフィールド活動量を増加させ、オスにおいて受動回避学習試験の成績を抑制することを明らかにした。また、DES 周産期曝露によるオスの腹内側核領域のエストロゲン受容体 α 免疫陽性細胞数の増加は、本研究によって初めて報告される知見であり、エストロゲン様内分泌攪乱物質の中樞神経系へのリスク推定に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。