

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 北條 理恵子

脂肪組織に蓄積されたダイオキシン類は、妊娠・授乳中に胎盤および母乳を通じて発達中の胎児に移行する。これまでTCDDの妊娠ラットへの曝露により、子ラットの生殖器系障害が誘起されることが報告されている。他方、本研究は妊娠期のTCDD低用量母体曝露が発達中の胎子脳に及ぼす影響について、記憶学習行動と脳の形態に焦点を当て検索したものである。

記憶学習行動実験では、妊娠8日目のSprague-Dawleyラットに0または20、60、180ng/kgのTCDDを経口投与し、子ラットが90日齢に達した時にレバー付きオペラント実験箱を用いてスケジュール制御性オペラント行動 (SCOB) 実験を開始した。SCOBには雌雄差があり、正常個体ではレバー押し行動でオスは高率に、メスは低率に反応することが知られている。本研究の対照群でも雌雄差が確認され、オスはメスより高率で反応した。TCDD曝露の影響はこの雌雄差に強く現れた。すなわち、TCDD曝露群のオスはコントロール群より反応率が低く、メスの曝露群はコントロール群より高率を示した。また、TCDDの影響は曝露量依存的ではなく、20、180 ng/kgで雌雄差が消失(反応率がほぼ同値)し、60ng/kgでは雌雄パターンが逆転(メスがオスより高率)した。

他方、暴露群の子ラット出生後(PND)30、60、および90日齢時に自発運動量を測定した結果、対照群との有意差はみられなかった。従ってSCOBの変化は、運動量の変化などの副次的影響ではなく、SCOBすなわち記憶学習機能に特異的なTCDDの影響であることが示唆された。

また記憶学習試験の結果からベンチマーク用量 (BMD) を算出した。BMDは用量と影響の大きさに関する実験データを活用し、用量-反応関係の反応曲線に適合する数式モデルを用いて、理論上のLOAEL (最低影響量) を算出する方法である。ここではFRとDRLという2種類のレバー押し課題の反応の雌雄差(オスの反応数からメスの反応数を減じたもの)を使用した。FRの反応率の雌雄差における10パーセント影響量 (ED_{10})は2.77ng/kg、1パーセント影響量 (ED_{01})は0.27ng/kgであった。DRLの反応率の雌雄差は、 ED_{10} が2.97ng/kg、 ED_{01} は0.30ng/kgであった。以上からTCDDは極めて微量の曝露でも成熟後の記憶学習機能に影響を及ぼす可能性が強く示唆された。またSCOBにおける反応雌雄差はTCDD曝露に極めて鋭敏に反応することが示唆された。BMD理論での理論的LOAELは人の体内負荷量と推定されている13 μ g TEQ/kgをはるかに下回る値であった。

次にTCDDの母体曝露が仔ラットの発達中の脳の形態に及ぼす影響を検証した。妊娠8日目に180ng/kgのTCDDを曝露し、仔ラットが90日齢に達した時の脳の組織切片を作成し、大脳皮質の厚さと細胞数を測定した。対照群のオスは、頭頂部分では右半球が、後頭部は左半球が厚かった。TCDD曝露群も同様の結果であった。一方、対照群のメスは、頭頂部は左が、後頭部は右が厚かった。TCDD曝露群は1か所を除く全ての部位で左右半球の厚さが対照群と逆のパターンを示した。大脳皮質の厚さに関してはメスがオスより大きな影響を受け、TCDDは性特異的な影響を与えた。次に、大脳皮質内の細胞数を測定した。総細胞数は対照群とTCDD曝露群に差はなかったが、細胞をサイズ別に6つに分けたところ、オスのTCDD曝露群は対照群に比べ小さいサイズの細胞の相対的比率が大きくなった。メスに変化はなかった。以上の結果から、大脳皮質の厚さではメスが、細胞数ではオスがTCDDの曝露の影響を大きく受けたことが示唆された。

本研究ではTCDD曝露の影響は、子ラット脳の機能的・形態学的雌雄差に顕著に現れることが示唆された。TCDD曝露は生殖器系に影響が現れるため、これまで脳においては性行動など生殖機能に関わる機能が注目されてきた。しかし、本研究では記憶学習機能、大脳皮質の形態などの高次脳機能の雌雄差に着目し、「非生殖機能の雌雄差」に発達期のTCDD曝露の影響が顕著であることを新たに明らかにした。脳機能の雌雄差は、人間では個体差も大きく内分泌攪乱化学物質による曝露の影響も顕在化しにくいと思われるが、より豊かな社会を目指すには、まさにこのような顕在化しにくいリスクを科学的に評価する必要がある。本研究で行ったSCOBとその雌雄差の解析は、多くの環境中化学物質の影響評価の鋭敏で有用な指標となりうる方法であると考えられる。

よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。