

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 石 飛 裕 美

本研究は周生期低用量カドミウム曝露がマウス出生仔の胎児・発達に及ぼす影響を検討するため、周生期に低用量(飲料水中 10ppm)のカドミウムに曝露させた親から生まれた仔マウスの組織中金属濃度(生後 0 及び 10 日目)、甲状腺ホルモン関連遺伝子の脳内発現(生後 10 日目)、及び性成熟(生後 30-35 日)と発情周期(生後 50 日目から 15 日間)について調べたものであり、以下の結果を得ている。

1. 生期に低用量のカドミウムに曝露させた結果、出生時において仔の脳中カドミウム濃度は対照群と比較し高値を示した。これまで、比較的高用量のカドミウム(飲料水中 180ppm)でも、妊娠期の曝露では仔の脳にカドミウムは蓄積されないと報告されてきた。これは、胎盤にはカドミウムの通過を阻止する役割があると考えられてきたためであるが、本研究の結果から、胎盤はカドミウムの通過を阻止するのに十分ではなく、本研究で用いた低用量のカドミウムでも胎盤を通過することが示された。
2. 仔の肝中銅濃度はカドミウム曝露により減少し、本研究で用いたよりも高用量の結果と同じであった。銅は胎仔・新生仔期の成長・発達に必須であるため、肝中銅濃度の減少は、これまで報告されてきたカドミウム曝露による成長遅延や発達異常の一つの機序である可能性が示唆された。
仔の腎及び肝中亜鉛濃度は対照群と比較し増加した。この結果は、これまでの先行研究(本研究よりも高用量のカドミウムを曝露)の多くが報告されてきた結果(組織中亜鉛濃度は減少)とは異なるものであり、組織中亜鉛濃度に及ぼす影響は曝露量によって異なる可能性が示唆された。

3. 脳内のニューログラニン(RC3)mRNA 発現は、カドミウム単独曝露及びメチマゾール(甲状腺ホルモン合成阻害剤)単独曝露では影響はなかったが、これらの複合曝露により、雌の仔でその発現が低下した。また、雌の仔では RC3 発現量とオープンフィールド試験で評価した行動量には負の相関があり、周生期カドミウム曝露による脳機能の異常には、RC3 が関与している可能性が示唆された。
4. 周生期カドミウム曝露では雌仔の膻開口が遅れる傾向、不規則な発情周期を示す個体の有意な増加が観察された。また、雌雄仔とも脳内のエストロゲン受容体 α 及び β 、プロゲステロン受容体の mRNA 発現が減少した。従って、周生期のカドミウム曝露は仔の生殖内分泌を攪乱する作用があること、この作用の全てをエストロゲン様作用として説明するのは難しいことが示された。

以上、本論文は周生期の低用量カドミウム曝露が、仔の組織中銅及び亜鉛濃度に影響を与えること、雌の生殖内分泌を攪乱すること、またメチマゾールとの複合曝露では脳内の甲状腺ホルモン依存性の RC3mRNA 発現が低下することを示した。本研究では、これまでの先行研究で用いられてきたよりも低用量のカドミウム曝露、すなわちヒトの曝露に近い条件下で以上の影響をみとめた点で、ヒト、とりわけ妊娠・授乳婦のリスク評価において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。