

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名： 許 曉彬

本研究は胎児期および哺乳期 bisphenol A (BPA) 曝露による行動変化、空間学習・記憶障害の分子機序について検討した。妊娠期から哺乳期にかけて BPA に曝露されたラットを用い、発達中の海馬のホルモンレセプター関連因子の発現量と成年後の行動を分析し、可能である甲状腺ホルモンレセプター経路とエストロゲンレセプター経路について考察した。下記の結果を得ている。

1. 雌仔ラットにおいては、BPA 投与はいずれの濃度でも顕著な異常が認められなかった(本来行動量が雄より高い水準を呈している)。一方、各濃度の中で低濃度曝露群の雄仔ラットでは、不安、多動がより強く認められ、雌仔ラットの行動量に近づくようになった。高濃度曝露の雄仔ラットでは多少の変化が見られたが、低濃度群より変化は少なかった。水迷路テストにより観察したところ、やはり低濃度投与群の雄ラットでは空間学習・記憶の障害が見られたが、雌仔ラットでは認めなかった。行動・空間学習記憶においては雌よりも雄仔ラットへの影響が大きいことと胎児及び乳幼児期は内分泌かく乱物質の影響を受けやすいことが示唆された。

母ラットと仔ラットの血中の甲状腺ホルモンは対照群より低値であったことで、胎児期および哺乳期 BPA 曝露は母ラットと雄仔ラットの甲状腺機能をかく乱することがわかった。しかし、発達中の海馬の THRs と RC3/neurogranin の発現量はともに有意な変化は認められなかったが、SRC-1 の発現量は対照群より多かった。以上の結果により、BPA かく乱作用の経路は THR 経路ではなく、他のステロイドホルモンレセプター経路が示唆されている。

2. 生まれから 0.1mg/L BPA に投与された群は多動と空間学習・記憶障害がみられたが、BPA+ICI182 780 (ER の特異的な拮抗剤)群では対照群と比べ有意な差はなかった。ICI 投与

は BPA のかく乱作用を抑制したことで BPA の ER 経路の関与が推察された。新生仔期の海馬に ER $\alpha$ の活動はごく狭い期間に限定されていることが明らかになった。BPA 群で遅れた ER $\alpha$ の発現量のピークはその重要な臨界期から外れることによって、不可逆的な発達障害をきたすことが示唆された。

共焦点顕微鏡による NeuN と ER $\alpha$ の二重染色の解析で、新生仔期の海馬神経細胞の細胞質と核ともに ER $\alpha$ が確かに局在していることを認めた。BPA のかく乱作用を classic pathway と non-classic pathway の二つ経路で抑制する可能性があることが示唆された。

In vitro の実験で、BPA は海馬神経培養細胞のスパイン、特に Thin-type スパインの形成を阻害することが示された。Thin-type スパインが将来の神経シナプスを形成することは多くの他の研究から示唆されており、新しい記憶の場所の候補である。BPA はこのスパインの形成を阻害し、長期の記憶障害を起こすことが示唆された。

本研究は環境ホルモン BPA 曝露による発達中の脳のホルモンレセプター関連因子の変化から、成年後の行動分析までセットして行った最初の研究であり、初めに BPA のかく乱作用の ER 経路を in vivo と in vitro で証明し、環境ホルモンの神経発達におけるかく乱作用の分子機序の解明に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。