

化学物質への周産期曝露が神経回路構築に及ぼす影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2018-03-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 遠山, 千春, 木村, 栄輝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3283

化学物質への周産期曝露が神経回路構築に及ぼす影響

○遠山千春¹⁾、木村栄輝²⁾

筑波大学 医学医療系¹⁾

国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター²⁾

【目的】低濃度・低用量の化学物質への周産期曝露では、母体や胎児に顕著な影響が観察されないにもかかわらず、成熟後の子の健康に悪影響が及ぶ場合がある。化学物質曝露は DOHaD 学説における重要な研究対象である。そこで、本研究においては、ダイオキシンへの周産期曝露で成熟後に検出される高次脳機能異常は、神経回路構築における微細形態の変化を伴うとの仮説に基づき、病態発症メカニズムを検討した。

【方法】妊娠 12.5 日目の C57BL/6J 系統マウスに 0, 0.6, 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w. のダイオキシンを経口投与した。生まれた仔マウスが発達期(生後 14 日齢)と成熟期(生後 1.5 年齢)の時点で脳を採取し、遺伝子発現ならびに微細形態を解析した。発達期脳の解析では Thy1-GFP トランスジェニックマウスを用いて、GFP により標識した神経細胞の樹状突起形態を調べた。成熟期では野生型マウスの脳を用いて、ゴルジ染色した神経突起のスパイン密度を調べた。

【結果】ダイオキシンの周産期曝露を受けたマウスでは、生後 1.5 年齢の海馬と扁桃体においてスパイン密度の低下が認められた。発達段階(生後 14 日齢)では、曝露群において海馬および扁桃体ともに神経細胞の樹状突起の長さ、分枝数の減少に伴う神経回路の複雑性の低下が認められた。また、発達期の個体(生後 3-21 日齢)を対象とした遺伝子解析によると、曝露群において生後 3 日齢で神経突起の伸長制御に重要なセマフォリン遺伝子群の発現量の増加が認められた。

【結論】低濃度・低用量ダイオキシンへの周産期曝露によって、神経回路の微細構造や遺伝子発現の変化が生じていることが判明し、発達期の脳の微細構造上の変化が成熟期の高次脳機能異常の原因となることが示唆された。本結果のような微細構造変化は、毒性ガイドラインに記載の手法では検出不可能で見過ごしてしまうことも指摘しておきたい。また我々は、ビスフェノール A や無機ヒ素への周産期曝露でも神経回路への影響が生じることを確認している。化学物質への曝露環境についての研究知見は、DOHaD 学説の理解を深めることにつながるだろう。