

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 木村 栄輝

本研究はビスフェノール A (BPA) あるいはダイオキシン (TCDD) の周産期曝露が単一ニューロン形態に及ぼす影響を明らかにするため、母マウスを介して曝露をうけた仔マウスへの影響を調べたものであり、下記の結果を得ている。

- 1-1. 妊娠 8.5 から 17.5 日目に BPA を 40 あるいは 400 $\mu\text{g}/\text{kg b.w./day}$ の用量で投与した母マウスの仔が発達期 (生後 21 日目) の時点での海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起形態を解析した。その結果、BPA 400 $\mu\text{g}/\text{kg b.w./day}$ 曝露群では対照群および BPA 40 $\mu\text{g}/\text{kg b.w./day}$ 曝露と比べて、群基底樹状突起の全長が短くなり、かつ伸長パターンの複雑度の低下が認められた。分枝ごとに長さや数を解析したところ、BPA 400 $\mu\text{g}/\text{kg b.w./day}$ 曝露群では第 5 分枝数が有意に減少していた。一方、先端樹状突起では曝露による変化は観察されなかった。
- 1-2. 周産期 BPA 曝露をうけた仔マウスが老齢期 (生後 14 ヶ月齢) になってから、海馬 CA1、歯状回顆粒細胞、扁桃体基底外側核ニューロンにおける樹状突起形態を解析したところ、いずれのニューロンにおいても曝露による変化は認められなかった。海馬 CA1、歯状回、扁桃体基底外側核の 3 領域におけるスパイン密度を計測した結果、海馬 CA1 領域にて BPA 40 および 400 $\mu\text{g}/\text{kg b.w./day}$ の両曝露群が対照群と比べてスパイン密度の有意な減少が認められた。
- 2-1. 妊娠 12.5 日目の母マウスに TCDD を 0.6 あるいは 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$ の用量で単回経口投与し、経胎盤・経母乳曝露した仔が発達期 (生後 14 日目) の時点での海馬

CA1 錐体細胞および扁桃体基底外側核ニューロンの樹状突起形態を解析した。その結果、全長の長さや伸長パターンの複雑度では変化が観察されなかったが、分枝ごとの比較において CA1 錐体細胞、扁桃体基底外側核ニューロンともに樹状突起の長さに変化が認められた。

2-2. 周産期 TCDD 曝露を受けたマウスが老齢期（生後 16 ヶ月齢）になってから、海馬 CA1、歯状回顆粒細胞、扁桃体基底外側核ニューロンにおける樹状突起の形態を解析したところ、いずれのニューロンにおいても曝露による変化は認められなかった。海馬 CA1、歯状回、扁桃体基底外側核の 3 領域におけるスパイン密度を計測した結果、海馬 CA1 領域にて TCDD 0.6 および 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$ の両曝露群が対照群と比べてスパイン密度の有意な減少が認められた。

3. 子宮内胎仔電気穿孔法を用いて、発生・発達過程の海馬 CA1 錐体細胞にリガンド非依存的に活性化する CA-AhR を発現させたところ、樹状突起の長さが短くなり、伸長パターンの複雑度が低下した。野生型 AhR を発現させた場合では突起の形態変化は観察されなかったため、活性化 AhR により誘導される下流のシグナルカスケードが、発達期ニューロンの樹状突起伸長に関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は BPA あるいは TCDD の周産期曝露による、発達期および老齢期におけるニューロンの樹状突起とスパイン密度を指標に形態変化を明らかにした。これまで、BPA および TCDD については単一ニューロンレベルでの形態変化はほとんど検討されおらず、曝露による器質的変化に関する重要な知見である。また、高次脳機能への曝露影響を引き起こす毒性メカニズムを解明する上でニューロン形態解析が有用な切り口である可能性も示すことができた。さらに CA-AhR と樹状突起伸長との関連も検討することで、シグナルカスケードレベルでの毒性メカニズム解明に迫る知見も得ており、学位の授与に値するものと考えられる。