



Morphological analyses of sex differentiation in mouse midbrain. And the effects of fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different...

谷田, 任司

(Degree)

博士 (農学)

(Date of Degree)

2009-09-25

(Date of Publication)

2010-11-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4740

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004740>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	谷田 任司
博士の専攻分野の名称	博士（農学）
学 位 記 番 号	博い第 4740 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

Morphological analyses of sex differentiation in mouse midbrain. and the effects of fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action on midbrain dopaminergic nuclei （マウス中脳の性分化および環境中微量化学物質複合曝露の中脳ドーパミン

審 査 委 員

主 査	教 授	星	信彦
	教 授	北川	浩
	教 授	河野	潤一

別紙様式 3（博士論文審査等内規第 2 条関係）

博士論文内容の要旨

氏 名 谷田 任司

専攻・講座 資源生命科学専攻 応用動物学講座

論文題目（外国語の場合は、その和訳を併記すること。）

Morphological analyses of sex differentiation in mouse midbrain, and the effects of fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action on midbrain dopaminergic nuclei

マウス中脳の性分化および環境中微量化学物質複合曝露の中脳ドーパミン作動性神経核への作用

指導教員 星 信彦 教授

急速な科学技術の発達に伴い、新たに合成された化学物質の中には、極微量でも性ステロイドホルモン様作用を示し、生殖機能を破綻させるものがあることが指摘され、「内分泌攪乱化学物質 (endocrine disruptor; ED)」という概念が提唱された。性特異的な脳機能は発達期における性ステロイドホルモン様作用の有無に左右される脆弱性の上に成り立っており、上記化学物質の脳の性分化および発達への影響が懸念されている。また、環境中微量化学物質の胎子期・新生子期低濃度複合汚染は最も現実的な問題であるものの、これについての報告はほとんど無い。本研究では、認知機能、情動、行動に関与する中脳ドーパミン作動性神経の ED への曝露が、注意欠陥多動性障害等の精神神経疾患へのリスクを高める可能性があることを受け、この神経への ED の胎子期・新生子期曝露の影響を解析し、単独投与と複合投与とで比較検討した。

基礎データとして、投与実験に先行してマウス中脳の性分化および発達について定量免疫組織化学的に解析したところ、ドーパミン産生ニューロンのマーカーであるチロシン水酸化酵素発現 (tyrosine hydroxylase-immunoreactive; TH-ir) ニューロンの A9, A10, A8 各中脳ドーパミン作動性神経核における性成熟過程での増加パターンが雌雄で異なることが明らかとなり、内分泌攪乱作用を持つ環境中微量化学物質の未発達な中脳への曝露がその性分化や認知機能、情動、行動の発達を攪乱する可能性が示された。

次に、胎子期・新生子期低濃度複合汚染の影響を解析するため、それぞれ作用点が異なる典型的な ED である bisphenol A (BPA), di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP), 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin (TCDD), およびこれらの混合を無毒性量・最小毒性量以下で妊娠および新生子マウスに経口投与した。その結果、単独投与群では、A9, A10, A8, および合計 (A9 + A10 + A8) の TH-ir ニューロン数、TH 染色強度が対照群と比較して有意に変化した。また、BPA および DEHP 投与群においては、Fos-ir ニューロン数が対照群よりも有意に多かった。一方、複合投与群ではいずれの神経核、週齢でも有意差は無かった。単独曝露による作用が複合曝露によって見掛け上打ち消されたことから、環境中微量化学物質作用の複雑さならびに複合汚染に対する新たな側面を示す重要な成果を示すことができた。この「打ち消された」作用のメカニズムには、甲状腺ホルモン受容体, AhR, および TH の相互作用が関与しているものと推察された。

今回の研究は、中脳ドーパミン作動性神経核の性成熟過程における増加パターンの雌雄差、ならびに環境中微量化学物質の胎子期・新生子期複合投与による脳発達への影響を示した初めての成果である。また、内分泌攪乱作用を持つ環境中微量化学物質の作用の複雑さと脳機能への影響とが動物実験モデルで初めて示された。単独の化学物質による影響に関する知見が蓄積してきた現段階においては、リスク評価に複合汚染を念頭に入れるべきであり、*in vivo*, *in vitro* 両面からの分子毒性遺伝学的手法を用いて、複合効果のメカニズム解析およびリスク評価を包括的に行うことが期待される。

以上のように本論文では、哺乳動物における環境微量化学物質の胎子・新生子期での生殖内分泌系への分子作用機序、とくに中脳ドーパミン作動性神経への分子基盤を明らかにするとともに、従来、不明であった複合投与の影響について、その作用が一義的でないことを初めて示した点は包括的毒性遺伝学および生殖内分泌学の分野に新たな基礎的知見を提起している。したがって、本論文は哺乳動物の中脳の発生・分化における環境中微量化学物質の作用機構に新たな分子形態学的メカニズムを提供するとともに、畜産学、獣医学および医学を通じて内分泌攪乱化学物質の哺乳動物に及ぼす環境毒性遺伝学の展開および発展に大きく貢献するものと考えられた。

氏名	谷田 任司		
論文 題目	Morphological analyses of sex differentiation in mouse midbrain, and the effects of fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action on midbrain dopaminergic nuclei (マウス中脳の性分化および環境中微量化学物質複合曝露の中脳ドーパミン作動性神経核への作用)		
審査委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教 授	星 信彦
	副 査	教 授	北川 浩
	副 査	教 授	河野 潤一
	副 査		
	副 査		印
要 旨			
概要 科学技術の発達に伴い、新たに合成された化学物質の中には、極微量でも性ステロイドホルモン様作用を示し、生殖機能を破綻させるものがあることが指摘され、「内分泌攪乱化学物質 (endocrine disruptor; ED)」という概念が提唱された。性特異的な脳機能は発達期における性ステロイドホルモン様作用の有無に左右される脆弱性の上に成り立っており、上記化学物質の脳の性分化および発達への影響が懸念されている。また、環境中微量化学物質の胎子期・新生子期低濃度複合汚染は最も現実的な問題であるものの、これについての報告はほとんど無い。本論文では、認知機能、情動、行動に関与する中脳ドーパミン作動性神経の ED への曝露が、注意欠陥多動性障害等の精神神経疾患へのリスクを高める可能性があることを受け、この神経への ED の胎子期・新生子期曝露の影響を解析し、単独投与と複合投与とで比較検討することを意図して行われている。 第 I 章では、基礎データを得るため、マウス中脳の性分化および発達について定量免疫組織化学的に解析している。ドーパミン産生ニューロンのマーカーであるチロシン水酸化酵素発現 (tyrosine hydroxylase-immunoreactive; TH-ir) ニューロンの A8, A9, A10 各中脳ドーパミン作動性神経核における性成熟過程での増加パターンが雌雄で異なることが明らかとなり、内分泌攪乱作用を持つ環境中微量化学物質の未発達な中脳への曝露がその性分化や認知機能、情動、行動の発達を攪乱する可能性のあることを示している。 第 II 章では、胎子期・新生子期低濃度複合汚染の影響を解析するため、それぞれ作用点異なる典型的な ED である bisphenol A (BPA), di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP), 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-<i>p</i>-dioxin (TCDD), およびこれらの混合を無毒性量・最小毒性量以下で妊娠および新生子マウスに経口投与している。その結果、単独投与群では、A8, A9, A10, および合計 (A8 + A9 + A10) の TH-ir ニューロン数, TH 染色強度が対照群と比較して有意に変化することを明らかにしている。また、BPA および DEHP 投与群においては、Fos-ir ニューロン数が対照群よりも有意に多いことを明らかにしている。一方、複合投与群ではいずれの神経核、週齢でも有意差は無かった。単独曝露による作用が複合曝露によって見掛け上打ち消されたことから、環境中微量化学物質作用の複雑さならびに複合汚染に対する新たな側面を示す重要な成果を示している。この「打ち消された」作用のメカニズムには、甲状腺ホルモン受容体, AhR, および TH の相互作用が関与しているものと推察している。			

氏名	谷田 任司
本研究で、中脳ドーパミン作動性神経核の性成熟過程における増加パターンの雌雄差、ならびに環境中微量化学物質の胎子期・新生子期複合投与による脳発達への影響が初めて示されている。また、内分泌攪乱作用を持つ環境中微量化学物質の作用の複雑さと脳機能への影響とが動物実験モデルで初めて示されている。 以上のように本研究は、哺乳動物における環境微量化学物質の胎子・新生子期での生殖内分泌系への分子作用機序、とくに中脳ドーパミン作動性神経への分子基盤を明らかにするとともに、従来、不明であった複合投与の影響について、その作用が一義的でないことを初めて示した点は包括的毒性遺伝学および生殖内分泌学の分野に新たな基礎的知見を提起している。したがって、本研究は哺乳動物の中脳の発生・分化における環境中微量化学物質の作用機構に新たな分子形態学的メカニズムを提供するとともに、畜産学、獣医学および医学を通じて内分泌攪乱化学物質の哺乳動物に及ぼす環境毒性遺伝学の展開および発展に大きく貢献するものと考えられ、価値ある研究成果の集積であると認める。よって、学位申請者の谷田 任司氏は、博士（農学）の学位を得る資格があると認める。	