

研究課題名 中枢神経系に影響を与える内分泌かく乱化学物質の順位付けとヒトでの  
リスク予測と回避法の研究

主任研究者：所属機関 大阪市立大学大学院医学研究科

氏名 舩江 良彦

## 1. 研究目的

- ① 化学物質の中枢神経系への作用を予測するスクリーニング法の確立および順位付け
- ② 中枢神経系に対する作用機構の解明
- ③ ヒトでのリスク予測とその回避法の開発

## 2. 研究の進捗状況及び得られている成果

### ① 中枢神経系に作用する化学物質のスクリーニング

- ・ ビスフェノール A (BPA)、ノニルフェノール、ペンタクロロフェノール、テトラプロモビスフェノールなどのフェノール基を有する化合物について、*in vitro* で、Protein disulfide isomerase (PDI; 甲状腺ホルモン結合タンパク質) に結合し、甲状腺ホルモン (T3) の結合を阻害することを明らかにした。
- ・ 胎児期に BPA に暴露した仔マウスの脳内ドパミン量が被暴露群と比較して減少していること、及び *in vitro* で PC12 細胞において BPA が細胞内のドパミン量を減少させることが既に明らかになっている。PC12 細胞からのドパミン遊離を指標とした試験において、BPA 以外にもノニルフェノールなどフェノール基を有する化合物がドパミン量を減少させることが明らかになった。
- ・ PC12 細胞からのドパミン遊離には、膜に存在するエストロゲン受容体を介することが示唆された。
- ・ アフリカツメガエル初期発生過程において、BPA を添加すると神経胚の段階で神経板形成不全がみられた。BPA の構造でどの部分がこのような作用を示すのかを明らかにするために、BPA の中心部の 2 つのメチル基が 1 個のもの (BPE)、ないもの (BPF) を添加して影響を調べた。その結果、BPE 及び BPF では影響がでなかった。
- ・ 神経ステロイドを介した微小管関連タンパク質 2 (MAP2) 依存重合能について、*in vitro* で BPA は神経ステロイドを介した重合促進を阻害し、ノニルフェノールは単独で重合を阻害することを見出した。

## ② 中枢神経系に対する作用機構の解明

- ・ BPA が発生期中枢神経系に及ぼす作用を、特に PDI の中枢神経系での発現変動に着目して調べた。胎生 12.5 日から 18.5 日の ICR マウスへの BPA 投与 (3 mg/g 混餌) は、大脳皮質板での PDI 発現、及び皮質板の成熟異常をきたし、神経細胞の遊走後の分化、成熟に影響を及ぼす可能性が示唆された。
- ・ 化学物質による中枢神経系腫瘍発生に関する検討  
妊娠ラットの妊娠及び授乳期間中に、毎日、BPA を投与した。妊娠 18 日に神経系の腫瘍を誘発する化学発癌物質である N-エチルニトロソウレアを投与した。中間屠殺し、病理組織学的検査を行った結果は異常を認めていない。

## ③ ヒトに対する影響

- ・ 遺伝子組み換えによって作成したヒト PDI を用い、*in vitro* で [<sup>125</sup>I]-T3 との結合実験から、化学物質の甲状腺ホルモンを介したヒト中枢神経系への作用を評価した。これまでに報告してきたラット PDI に対する作用とヒト PDI を用いた場合を比較すると、両者において差異はほとんど見られなかった。この結果は、ラットでの実験結果がヒトでも同様に得られることを示唆する。
- ・ 末梢血中の甲状腺刺激ホルモン (TSH) の濃度・動態に異常がみられた新生児の母親の母乳中の BPA の含有量を測定する。現在、母乳を集めている。

## 3. 今後の予定

### ① 中枢神経系への作用機序の解明

- ・ PDI を介する甲状腺ホルモン作用への影響の解明
- ・ ドパミン放出に関する膜エストロゲン受容体の性質の解明
- ・ 脳発達期に及ぼす BPA の影響の神経病理的検討
- ・ 化学物質による中枢神経腫瘍発生に関する検討

### ② ヒトでのリスク予測とその回避法の開発

- ・ ヒト末梢血中の TSH と母乳中の化学物質との関係の解明
- ・ リスク回避法の開発の検討

