

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙	第 号	論文提出者名	高橋 美文
論文審査 委員氏名	主査		後藤 滋巳	
	副査		池田 やよい	
			福田 理	
			宮澤 健	
論文題名	マウス胎仔期 Bisphenol A 曝露が視床下部の 発生に及ぼす影響			

インターネットの利用による公表用

Bisphenol A (BPA) は、樹脂の原材料となる合成化学物質で、レジンなどの歯科材料にも含まれており、経口でヒトに曝露する可能性がある。BPA はエストロゲン様作用をもった内分泌攪乱物質であり、化学物質に感受性の高い胎仔期では、BPA 曝露によって生殖器系の形態や機能に異常を引き起こすと報告されている。しかし、内分泌系自律機能の最高中枢である視床下部の発生初期の細胞増殖や神経新生における BPA による影響については不明な点が多い。

ミクログリアは中枢神経系において免疫応答を担うグリア細胞で、炎症が起きると活性型となり、その機能や発現因子によって M1 (細胞障害型) と M2 (細胞保護型) に分類できるが、近年の研究より神経発生にミクログリアも関与し、脳の形態形成および高次脳機能の発現に寄与することがわかってきた。胎生期のエタノール曝露がミクログリアに異常を引き起こし、脳の発生に影響することが報告されているが、BPA 曝露による影響についてはほとんど報告がない。

したがって本研究では、胎仔期 BPA 曝露が視床下部の発生に及ぼす影響を明らかにするために、胎仔期 BPA 曝露モデルマウスを作製し、視床下部の発生過程における細胞増殖と細胞周期、分化への影響、さらにミクログリアへの影響について検討している。

胎生 (E) 6.5 から毎日 1 回 BPA を妊娠母獣へ強制経口投与し、摘出した胎仔より脳冠状断切片を作製して、神経細胞増殖および分化について組織学

的解析を行った。さらに、胎仔の視床下部における関連因子の発現を定量PCRにより解析している。

その結果、胎仔期 BPA 曝露により、

1. 増殖細胞数の増加を認めた。
2. 胎仔摘出の 24 時間以内に増殖を停止し分化した細胞の割合に減少を認めた。
3. 視床下部の背側および腹側神経核神経細胞マーカーである Orthopedia (Otp)、および Steroidogenic factor 1 (SF1) の陽性 (+) 細胞数が減少していた。
4. 神経前駆細胞マーカーである *Neurogenic differentiation (NeuroD)* の mRNA 発現量が減少していた。
5. ミクログリアマーカーである Iba1+細胞数が増加し、Iba1 および活性型ミクログリアマーカーの *CD16 (Fc receptor, Fcγ RIII)*、*CD206 (mannose receptor)* の mRNA 発現量が増加していた。
6. 炎症関連因子である *Tumor necrosis factor α (TNFα)*、*Insulin-like growth factor 1 (IGF1)*、*Chemokine (CX3C motif) ligand 1 (Cx3Cl1)* および *CX3C chemokine receptor 1 (CX3Cr1)* の mRNA 発現量が増加し、*Interleukin 4 (IL4)* の発現量が減少していた。

胎仔期 BPA 曝露による増殖細胞の増加および神経分化の減少は、細胞周期への影響とも関連していると考えられる。これは、BPA が細胞周期制御因

子の発現に影響し、細胞周期の長さを変化させることで、発生期の視床下部における細胞増殖や神経分化に異常を引き起こしている可能性が考えられる。さらに、*NeuroD* の mRNA 発現量の減少および Otp+細胞および SF1+細胞の発現の減少は、神経新生および神経分化の抑制に関連する可能性が考えられる。

ミクログリア数と、ミクログリアに関連する炎症因子、シグナル伝達因子、神経栄養因子の発現量が増加していた。これらの結果から、BPA 曝露によって初期の視床下部神経発生に関連する遺伝子に異常が生じ、神経細胞の増殖や分化、さらにミクログリアへの異常が引き起こされた可能性が考えられる。

また、細胞増殖や分化の異常が、視床下部の神経核の微細な構造異常を引き起こすことによって、神経ネットワークの構築に影響を及ぼし、行動異常を引き起こす可能性がある。よって、本研究で明らかとなった胎仔期 BPA 曝露による発生初期の視床下部の微細な構造異常やミクログリアの異常が、生後の情動行動の異常や発達障害などの高次脳機能障害の原因となる可能性を示唆している。

本研究では、歯科領域に関係の深い材料である BPA の胎仔期曝露が、視床下部の発生初期の細胞増殖の亢進と細胞周期、神経分化への異常、さらにミクログリアの増加と炎症関連因子の発現異常を引き起こすことを明らかにした。この研究結果は、現在まで報告の少なかった胎生期 BPA 曝露に

(論文審査の要旨)

No. 4

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

おける視床下部への影響について重要な情報を提供しており、歯科矯正学のみならず関連諸学科に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。