

環境化学物質による心の病の可能性

最近、環境化学物質が生体に及ぼす影響が懸念されており、生殖機能に影響を及ぼす可能性のあるものとして内分泌かく乱化学物質(環境ホルモン)が注目されている。一方、環境化学物質が心の病気を引き起こす可能性が指摘され始めているが、精神疾患のメカニズムがよく分かっていないため、危険因子を見いだすのは容易でない。当研究センターでは、自閉症などの広汎性発達障害(PDD)や注意欠陥多動性障害(ADHD)といった発達障害患者が幼児期～学童期に示す多動(自発運動量の増加)を指標にした環境化学物質のスクリーニング技術を開発した。

環境化学物質を生後5日齢のラット脳に投与した後、ヒトの学童期に相当する4～5週齢において自発運動量を測定した(図1-A)。比較対照として、神経毒の一つである6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA, 100 μ g)によってドーパミン神経の発達を選択的に障害した多動性障害モデルラットを用いた。その結果、フェノール類、フタル酸エステル類のいくつかは、6-OHDAと同様に自発運動量を増加させることが分かった(図1-B)。また、ビスフェノールAの場合、0.2 μ gという微量でも有意な多動を生じさせた。組織学的に調べたところ、ビスフェノールA(図2)などのフェノール類はドーパミン神経の発達を

阻害していた。DNAアレイによって脳内の遺伝子発現を調べた結果、多動性障害モデルラットでは、多動時期(4週齢)にグルタミン酸受容体の一種であるNMDA受容体、8週齢ではグルタミン酸トランスポーター、ドーパミントランスポーターおよびドーパミンD4受容体などの遺伝子発現が増加していた。一方、環境化学物質による多動ラットの遺伝子発現変化は、これと全く異なるパターンを示し、化学物質によるばらつきも大きかった。したがって、環境化学物質はドーパミン神経だけでなく、多種類の神経に対して毒性を示す可能性が考えられる。

一般的には、化学物質を妊娠ラットに摂取させ、仔ラットへの影響を調べる方法がとられる。しかし、母体に生じる変化の影響や現時点で環境化学物質が仔ラットの脳への移行性が不明であることから、我々は、脳への直接投与を行っており、本結果から、短絡的に環境化学物質がヒトの疾患の原因であるとはいえない。しかし、当技術は神経毒性を有する環境化学物質を見いだすためのスクリーニング技術として有効であり、脳の発達に影響を及ぼす化学物質の規制基準の策定、より良い化学物質の創製や心の病の予防・治療に有効な新薬の開発に貢献するものと期待される。

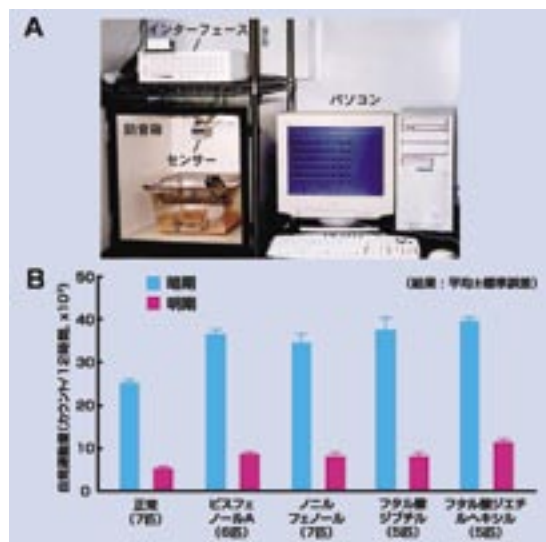


図1 ラットの自発運動量
A:自発運動量測定システム。B:環境化学物質87 nmol(ビスフェノールAの場合20 μ g)は、暗期および明期で有意な多動を生じさせた。

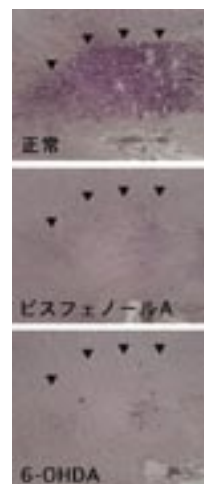


図2 中脳腹側部におけるチロシン水酸化酵素免疫活性
正常ラットでは中脳腹側部のドーパミン神経が濃く染まるが、ビスフェノールA (87 nmol)は6-OHDAと同様に免疫活性を低下させた(矢印)。



ますおよしのり
増尾好則
y-masuo@aist.go.jp
ヒューマンストレスシグナル研究センター

関連情報

- 共同研究者：岩橋 均, 二本鋭雄(ヒューマンストレスシグナル研究センター), 岡修一(生物機能工学研究部門), 石堂正美, 森田昌敏(国立環境研究所)。
- Y. Masuo, M. Ishido, M. Morita, S. Oka: Neural Plast., vol. 11, 59-76 (2004)。
- Y. Masuo, M. Ishido, M. Morita, S. Oka, E. Niki: J. Neurochem., vol. 91, 9-19 (2004)。
- プレス発表, 平成16年8月25日: http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2004/pr20040825/pr20040825.html
- 新聞記事: 毎日新聞 平成16年8月26日, 日経産業新聞 平成16年8月26日, 化学工業新聞平成16年8月26日, 日刊工業新聞 平成16年8月26日, 科学新聞 平成16年9月3日, 茨城新聞 平成16年9月11日, 北海道新聞 平成16年9月13日。