

# The Study on Adverse Genetic Effects of Endocrine Disruptor Bisphenol A in the Mouse Central Nervous System

杉山, 真季子

<https://hdl.handle.net/2324/1931712>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（理学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名	杉山 真季子		
論 文 名	The Study on Adverse Genetic Effects of Endocrine Disruptor Bisphenol A in the Mouse Central Nervous System (内分泌攪乱物質・ビスフェノール A のマウス中枢神経系における遺伝学的な悪影響に関する研究)		
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授 松島 綾美
	副 査	九州大学	教 授 久下 理
	副 査	九州大学基幹教育院	教 授 野瀬 健

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

豊かで便利な生活を享受する傍らで、人は多数の化学物質の暴露を受けている。こうした化学物質のなかには、生体内に取り込まれ、生体内で行われるシグナル伝達を攪乱するものが存在する。なかでもビスフェノール A (BPA) はポリカーボネートプラスチックやエポキシ樹脂の原料として世界中で広く用いられているが、熱処理や劣化による加水分解によって BPA が漏出し、皮膚や口を通して我々の体内に取り込まれることが危惧されている。この BPA は核内受容体の一つであるエストロゲン受容体 (ERs) に結合するが、その結合や活性化能は非常に弱い。こうした中 BPA が別の核内受容体・エストロゲン関連受容体  $\gamma$  型 (ERR $\gamma$ ) に非常に強く結合することが判明したが、ERR $\gamma$  を介した悪影響発現のメカニズムは不明のままである。ところで、BPA の中枢神経系への悪影響について多くの報告がある。例えば、BPA 暴露によってマウスは多動性を示すという報告がある。しかし一方で、低活動性になるという報告もある。こうした矛盾した報告が数多い背景には、短期間の BPA 投与で、短期間の行動テストを実施した結果報告であるというように、非常に制限された条件設定での実験がある。そこで本研究では、BPA 暴露の悪影響について真正な評価には継続的な BPA 暴露環境中から定常的な行動異常があるかを解析することが重要であるとの観点から動物実験が計画、分析された。さらに、行動異常に本質的に関わる遺伝子発現が解析された。

まず、継続的な BPA 暴露による行動への定常的な影響評価では、平均活動量は BPA 暴露によって有意に増加し、多動性症状になることが判明した。この症状は雌マウスでより著明であった。そこで、概日リズム振動体・視交叉上核 (SCN) で機能する一連の神経ペプチドとその受容体について調べられた。その結果、メスでは活動量を抑制するアルギニンバソプレシン (AVP) の mRNA 発現量が有意に減少しており、これはオスでは見られなかった。反対に、オスでは活動量を促進するニューロメディン U (NMU) が有意に増加していたが、メスでは変化していなかった。こうして雌雄で異なる脳内神経ペプチド遺伝子 mRNA の発現量が変化し、行動異常を引き起こしている可能性が強く示唆された。さらに遺伝子位置が隣接しているオキシトシン (OXT) の mRNA 発現量も大きく変化していた。この AVP と OXT 遺伝子の間に ERR $\gamma$  が結合し、特に AVP mRNA の発現を制御する可能性が示された。さらに、自閉症関連遺伝子との関係も調べられた。特に、神経分化遺伝子の抑制に働くタンパク質の発現量が低下し適正働かない可能性が示された。これらの結果は、これまで不明のままであった BPA 悪影響の分子メカニズムに迫る、きわめて重要な発見である。

よって、本研究者は博士 (理学) の学位を受ける資格があるものと認める。