

環境化学物質 ストレスが脳に及ぼす影響

増尾 好則¹、石堂 正美²、森田 正敏²、岩橋 均¹、二木 鋭雄¹

¹独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンストレスシグナル研究センター

²独立行政法人 国立環境研究所 環境リスク研究センター

ストレスから精神・神経疾患に至る詳細なメカニズムは不明であるといわざるを得ない。最近、自閉症や注意欠陥多動性障害 (ADHD) などの発達障害が注目されており、その原因の一つに環境化学物質が挙げられている。しかし、環境化学物質が脳に及ぼす影響はほとんど解明されていない。我々は最近、動物実験の結果から、発達障害や神経変性疾患の病因に關与している可能性がある環境化学物質を見出したので報告する。

まず、発達障害者が示す多動に注目し、多動性障害モデルラットの解析を行った。生後 5 日齢のラットにカテコールアミン含有神経の神経毒である 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) を大槽内投与し、ドーパミン (DA) 神経の発達を選択的に阻害した。その結果、ヒト学童期に相当する 4-5 週齢の自発運動量が暗期で有意に増加した。同様に、環境化学物質 87 nmol (ビスフェノール A の場合 20 µg) を投与したところ、ビスフェノール A、ノニルフェノール、*p*-オクチルフェノール、フタル酸ジエチルヘキシル投与群は 4-5 週齢の暗期と明期で有意な多動を示した。ビスフェノール A の場合、0.87 ~ 87 nmol で用量依存的に多動を引き起こした。チロシン水酸化酵素 (TH) の免疫組織化学染色を行ったところ、フェノール類は染色性を低下させたことから、DA 神経の発達が阻害されていることが示唆された。DNA アレイ解析によって遺伝子発現変化を調べた結果、6-OHDA 処置群では ADHD 者の遺伝子発現変化を再現していたほか、従来報告されていなかった多数の遺伝子群が発現変化を示していることが判明した。一方、環境化学物質投与後の遺伝子発現変化パターンは、6-OHDA による変化パターンとは全く異なっており、化学物質間でも相違が認められた。本結果は、環境化学物質が 6-OHDA と異なり、多種類の神経発達を障害する可能性を示唆するものであり、暗期だけでなく明期においても多動を引き起こすことに關連していると考えられる。自閉症/ADHD 者には睡眠障害が認められることが多いことから、環境化学物質投与ラットは、重要な発達障害モデル動物であると考えられる。

次に、成熟ラットの一側黒質に 6-OHDA を注入した後、TH 免疫組織化学染色を行ったところ、同側線条体の染色性が顕著に低下した。興味深いことに、ビスフェノール A を一側黒質に注入した場合でも、同側線条体の TH 免疫染色性は低下した。この結果は、ビスフェノール A も 6-OHDA と同様に DA 神経の退行性変性を引き起こすことを示すものである。したがって、成熟後でも DA 神経は環境化学物質に対して脆弱であり、パーキンソン病の病因に環境化学物質が關与している可能性が考えられる。

本研究では、環境化学物質に曝露された場合、幼若期には DA 神経の発達障害が生じ、成熟後には DA 神経の退行性変性が生じ得ることを見出した。しかし、これら動物実験の結果から直ちに、環境化学物質が障害の原因になっているとはいえない。今後、環境ストレスが脳に及ぼす影響について詳細な解析を行い、ストレスのリスク評価技術を構築する必要がある。

る。