

内分泌攪乱化学物質ビスフェノール A の学習記憶を 主とした雄性ラット中枢神経機能に及ぼす影響についての研究

長崎大学大学院生産科学研究科
桑原 李佳

[目的]

プラスチックの原料として使用されているビスフェノール A (BPA) は、ヒトが日常的に曝露されている内分泌攪乱化学物質の一種である。BPA はエストロゲン活性を有しているため、生殖系や中枢神経系への影響が懸念されている。そこで、本研究では、BPA の胎児期から新生児期にかけての周産期曝露、および成獣期曝露がそれぞれ雄性ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響について検討した。

[第 1 章] BPA 周産期曝露が雄性ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に 及ぼす影響

<方法>

Sprague-Dawley (SD)系妊娠ラットへ妊娠 10 日目から出産後 14 日目まで BPA (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$) または溶媒を 1 日 1 回経口投与した。雄性仔が 7~12 週齢時に、MAZE test および Morris water maze test を用いて空間学習記憶能を、Step-through passive avoidance test を用いて体験型学習記憶能を、Open-field test を用いて一般活動性および情動性を、Elevated plus-maze test を用いて不安様行動を評価した。

<結果および考察>

低用量 BPA 周産期曝露は雄性ラットにおいて、警戒心を低下させたものの、自発運動活性に影響を及ぼすことなく、特異的に空間学習記憶能、特に海馬依存的な Spatial reference memory を低下させた。高用量ではこの影響は認められず、BPA 周産期曝露と空間学習記憶能低下の非単調用量反応関係が示唆された。一方、BPA 周産期曝露は体験型学習記憶能には影響を及ぼさなかった。

[第 2 章] 成獣雄性ラットに対する BPA 経口投与が学習記憶を主とした中枢神経機能に 及ぼす影響

<方法>

SD 系雄性ラットへ実験日前日の各行動実験終了後 30 分以内に BPA (0.05 mg/kg , 1 mg/kg , 10 mg/kg) または溶媒の経口投与を行った。8~14 週齢時に各種行動実験を用い

て、空間学習記憶能、体験型学習記憶能、一般活動性および情動性への BPA の影響を評価した。

<結果および考察>

成獣雄性ラットへの低用量 BPA 経口投与は自発運動活性を低下させ、高用量 BPA 経口投与は軽度の抗不安作用を示した。一方で、成獣期の BPA 経口投与は雄性ラットの空間学習記憶能および体験型学習記憶能にはほとんど影響を及ぼさなかった。

[第3章] BPA 海馬内微量注入が成獣雄性ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響

<方法>

8週齢時にSD系雄性ラットの背側海馬の1mm上方にガイドカニューレを両側性に植え込んだ。実験日前日の各行動実験終了後30分以内にBPA (20 µg/2 µl/side)、溶媒または生理食塩水の両側海馬内微量注入を行った。10~15週齢時に各種行動実験を用いて、空間学習記憶能、体験型学習記憶能、一般活動性および情動性へのBPAの影響を評価した。

<結果および考察>

成獣雄性ラットへのBPA海馬内微量注入は、情動性を若干低下させる可能性が示唆されたものの、空間学習記憶能および体験型学習記憶能には影響を及ぼさなかった。BPAの投与部位である海馬は、空間学習記憶能に関与する脳領域であり、BPAが空間学習記憶能に影響を及ぼす際の主要な作用部位であると考えられるため、この結果は成獣期のBPA曝露が雄性ラットの空間学習記憶能に影響を及ぼさないという研究結果を確実なものとする。

[結論]

本研究では、BPAは雄性ラットにおいて、脳の発達に重要な時期である胎児期から新生児期にかけての低用量曝露により成長後の空間学習記憶能を低下させるが、脳の発達が完了した成獣期における曝露は空間学習記憶能に影響を及ぼさないことが示唆された。胎児期から新生児期にかけての周産期がBPAの神経毒性に脆弱な期間であり、周産期のBPA曝露が脳の性分化および脳の発達に影響を及ぼすことにより成長後の雄性ラットの空間学習記憶能に影響を及ぼすと考えられる。

現在、BPAの耐容一日摂取量(TDI)は50 µg・kg⁻¹・dayに設定されているが、本研究ではこの用量のBPA周産期曝露による空間学習記憶能への影響が認められたため、我々は、BPAの影響評価を見直し、TDIを再検討することの必要性を提言する。また、特に妊婦や発達中の乳幼児に関してはBPAへの曝露に注意が必要であると考えられる。