

論文審査の結果の要旨

報告番号	博（生）甲第307号	氏名	桑原 李佳
学位審査委員	主査 山下 樹三裕 副査 北村 美江 副査 岡田 二郎		
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>桑原李佳氏は、2008年 4月に長崎大学大学院生産科学研究科博士後期課程に入学し、現在に至っている。同氏は、生産科学研究科に入学以降、環境科学を専攻して所定の単位を修得するとともに、内分泌攪乱化学物質類のラット中枢神経機能に及ぼす影響評価に関する研究に従事し、その中でビスフェノールAに関する成果を 2013年 12月に主論文「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ラット中枢神経機能に及ぼす影響についての研究」として完成させ、参考論文として、学位論文の印刷公表論文2編（うち審査付き論文2編）を付して、博士（環境科学）の学位の申請をした。長崎大学大学院生産科学研究科教授会は、2013年 12月 18日の定例教授会において論文内容を検討し、本論文を受理して差し支えないものと認め、上記の審査委員を選定した。委員は主査を中心に論文内容について慎重に審議し、公開論文発表会を実施するとともに、最終試験を行い、論文審査および最終試験の結果を 2014年 2月 19日の生産科学研究科教授会に報告した。</p> <p>ビスフェノールA (BPA) は、エストロゲン活性を有する内分泌攪乱化学物質の一種でプラスチックの原料などとして使用されるため、ヒトが日常的に使用する製品から溶出し、生殖系機能や中枢神経系機能に影響を及ぼすことが懸念されている。本論文は、BPAが中枢神経機能に如何なる影響を及ぼすのかを解明するため、ラットを用いてBPAを周産期および成獣期に曝露させ、種々の行動薬理学的手法を駆使して、その全体像を明らかにしようとしたものである。</p> <p>第1章では、BPA周産期曝露が雄性仔ラットの中枢神経機能にどのような影響をもたらすのかを、学習記憶に及ぼす影響を中心に検討した。BPAは、耐受一日摂取量である50μg/kg/dayおよびその10倍量である500μg/kg/dayをSD系妊娠ラットに妊娠10日目から出産後14日目まで経口摂取させ、その出生雄性仔について、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それぞれ評価した。別に対照群として、</p>			

溶媒投与群を設定している。その結果、低用量BPA周産期曝露は、体験型学習記憶能には影響を及ぼさず、警戒心を低下させたものの一般活動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 を低下させることを見出した。さらにこの効果は高用量では認められないことから、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を示唆している。

第2章では、成獣期におけるBPA曝露の中枢神経機能に及ぼす影響を評価した。BPAは、0.05mg/kg、1mg/kgおよび10mg/kgの3群を設定し、SD系雄性ラットに実験日前日の各行動実験終了後30分以内に経口投与した。各種行動実験は第1章で用いたものと同じ実験手法により評価した。その結果、成獣雄性ラットへの低用量BPA曝露は自発運動活性を低下させ、高用量BPA曝露は軽度の抗不安作用を示したものの、成獣期でのBPA曝露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いことを示した。

この研究結果を検証するために第3章で、空間学習記憶能に関与する主要な脳領域である海馬に、直接BPAを微量注入して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を評価した。その結果、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いことが示された。したがって、成獣期にBPAを曝露しても空間学習記憶能に影響を与えないことが検証された。

これらの研究成果より、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仔期から新生仔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では空間学習記憶能に影響を及ぼさないことを示唆した。このことは胎仔期から新生仔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空間学習記憶能に影響を及ぼす結論を導き出している。さらに、BPAの耐容一日摂取量 (TDI) は現在 50 $\mu$ g/kg/day に設定されているが、本研究ではこの用量の周産期曝露で空間学習記憶能に影響が認められたことより、BPAのTDIを再検討する必要性を提言している。また、特に妊婦や発達期の乳幼児に関してはBPAへの曝露に注意が必要であることを論じている。

以上のように本論文は、BPA曝露がラットの中枢神経機能に及ぼす影響を曝露期や曝露方法を変えて総合的に評価したもので、環境毒性学分野のみならず広く社会に対して重要な提言を行っており、今後の内分泌攪乱化学物質の取扱いや利用法についても多大の寄与をするものと評価できる。

学位審査委員会は、環境毒性学の分野において極めて有益な成果を得るとともに環境科学の進歩発展に貢献するところが大きく、博士（環境科学）の学位に値するものとして合格と判定した。