

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(生)甲第319号	氏名	川口 進一郎
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>川口進一郎氏は、2010年 10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、その中でノニルフェノールに関する成果を 2014年 12月に主論文「内分泌攪乱化学物質ノニルフェノール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」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1編(うち審査付き論文1編)、印刷公表予定論文1編(うち審査付き論文1編)、学位論文の基礎となる論文4編(うち審査付き論文4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、2014年 12月 17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。その後、印刷公表予定論文1編(うち審査付き論文1編)は、2015年 1月 22日に受理されたため、学位論文の印刷公表論文2編(うち審査付き論文2編)、学位論文の基礎となる論文4編(うち審査付き論文4編)となった。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 2015年 2月 18日の生産科学研究科教授会に報告した。</p> <p>ノニルフェノール (NP) は、非イオン界面活性剤であるノニルフェノールエトキシレートの原料でありかつ環境中に排出された際には微生物により分解を受けた分解産物である。NPは、弱いエストロゲン活性を有し、NP曝露による生殖系機能、免疫系や内分泌系機能への影響は多数報告されているが、中枢神経系機能に及ぼす影響を報告した例はまだ少ない。本論文は、NP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NP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、低用量NP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。NPは、1 mg/kg/dayおよびその10倍量である10 mg/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</p>			

、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、溶媒投与群を設定している。その結果、低用量NP周産期曝露は、体験型学習記憶能、一般活動性および情動性には影響を及ぼさず、特異的に空間学習記憶能を向上させることを見出した。この効果は10 mg/kg NP群よりも1 mg/kg NP群の方が顕著であったことから、NP周産期曝露と空間学習記憶能向上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NP曝露の学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響を雌雄別に評価した。NPは、0,5mg/kgおよび5mg/kg経口投与群さらに溶媒投与群の3群を設定し、SD系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、低用量NP経口投与は、成獣雌雄ラットの空間学習記憶能を若干低下させ、雌性ラットの体験型記憶能、情動性を低下させた。一方で、雄性ラットの体験型記憶能および情動性には影響を及ぼさなかった。このため、低用量NP経口投与が中枢神経機能に及ぼす影響は、雄性ラットよりも雌性ラットの方が多岐にわたる影響を及ぼすことが示唆された。

第3章では、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NP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NP海馬内微量注入は、雄性ラットの空間記憶能を低下させ、さらに活動性を若干上昇させる可能性が示唆されたものの、体験型学習記憶能および情動性には影響を及ぼさなかった。本実験結果から、NPが空間学習記憶能に影響を及ぼす際の主要な作用部位は海馬であると推察された。

これらの研究成果より、脳形成期である胎児期から新生仔期と脳形成後である成獣期では、NP曝露に寄る影響が異なることが示唆された。また成獣期において、雄性ラットよりも雌性ラットの方が低用量NP経口投与による影響が多岐にわたり、雌性ラットの方が中枢神経系に及ぼす影響の感受性が高いことが推察された。また、NP海馬内微量注入が雄性ラットの空間学習記憶能を低下させたことより、学習記憶に重要な役割を担っている脳部位である海馬は、NPが空間学習記憶能に影響を及ぼす際の主な作用部位であると考えられた。さらに、NPの無毒性量 (NOAEL) は10mg/kgと報告されているが、本研究ではこのNOAELと同等もしくはそれ以下の用量でNPの中枢神経機能への影響が認められたことより、低用量NP曝露にも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、NP曝露がラット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。