

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 後 藤 涉 子

主論文 1 編

Prenatal and lactational bisphenol A exposure does not alter serotonergic neurons morphologically in the murine dorsal raphe nucleus.

Brain & Development 39; 475-482, 2017

## 審査結果の要旨

ビスフェノール A (BPA) はポリカーボネート製品・エポキシ樹脂の製造に広く使用され、胎児期や授乳期における BPA 曝露が神経発達に影響を及ぼすことが懸念されている。マウスの胎生期 BPA 曝露により、社会行動の異常、脳内のセロトニン、その代謝物質の変動が惹起されることが報告されているが、脳の責任病変や分子メカニズムは解明されていない。

申請者は、そのメカニズムを明らかにするために、セロトニン神経系の一大中枢である中脳背側縫線核の形態学的変化を組織計測学的に検索した。C57BL/6J マウスを用いて、BPA 曝露群 (BPA 群) の母獣には、500 µg/kg 体重/日の BPA を、対照群には同量の媒体を、胎生 0.5 日から生後 3 週まで経口的に投与した。出生仔は BPA 曝露群: 雄・雌, 対照群: 雄・雌 (各 n=8-9) で、生後 14 週で、中脳背側縫線核を含む脳領域から 40 µm 厚で連続凍結切片を作製し、浮遊法にて、トリプトファンヒドロキシラーゼ 2 (TPH2) とグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD67) に対する蛍光二重染色を行った。共焦点レーザー顕微鏡を用いて、背側縫線核の吻側から尾側までの全切片に対し、4 µm ステップで画像を取得した (Z-stack)。画像解析ソフトウェア (Image J, 1.47v NIH) を用い、背側縫線核の TPH2 陽性細胞と GAD67 陽性細胞の総数、亜区域: 吻側, 腹側, 背側, 尾側, 外側, 後背側における各々の細胞数を計測した。三次元再構築 (Image-Pro Analyzer 7.0.1) によって、背側縫線核の総容積、背腹長、長軸長、翼幅長を計測し、BPA 曝露群、対照群、雌、雄にて比較した。セロトニン作動性神経細胞 (TPH2 陽性細胞) 数は、対照群 (7452±168)、BPA 曝露群 (7572±158)、雄 (7527±178)、雌 (7502±150) (mean ± SE) であり、いずれにも有意差はなかった。各亜区域の細胞数も、対照群、BPA 曝露群、雄、雌で有意差はなかった。三次元再構築による背側縫線核の容積 (x10<sup>7</sup> µm<sup>3</sup>) は対照群 (4.47±0.21)、BPA 曝露群 (4.48±0.14)、雄 (4.57±0.18)、雌 (4.38±0.17) (mean ± SE) であり、有意差はみられなかった。背側縫線核の形状、背腹長、長軸長、翼幅長にも、対照群、BPA 曝露群、雄、雌で、有意差はみられなかった。

以上が本論文の要旨であるが、マウスの胎児期および授乳期の低用量 BPA 曝露は、中脳背側縫線核のセロトニン作動性細胞数や三次元的な形状、容積に関しては影響を及ぼさないことが明らかとなった。本研究は、背側縫線核の組織計測学的解析を詳細に行い、低用量 BPA の影響を明らかにしたものであり、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 9 月 21 日

審査委員 教授 橋 本 直 哉 ㊟

審査委員 教授 小 野 勝 彦 ㊟

審査委員 教授 田 尻 達 郎 ㊟