

環境ホルモン作用と発達神経毒性評価法の確立

掛山 正心 早稲田大学人間科学学術院環境脳科学研究室

発達期の脳神経系は化学物質の曝露に対して脆弱だという懸念は、一般社会の中でも医学専門家の中でも高い。その背景には、第一に脳神経系は環境からの刺激によって発達するので、化学物質を含めた環境因子への感受性が高いことがある。第二に受容体の存在である。受容体は細胞外の生理活性物質と結合し細胞と心身を激変させると同時に微量で作用する。受容体は脳神経系と内分泌系における情報伝達のキモであるゆえに、化学物質の標的になりやすい。第三に、脳神経系の発達においてホルモンは大きな働きをしているためである。内分泌系をかく乱する物質は脳とこころの発達に致命傷を与えうる。Baron-Cohen 博士の **extreme brain theory** は立証されたわけではないが、近年は羊水中女性ホルモン濃度と自閉スペクトラム症(ASD)発症との相関関係が精神医学のトップジャーナルで報告されている。そして懸念が高まる第四の背景に、脳とこころはそれ自体が謎のままであり、環境要因の攻撃から影響が表出するまでの時間的隔たりがあった場合に因果関係を特定するのが難しく、忍び寄る未来の脅威となりうる点がある。

環境科学の使命は、影響を見逃さず未然に防ぐことにある。同定済だけで 100 種を超えるホルモンのかく乱作用すべてをスクリーニングすることは難しく、一方で、ホルモンそのものの作用と脳神経系の発達との関係自体が明らかとなっていない現在においても、発達神経毒性学の使命は速やかにリスク評価に貢献する科学的知見を提供することであり、影響をみのがさず未然に防ぐことにある。本講演では、外界に向かって発露される心身のエンドポイントとして行動表現型に着目し、実験動物に対して胎仔期・授乳期の低用量曝露を行って仔動物の表現型を解析する発達神経毒性評価法について紹介することで、環境科学の使命を果たすために発達神経毒性評価が何をすべきかを考えることとしたい。

我々はこれまでに、開発した動物行動評価法を用いることで、発達期の低用量ダイオキシン曝露が、ラット・マウスの認知機能発達と、特に社会的場面での振る舞いに異常を引き起こすこと、それら行動表現型以上に伴う脳活動が ASD 当事者に類似することを報告してきた。ダイオキシン毒性発現のキー分子である芳香族炭化水素受容体(ahr)の欠損マウスではダイオキシンを曝露せずとも行動異常が生じることから、ahr そのものが脳発達に重要な役割をもつ可能性も示唆されている。我々のマウス社会行動の評価法は ASD 治療薬の薬効評価でも活用され、また認知機能評価法は認知症研究で活用され、成果があげつつある。創薬・医学研究での活用は、発達神経毒性評価法の先進性と信頼性を裏付けるものであり、そして、ダイオキシンをはじめとした化学物質の曝露とこころの発達との関係についての詳細な研究が必要であることを示している。