

神経分化を指標とする発達神経毒性評価法の開発

大学院医学系研究科・医学部 | 西村 有平(教授)

発達途中のこどもの脳は、化学物質の曝露によりさまざまな障害を受けやすいことが知られています。このような化学物質の毒性は発達神経毒性と呼ばれます。脳の働きには、神経幹細胞から分化する神経細胞(ニューロン)とグリア細胞(オリゴデンドロサイトとアストロサイト)が極めて重要な役割を果たしています(図1)。しかし、発達期のこどもが化学物質に曝露されると、この神経幹細胞の分化が障害され、自閉症や注意欠陥多動性障害(ADHD)などを引き起こす一因になると考えられています。

私たちの暮らしの中で、さまざまな化学物質が使用されていますが、これらの化学物質が発達期の神経分化に与える影響を調べるためには、簡便かつ信頼性の高い試験法が必要です。

私たちの研究グループは、日本化学工業協会からの支援を受け、ゼブラフィッシュという魚の神経分化を指標とする発達神経毒性の評価法を開発しています。

遺伝子工学の技術を利用して、ニューロンが青色、オリゴデンドロサイトが緑色、アストロサイトが赤色に光る三色ゼブラフィッシュを作りました(図2)。ゼブラフィッシュは体外受精ですので、水中で受精卵を飼育することができます。受精後五日目頃まで活発な神経分化が起こりますので、この時期まで化学物質を含む水の中で受精卵を飼育して、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトを観察することにより、化学物質が発達期の神経分化にどのような影響を与えるのかを評価することができます(図3上)。

例えば、化学物質Aを曝露したゼブラフィッシュでは、オリゴデンドロサイトの分化が抑制される一方、アストロサイトの分化は促進することや、化学物質Bを曝露したゼブラフィッシュでは、ニューロンやアストロサイトの分化にはあまり影響せず、オリゴデンドロサイトの分化が抑制

される、ということがわかります(図3下)。この評価法を用いて、さまざまな化学物質の発達神経毒性を評価し、神経分化に与える影響を統合的に解析することにより、化学物質がどのようにして脳の発達に悪影響を与えるのかを遺伝子レベルで解明することが可能です。ゼブラフィッシュとヒトの遺伝子はよく似ており、化学物質の発達神経毒性が起こるメカニズムは、ゼブラフィッシュとヒトで共通する部分が多いと考えられています。従って、ゼブラフィッシュの神経分化を指標とする発達神経毒性評価法は、発達期における化学物質の曝露が、自閉症やADHDの発症にどのように関与するのかを解明することにも有用です。

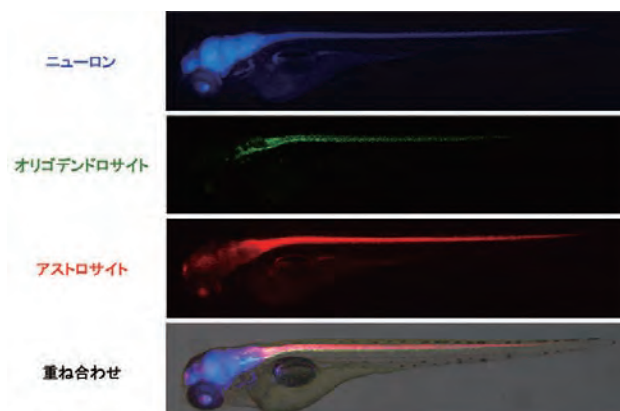


図2: 三色ゼブラフィッシュの蛍光生体イメージング

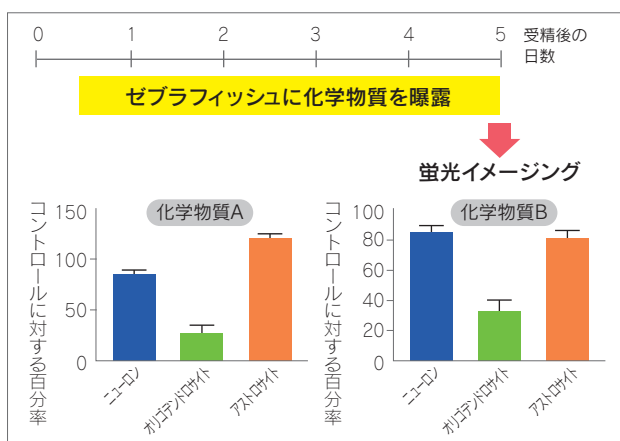


図3: ゼブラフィッシュの神経分化を指標とする化学物質の発達神経毒性評価

【参考文献】

- Nishimura Y et al., Zebrafish as a systems toxicology model for developmental neurotoxicity testing. *Congenital Anomalies* (2015)
- Nishimura Y et al., Using zebrafish in systems toxicology for developmental toxicity testing. *Congenital Anomalies* (2016)

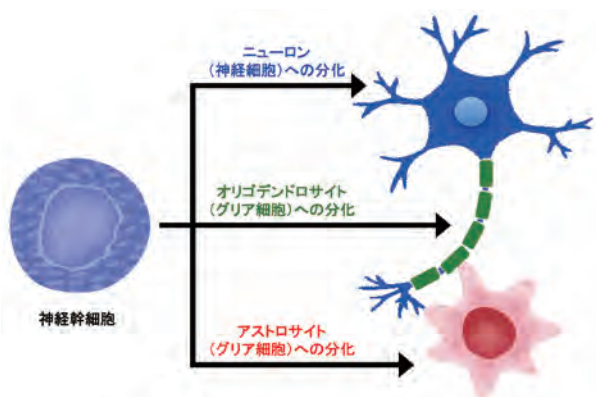


図1: 神経幹細胞から神経細胞とグリア細胞への分化