

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	The Effects of Low-Dose Bisphenol A and Bisphenol F on Neural Differentiation of a Fetal Brain-Deriv...
Author(s)	藤原, 悠基
Citation	
Issue date	2018-06-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/40465
Right	

藤原 悠基 氏の学位審査要旨

論文題名

The Effects of Low-Dose Bisphenol A and Bisphenol F on Neural Differentiation of a Fetal Brain-Derived Neural Progenitor Cell Line

(ヒト胎児脳由来神経前駆細胞を用いた神経分化に対する
低用量ビスフェノール A 曝露の影響)

環境化学物質の一部は内分泌系に干渉することを通じて、ヒトの発生、発達、成長に様々な影響を及ぼす内分泌かく乱作用を持つことが知られており、ビスフェノール A (BPA) もその一つである。BPA はヒトにおいてエストロゲン活性により神経系・生殖系・免疫系をかく乱し、その機能に影響を及ぼす可能性が報告されている。その中で、BPA において胎児期から授乳期にかけての母体を介した仔への次世代曝露影響が注目され、研究が活発に行われている。しかし、胎児へのリスク評価に利用可能な結論は得られていない。

本研究では低用量 BPA が神経分化に及ぼす影響についてヒト胎児脳由来神経前駆細胞株を用いた検討を行った。

ヒト胎児脳由来神経前駆細胞株 ReNcell VM 細胞を bFGF 及び EGF 不含培養液にて 3 日間培養し、ニューロン、アストロサイト等への分化誘導を行った。この分化系に分化誘導時から BPA、BPA の比較対象としてエストロゲン様作用を有するとされるビスフェノール F (BPF)、ポジティブコントロールとしてエストラジオール (E₂) を曝露し、分化 3 日目に total RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法を用いて各神経系細胞マーカー (β III-tubulin・GFAP など) を用いて分化の状態を確認した。さらに免疫組織化学染色を行い、 β III-tubulin 陽性細胞の数および形態の観察を行った。

BPA 曝露群においてリアルタイム PCR 法の結果より β III-tubulin の発現量が減少した。この減少は E₂ 曝露群においても認められた。しかし、BPA の代替化学物質として使用されている BPF 曝露群においては同様の変化は見られなかった。免疫染色においては β III-tubulin 陽性細胞数の減少が観察された。以上の結果から、分化開始から 3 日目の間に神経前駆細胞の分化に BPA が影響を及ぼす可能性が示唆された。

ヒト胎児脳由来神経前駆細胞株 ReNcell VM 細胞を用いた神経分化において、BPA が神経分化をかく乱する可能性が示唆された。特に、BPA の曝露影響はエストロゲン作用と同様であったことから、神経分化におけるエストロゲン系の正常な作用をかく乱し、これによりヒトの胎児期から授乳期にかけての正常な脳発達に影響をおよぼす可能性が示唆された。

審査では研究の背景、ReNcell VM 細胞を用いた理由、染色の解析方法、 β III-tubulin の発現量が低下するメカニズム、細胞増殖に及ぼす影響、MAP2 発現に影響が認められなかった理由、E₂ が β III-tubulin 発現に及ぼす影響、BPA と BPF の ER に対する作用の違い、今後の発展などに関して質疑応答が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。本研究は環境化学物質である BPA の神経分化に対する潜在的な影響について検討されたものである。基盤的な研究として意義があり、学位の授与に相応しいと判断された。

審査委員長 病態生化学分野担当教授

山 野 和 也