

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		脳海馬の神経の記憶機能に及ぼす環境ホルモン BPA 等の影響			
研究テーマ (欧文) AZ		Effect of endocrine disrupter BPA on memory-related functions of the hippocampus			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) カワト	名) スグル	研究期間 B	2009 ~ 2011 年
	漢字 CB	川戸	佳	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	Kawato	Suguru	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系 ・ 教授				
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>周産期 (胎仔期 E15-E22 及び新生仔期 P0-P7 の 2 週間) では脳血液関門が未熟であるため、BPA が仔ラットの脳へ移行しホルモン作用を及ぼしている可能性がある。神経の樹状突起に沿って存在するスパイン (= シナプス後部) は記憶を蓄える部位で、1 個の神経細胞には数十の樹状突起があり、その上に数万の記憶スパインが存在する。このスパインに及ぼす BPA 暴露の効果を調べた。</p> <p>周産期に曝露濃度が 30 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> body weight/day で、母親ラットの飲料水に BPA を溶解し、間接的に仔ラットに曝露した。子供が育ち 10-12 週齢の成獣になったところで、灌流固定して海馬を取り出しスライスにした。神経細胞に蛍光色素を注入して可視化し、共焦点レーザー顕微鏡で断層撮影した。3 次元画像を元に神経スパイン密度および頭部直径の解析を行った。</p> <p>メスラットの性周期は、Proestrus <math>\rightarrow</math> Estrus <math>\rightarrow</math> Diestrus1 <math>\rightarrow</math> Diestrus2 のように 4 日で一巡する。この性周期に伴ってメスラットのスパイン密度および形態を性周期の段階ごとに分けて解析する。</p> <p>BPA 非曝露群メスラットの性周期の各段階で全スパイン密度を解析し比較したところ、Proestrus (2.33 spines/<math>\mu\text{m}</math>) <math>\rightarrow</math> Estrus 減少 <math>\downarrow</math> (2.04 spines/<math>\mu\text{m}</math>) <math>\rightarrow</math> Diestrus1 増加 <math>\uparrow</math> <math>\rightarrow</math> Diestrus2 減少 <math>\downarrow</math> と、周期的に変化する。BPA を周産期に曝露した成獣メスラットでは、Proestrus では全スパイン密度に影響はなく、Estrus ではスパイン密度が少し増加した。つまり、性周期による周期的変動を消すように作用した。一方、成獣オスラットでは全スパイン密度が減少し雌ラットに近づいた (非曝露群: 2.29 spines/<math>\mu\text{m}</math> <math>\rightarrow</math> BPA 曝露群: 2.15 spines/<math>\mu\text{m}</math>)。</p> <p>周産期の BPA 曝露によって空間学習能力の雌雄差が消失するという報告があるが、今回海馬のスパイン密度を各性周期において解析したことで BPA 曝露によって海馬のスパイン密度の性周期変動が消失することが分かったので、雌雄差は分子論的にも減少したといえる。</p> <p>これまで、BPA の作用する受容体はわかっていない。海馬スライスを用いてスパインの解析を行うと、BPA 添加で 2 時間ほどでスパイン密度が増加する。ここにタモキシフェン (ERR<math>\gamma</math> と ER<math>\alpha</math>/ER<math>\beta</math>阻害剤) を加えておくと BPA のスパイン増加効果は阻害されたが、一方 ICI (ER<math>\alpha</math>/ER<math>\beta</math>阻害剤) 添加では阻害されなかった。このことから、BPA によるスパイン増加は、神経細胞に存在する ERR<math>\gamma</math> を介して引き起こされることがわかった。</p>					
キーワード FA	BPA	海馬	神経	スパイン	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	“Nanomolar dose of bisphenol A rapidly modulates spinogenesis in adult hippocampal neurons.”							
	著者名 <sup>GA</sup>	Tanabe N., Kawato S. et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Molecular and cellular endocrinology (submitted)					
	ページ <sup>GF</sup>		発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	“Semicomprehensive analysis of the postnatal age-related changes in the mRNA expression of sex steroidogenic enzymes and sex steroid receptors in the male rat hippocampus”							
	著者名 <sup>GA</sup>	Kimoto T., Kawato S. et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Endocrinology					
	ページ <sup>GF</sup>	5795-5806	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	0	巻号 <sup>GD</sup>	151
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	“Automated analysis of spines from confocal laser microscopy images: application to the discrimination of androgen and estrogen effects on spinogenesis.”							
	著者名 <sup>GA</sup>	Mukai H., Kawato S. et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Cerebral Cortex					
	ページ <sup>GF</sup>	Web online	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	1	巻号 <sup>GD</sup>	Web online
図書	著者名 <sup>HA</sup>	“”							
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要 EZ

Bisphenol A may have a hormone-like effect on the brain of perinatal rats, because blood-brain barrier is immature during perinatal stage. We investigated the effect of BPA exposure on dendritic spines (post-synaptic region) in the hippocampal slices, where memory is stored. During perinatal stage (E15-P7), rats are exposed to BPA via their mother's placenta and milk at 30µg/kg body weight/day in drinking water. The hippocampal slices of pups were prepared after they became adult (10-12 week-old). Spines were visualized by injection of fluorescent dye, Lucifer Yellow into the hippocampal neurons, and we took images with a confocal laser microscopy. The density and morphology of spines on stratum radiatum in CA1 regions were analyzed.

Total spine density was decreased in the adult male rat hippocampus (Control, 2.29 spines/µm vs BPA exposure, 2.15 spines/µm). Especially, large-head spines was decreased dramatically (Control, 0.97 spines/µm vs BPA exposure, 0.80 spines/µm).

Concerning female rats, data were analyzed at each stage of estrous cycle because female rats have estrous cycle with 4-day of period (Proestrus → Estrus → Diestrus1 → Diestrus2). Total spine density of female rats without BPA exposure fluctuate (Proestrus (2.33 spines/µm) → Estrus↓ (2.04 spines/µm)→ Diestrus1↑→ Diestrus2↓). BPA exposure increased the spine density at Estrus whereas it did not change the spine density at Proestrus, resulting in the disappearance of fluctuation of spine density across estrous cycle. Previously it is reported that BPA exposure extinguished the sex difference of performance of spatial learning and memory. We revealed the disappearance of fluctuation of spine density in female animals in the current study.

We also explored the receptors involved in the BPA effect on spinogenesis. Tamoxifen suppressed the BPA effect on spinogenesis whereas ICI 182,780 did not. These results indicate that ERRγ, but not ERα is the receptor of BPA.