

## 環境化学物質への母胎曝露が仔ラットの記憶学習機能に影響

### 1. 発表者：

遠山 千春（東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 健康環境医工学部門 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆新たな記憶学習機能の検出解析方法を開発し適用することで、微量のダイオキシン（注1）を投与された母ラットから生まれた仔ラットは成長後に、高次脳機能が阻害されることを示しました。
- ◆本研究の成果は、これまでラットやマウスでは解析が難しかった高次脳機能の解明と化学物質の安全性や健康リスク評価へ道を拓くものと期待されます。

### 3. 発表概要

ダイオキシンは、環境・食品中に広く存在している残留性有機汚染物質の一種です。東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 健康環境医工学部門の遠山千春教授のグループは2012年に、発達期に微量のダイオキシンの曝露を受けたマウスでは前頭前皮質の機能異常が生じる可能性を明らかにしました。前頭前皮質は、さまざまな情報を統合する役割を持つ重要な脳部位であり、その影響について検証を進める必要があります。しかし前頭前皮質の研究はヒトやサルを用いて行われることが多く、毒性試験で用いられるマウスやラットを用いて調べることは難しいとされてきました。

今回研究グループは、ラットの記憶学習機能を評価できる新たな検出解析方法を用いて、前頭前皮質の使われていることが知られている極めて高度な学習機能に対するダイオキシンの影響をラットにおいて調べました。その結果、微量のダイオキシンを投与された母ラットから生まれた仔ラットでは、餌の場所を覚えるような比較的簡単な記憶課題ではダイオキシンの影響が認められない一方、町の地図を覚えるような複雑な記憶学習課題を与えたところ、過去の経験をもとにして知識を体系化するという高次の脳機能が阻害されていることを明らかにしました。

今回の結果は、そのままヒトには適用できませんが、母体・母乳から体内に取り込んだ微量の化学物質が、子どもの高次脳機能の発達に影響を及ぼす可能性を示唆しており、今後より詳しく検討していく必要があります。この成果は「Archives of Toxicology」2013年12月2日オンライン版に掲載されました。

なお、本研究の成果は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、厚生労働科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金の助成を受けて行われました。

### 4. 発表内容

#### 【研究の背景】

ダイオキシンは、環境・食品中に広く存在しており、国際的に環境対策が合意されている残留性有機汚染物質の一種です。東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 健康環境医工学部門の遠山千春教授らの研究グループは2012年、独自に開発したマウス学習行動試験により、発達期における微量ダイオキシンの曝露が脳の柔軟性の低下と集団行動の異

常を引き起こすこと、その背景に前頭前皮質などの脳活動異常があることを報告しました（注2）。前頭前皮質は、外界や自分の状態を把握し、過去の経験をもとにして自分がとるべき適切な行動を選択する、いわば脳の司令塔です。前頭前皮質はヒトにおいて特に発達している重要な脳部位であり、その影響について検証を進めることが急務です。しかし、化学物質の影響を調べる毒性試験では、ラットやマウスが用いられることが多い一方で、ラットやマウスで高次脳機能を評価することは難しいとされてきました。

そこで本研究グループは、記憶学習研究の第一人者であるエジンバラ大学のリチャード・モリス教授と共に、ラットにおいて、前頭前皮質を使ってメンタル・スキーマ対連合学習を成立させる新しい認知行動課題を開発していました（2007年、2011年、サイエンス誌にて発表（注3））。「メンタル・スキーマ」とは、知識の枠組みのことです。私たちヒトは、過去の経験を整理・体系化して知識とすることで、複雑な物事を理解し記憶することが容易になります。研究グループが開発した「メンタル・スキーマ行動課題」は、ラットにおいては極めて難解な記憶学習を検出解析できる行動課題であり、今回、「メンタル・スキーマ行動課題」を世界で初めて毒性試験に適用しました。

### 【研究成果の概要】

本研究グループの遠山千春教授、長崎大学医学部の掛山正心准教授（2013年4月まで東京大学大学院医学系研究科 助教）、東京大学大学院医学系研究科 遠藤俊裕大学院生（博士課程4年）らは、ごく微量のダイオキシンを投与した母ラットから生まれた仔ラット（以下、ダイオキシン曝露ラット）について、体内にダイオキシンがほとんど無い状態のときに、「メンタル・スキーマ行動課題」を行わせました。この課題は、フィールド上の定められた6カ所に各々風味の異なる餌ペレットを隠し、それをラットに覚えさせるというものです。私たちが町の地図を覚えてレストランの場所を探し当てるように、ラットは一ヶ月程度でこの地図を学習し、どこに何味のペレットが隠されているのかを学習できます。これは英国と日本の研究チームが開発した新しい課題で、非常に高度な学習課題をラットに覚えさせて、その高次の脳機能を評価することができます。

一ヶ月のトレーニング後、正解を探し当てるための手がかりとして、6種類のうちいずれかの風味の餌を与えると、ダイオキシンを曝露されていないラットは、ほぼ一直線に正解の場所に向かうことができるようになりました。これは、ラットがどの風味の餌がどの場所にあるかという過去の記憶を整理し脳の中に「メンタル・スキーマ」を構築できていることを意味します。しかしダイオキシン曝露ラットは、何度トレーニングをしても、この学習が成立しないことが明らかとなりました。同時に、ダイオキシン曝露ラットであっても、単純に餌の場所がどこかを覚えるような簡単な記憶課題の成績には異常がなく、また単純な餌の場所の記憶を保持しつづける能力にも問題は見当たりませんでした。

以上の結果は、微量の環境化学物質の体内への取り込みが、単純な記憶機能には影響の顕われない低レベルの曝露であっても、前頭前皮質機能を障害し、高度な記憶学習機能に影響を及ぼすことを示すものです。このような記憶学習課題を用いた解析により、これまでラットやマウスでは解析が難しかった高次脳機能の科学的解明と健康リスク評価へ道が拓かれるものと期待されます。

### 【社会的意義と今後の展望など】

- ・ **ダイオキシン等環境化学物質の健康影響に関して：**ダイオキシン類が高次脳機能に影響を及ぼすことを裏付ける科学的根拠を、齧歯類を用いた実験により提示しました。齧歯類

に高度な記憶学習をさせる行動試験は実施が難しかったため、このような試験を行えるのはこれまでごく少数の研究室に限られていました。また、多数の動物を用いる化学物質曝露実験を行うことは、技術的にも現実的ではありませんでした。今回の研究遂行に際しては指導マニュアルを整備し、一定の研修後に誰もが実施できる態勢を整えました。これまで影響評価が困難だった高次脳機能に関する今回の知見は、ダイオキシンはじめとする化学物質の健康リスク評価やそれに基づく対策において国際的に役立つと期待されます。

- ・ **基礎研究をもとにした社会貢献に関して**：本研究グループは、2004年から英国の研究グループと連携し、高度な記憶学習に関する行動試験法を開発してきました。2011年には多くの日本人研究者がこの研究に参画して、この学習行動が前頭前皮質によって処理されているという新しい知見を見いだしました。こうした脳科学の基礎研究の成果を応用することで、今回、環境化学物質の健康リスク政策に資する科学的根拠を示すことができました。今回確立した方法は、医薬品開発、その安全性評価にも活用される可能性があり、化学物質の安全性・危険性評価のための新たな高次脳機能解析手法として期待されます。

## 5. 発表雑誌

雑誌名： 「Archives of Toxicology」 (2013年12月2日オンライン版)  
論文タイトル： Disruption of paired-associate learning in rat offspring perinatally exposed to dioxins.  
著者： 掛山正心、遠藤俊裕、張艶、宮崎航、遠山千春

### 【参照 URL】

Archives of Toxicology ホームページ： <http://link.springer.com/journal/204>

## 6. 問い合わせ先

### <本研究に関するお問い合わせ>

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 健康環境医工学部門 教授  
遠山 千春 (とおやま ちはる)  
TEL：03-5841-1431 FAX：03-5841-1434  
E-mail： [mtohyama@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp](mailto:mtohyama@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp)

### <文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラムに関するお問い合わせ>

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局  
担当：大塩  
TEL：03-5282-5145/FAX：03-5282-5146  
E-mail： [srpbs@nips.ac.jp](mailto:srpbs@nips.ac.jp)

## 7. 用語解説・脚注

### (注1) ダイオキシン

ポリ塩素化ジベンゾジオキシン、ポリ塩素化ジベンゾフラン、コプラナーポリ塩素化ビフェニルという3種類物質群の総称である。地球規模で汚染が広がっており、環境中・食品中に広く存在する。微量でさまざまな毒性を有することが知られている。

(注2) 2012年のダイオキシン影響に関する報告

Endo T, Kakeyama M, Uemura Y, Haijima A, Okuno H, Bito H, Tohyama C, 2012, Executive function deficits and social-behavioral abnormality in mice exposed to a low dose of dioxin in utero and via lactation. *PLoS One* 7:e50741.

(日本語参照 URL : <http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/todai-research/research-news/environmental-chemicals-may-affect-childrens-minds/>)

(注3) 認知行動課題に関する報告

Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood ER, Witter MP, Morris RG. 2007, chemas and memory consolidation. *Science* 316:76-82.

Tse D, Takeuchi T, Kakeyama M, Kajii Y, Okuno H, Tohyama C, Bito H, Morris RG, 2011, Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science* 333:891-895

(日本語参照 URL: <http://first.lifesciencedb.jp/archives/3281>)