

# 前頭葉機能と環境化学物質： ダイオキシン発達期曝露によるラット・マウスの行動異常

東京大学大学院 医学系研究科  
疾患生命工学センター 健康環境医工学部門

掛山 正心 先生

2012年2月15日(水)

慶應義塾大学 信濃町キャンパス

総合医科学研究棟3階 会議室3 17:00~

発達期の脳は外的環境の影響を受けやすく、わずかな影響であっても不可逆的な障害を引き起こしうることが懸念されている。本セミナーでは、ダイオキシン等の環境汚染物質に関する我々の曝露実験を例に、どのような脳機能・脳部位が環境要因に対して脆弱なのかを考える。また、行動試験は神経科学分野のみならず、遺伝子改変動物を用いた研究など個体レベルでの表現型同定を必要とするサイエンス全般にとって重要性が増しているにも関わらず、その専門家は非常に少ない。再現性の高い全自動装置を中心に、我々が開発した行動試験法の紹介も行う。従来、ダイオキシン曝露影響は「環境ホルモン」作用を中心に議論が進められてきたが、我々はむしろ認知情動機能がより影響を受けやすいとの仮説をたてた(Kakeyama et al. 2003)。そしてR. Morris教授と共同で、ラットにおける前頭葉依存性の学習試験を開発 (Tse et al. 2007, 2011)、ダイオキシン曝露によりその学習障害が生じることを見出した。また、マウスにおける前頭葉依存性課題として、行動柔軟性(頭の柔らかさ)を定量化する行動試験を集団型全自動行動試験装置 IntelliCageにおいて実現し (Endo et al. 2011)、やはりダイオキシン曝露による柔軟性低下があることを確認した。さらにこの曝露マウスはもう一つの重要な前頭葉機能である社会性行動にも異常が顕れることが明らかになりつつある。これらのことは、環境要因による脳発達への影響として、「こころ」の問題が重要な指標であること、ダイオキシン曝露影響の解析が「こころ」の発達を解明するための新たなアプローチになりうることを示している。

Kakeyama M, et al, 2003, Perinatal Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Alters Activity-Dependent Expression of BDNF mRNA in the Neocortex and Male Rat Sexual Behavior in Adulthood. *NeuroToxicology* 24:207-217.

Tse D, Langston RF, Kakeyama M, et al, 2007, Schemas and memory consolidation. *Science* 316:76-82.

Tse D, Takeuchi T, Kakeyama M, et al, 2011, Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science* 333:891-89.

Endo T, Maekawa F, Võikar V, Haijima A, Uemura Y, Zhang Y, Miyazaki W, Suyama S, Shimazaki K, Wolfer DP, Yada T, Tohyama C, Lipp HP, Kakeyama M, 2011, Automated test of behavioral flexibility in mice using a behavioral sequencing task in IntelliCage. *Behavioural Brain Research* 221:172-181.

連絡先: 慶應義塾大学医学部解剖学教室  
仲嶋 一範  
kazunori@z6.keio.jp (内線 62600)