

脳の発達と行動に対する TCDD の低用量作用に関するコメント

遠山 千春

独立行政法人国立環境研究所

ありがとうございます。最初の図をお願いします。

皆様、ワイス博士は、私が 20 数年前にロチェスター大学の大学院で学んでいたころの担当教授であり、博士の研究にコメントすることができることを大変光栄に思います。博士が早く課題を克服されることを望んでいます。

この機会に、次の 2 つの側面についてコメントしたいと思います。最初の側面は、特に低用量 TCDD に目を向けた際の行動奇形学的所見です。2 つ目の側面は、これらのデータを実世界のダイオキシンリスクアセスメントに適用する方法です。

ワイス博士の検査室で行われた研究は、視床下部下垂体性腺軸だけではなく高度な脳の機能が TCDD への出生周辺期曝露の影響を受ける可能性があることを強く示唆しています。

走り回るといったスケジュール制御オペラント行動が発情周期の影響を受けなかったことは非常に興味深いことです。北條氏が、この種の行動は、雌特有の習性にしばしば観察されることを言及されていますので、この特定の TCDD 曝露が雄のラットにどのように影響を与えるかを研究することは興味深いと思います。

ホルツマンラットは、アリル炭化水素受容体の高い親和性に部分的に起因して TCDD に非常に感受性が高いことが知られているので、他の動物種や他の系統のラットを観察したり、AhR ノックアウトマウスを用いた AhR 依存性を観察したりすると有意義でしょう。

ごく最近、私の研究チームの掛山博士は、次の図に示すように、ワイス博士の行動奇形学的データを裏付ける可能性のあるいくつかの分子ベースの証拠を報告しています。

我々は、妊娠中のホルツマンラットに妊娠 15 日目に低用量の TCDD を投与し、競合的 RT-PCR 法を用いて生後 5 日と 49 日に新皮質と海馬におけるグルタミン酸 NMDA 型受容体のうち NR2A と NR2B タイプの mRNA を測定しました。ワイス博士の実験の投与量に非常に近い 200 ng/kg という低濃度の TCDD により、生後 49 日に NR2B サブユニット mRNA が用量依存的に減少したことを発見しました。

NMDA 受容体は記憶に関与していると考えられているため、分子ベースでの脳の機能における非常に初期の変調を示している点で、この観察は大変重要であると思います。

最後に、例としてワイス博士のデータを取り上げて、ダイオキシンのリスクアセスメントの側面についての総合的なコメントをしたいと思います。

北條氏はデータをベンチマークの投与曲線近似として提示されました。しかし TDI 値は、ダイオキシンだけではなく他の化学物質についても、従来型の NOAEL の手法で計算されていることに注意していただきたいと思います。例えば、身体負荷量約 10 ng/kg の ED01 を使用する場合に、TDI 値は約 0.5 pg/kg/day と推定されます。従って、BMD の曲線近似を適用する前に、データポイントの数および曲線の形状などの様々な面からその方法の妥当性を検討すべきであると提案したいと思います。例えば、“Environmental Health Perspective” 誌に発表されたデータは U 字形であり、線形ではありません。

何をどのように開発して曲線をあてはめるための適切なモデリングとするかは、研究する価値があると思いますが、それらを現実の世界に適用するのはまだ尚早だと思います。

もう 1 つの重要な点は、大半の研究者が毒性の機序に関心があることです。そのため、臓器や組織にどの程度の量の TCDD が蓄積されているのかという点にはあまり注意を払いません。従って、データがリスクアセスメントに使用される動物研究で TCDD 濃度を測定することは、非常に重要であり、むしろ必須とも言えます。妥当性の検証のために、様々な研究室における各種の臓器および注射液の TCDD 濃度を理想的に比較することができるなら、最適であると思われます。

私は、ワイス博士の研究室の研究所見が行動上の影響をもたらす最低 TCDD 用量の 1 つであると認めます。ラット出生仔の前立腺におけるアンドロゲン受容体の遺伝子発現の減少に関する我々のデータは、新たな基準を得るために発足した WHO と FAO の共同専門家委員会である JECFA に最近採択された最低 TCDD 濃度です。しか

し、様々なエンドポイントに関して、単一の報告からではなく種々のデータセットを併用して、十分に注意して LOAEL や NOAEL を得る必要があると思います。

最後に、北條氏の本日のプレゼンテーションは、オランダや他の EPI 研究で報告されている行動と認知の微妙な変調に関連する可能性がある実験上の裏付けを提供するという意味で、非常に重要であると思います。ご清聴ありがとうございました。