

ラット青斑核の性差に対するエストロゲン様物質の胎児期および授乳期曝露の影響

久保和彦¹⁾、粟生修司¹⁾、荒井興夫²⁾、大村実³⁾、渡辺るみ²⁾、尾方里香³⁾

九州大学大学院医学研究院 統合生理学¹⁾・衛生学³⁾、獨協医科大学 生理学(生体情報)²⁾

内分泌攪乱化学物質の脳の性分化に及ぼす影響についてはまだよく知られていないが、我々は既に、ラットにおけるビスフェノール A(BPA;5mg/L in drinking water)の胎内及び授乳期曝露の性的二型行動や青斑核の性差に及ぼす影響について報告した(Neuroscience Letters 304:73-76,2001)。今回は、より薄い濃度の BPA のみならず、合成エストロゲンであるジエチルスチルベストロール(DES)および植物性エストロゲンであるレスベラトール(RVT)の青斑核の性分化に及ぼす影響について比較検討した。

13 週齢の Wistar 母ラットを自由交配させ、飲料水に上記物質をそれぞれ混ぜて(BPA: 0.1, 1mg/L, RVT: 5mg/L, DES: 0.05mg/L)、妊娠 0 日より離乳時(生後 21 日)まで母ラットに対してのみ自由に経口投与し、離乳後はすべてのラットに水道水を投与した。13 週齢の子ラットの脳を取り出し、視床下部視索前野の性的二型核および青斑核の大きさ等を調べた。

脳重量は一般にオスの方が重い、この性差は BPA、RVT、DES いずれの曝露群においても保持されていた。また、視床下部性的二型核もオスの方がメスよりも数倍大きい性差が存在するが、すべての曝露群において性差が保持されていた。ところが、青斑核の大きさは、対照群ではメスの方がオスよりも大きいという本来の性差が見られたが、RVT 群ではその性差が消失し、BPA 曝露群および DES 曝露群ではオスのほうがメスよりも大きく性差が逆転した。青斑核の細胞数に関しても、青斑核サイズと同様の結果が得られた。

本研究により、胎児期及び授乳期のエストロゲン様物質曝露は、青斑核の性分化を障害することが明らかになった。特に、BPA(0.1mg/L)曝露群における母ラット当りの投与量は約 30 μ g/kg/day と、ヒトの許容摂取量(50 μ g/kg/day)以下であり、このような極めて薄い濃度でも青斑核の性分化が障害されたことは極めて意義深い。青斑核には脳内ノルアドレナリン(NA)神経細胞の大多数が存在しており、非常に多くの脳機能が青斑核からの NA によってコントロールされている。ラットにおけるこの結果は、同じ哺乳類のヒトにおいても BPA が行動やその他の脳機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。

Estrogenic chemicals disrupt the sexual differentiation of the locus coeruleus (LC) in rats.

Kazuhiko Kubo¹⁾ Shuji Aou¹⁾, Okio Arai²⁾, Minoru Omura³⁾, Rumi Watanabe²⁾, Rika Ogata³⁾

Depts. of Integrative Physiology¹⁾ and Hygiene³⁾, Grad. Sch. of Med. Sci., Kyushu University, Japan

Dept. of Physiology and Biological Information²⁾, Dokkyo University School of Medicine, Japan

In this study, we investigated the effects of the exposure to three estrogenic chemicals during the fetal and suckling periods on the sexual differentiation of the LC. Bisphenol A (BPA 0.1, 1 mg/L), resveratrol (RVT: 5 mg/L), and diethylstilbestrol (DES: 0.05 mg/L) were administered only to mother rats by *ad libitum* drinking, and only tap water was administered to the offspring after weaning. The sex differences (M > F) of the brain weight and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area were retained in all groups. In contrast, the sex differences (F > M) in the volume and neuron number of the LC were abolished by RVT, and inverted by BPA and DES. These results suggest that, in humans, BPA may affect many brain functions including the behavior as a result of the impairment of the sexual differentiation in the LC, because the noradrenergic fibers from the LC project to many brain regions.