

研究課題名

臭素系難燃剤 BDE-209 がラットの超音波コミュニケーションに及ぼす影響と中枢作用機序の解明

共同研究者名

代表者	和田博美	北海道大学大学院文学研究院
分担者	水川葉月	愛媛大学農学部
分担者	碁 苙茗	北海道大学大学院文学研究科
拠点構成員	野見山 桂	愛媛大学理学部

研究目的

臭素系難燃剤 BDE-209 が、どのような作用機序によって社会的場面の超音波コミュニケーションに変異を引き起こすのかを解明する。

研究内容

妊娠 15 日～出産後 21 日目まで、母ラットに BDE-209 を摂取させた。投与量は 0（統制群）、500mg/kg（低投与群）、1000mg/kg（高投与群）とした。生後 22 日目に仔ラットを離乳させ、個別飼育した。生後 43～45 日目の連続 3 日間、同性・同腹の 3 匹を 1 つのケージに入れて仲間遊びを行い、超音波コミュニケーションを 10 分間測定した。生後 104～105 日目に脳、肝臓、血液を採取し、BDE-209、脳内神経伝達物質及びその関連物質、甲状腺ホルモンを測定した。

研究成果

高投与群雄は、仲間遊びで不快感情を示す超音波コミュニケーション（周波数 20-35kHz、長さ 300 ミリ秒以上）が激増した（図 1, 2）。快感情を示す超音波コミュニケーション（周波数 45-70kHz、長さ 300 ミリ秒以下）は減少した（図 2）。他の群には不快感情を示す発声は全く見られなかった。

脳内 BDE-209 の量は高投与群雄（n=11）が $3.29 \pm 0.70 \text{ng/g wet weight}$ (mean \pm SEM)、低投与群雄（n=6）及び肝臓からは検出されなかった。高投与群雄（n=8）の脳内セロトニン量は、低投与群雄（n=7）及び統制群雄（n=8）より減少した（図 3）。

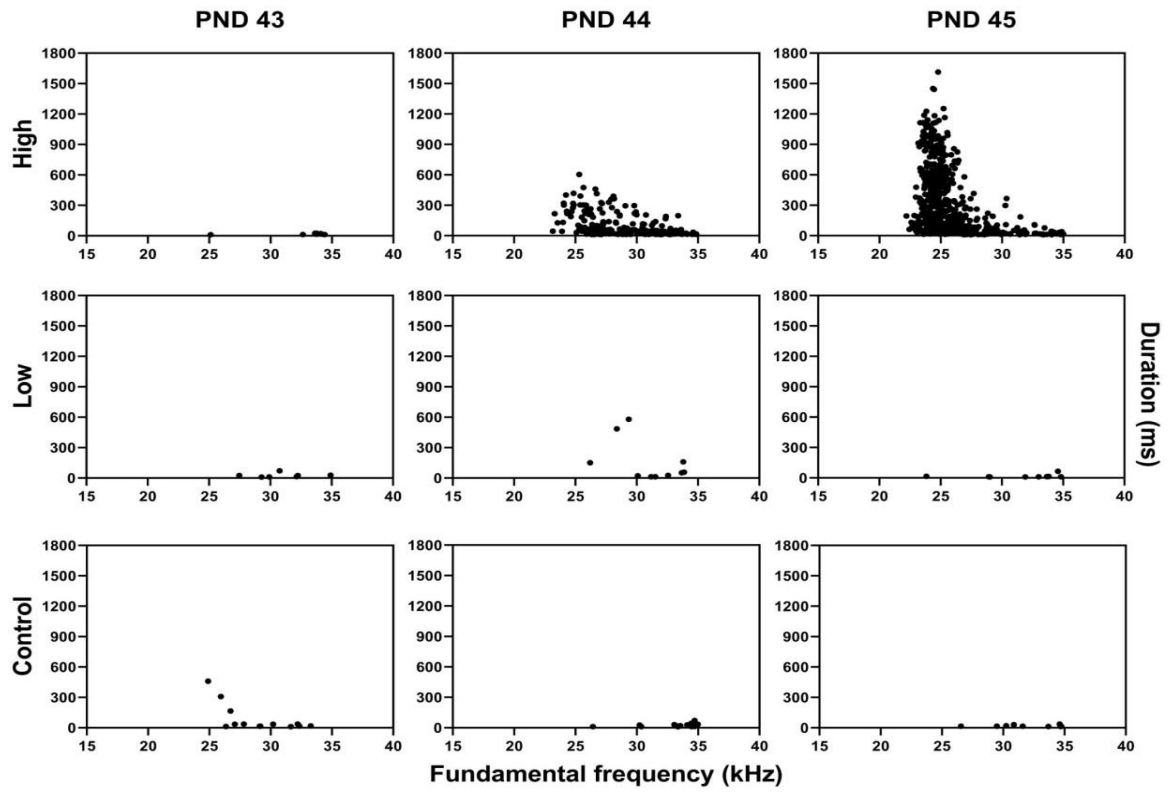


図1 超音波発声の散布図 (X軸は発声の基本周波数、Y軸は発声の長さ)

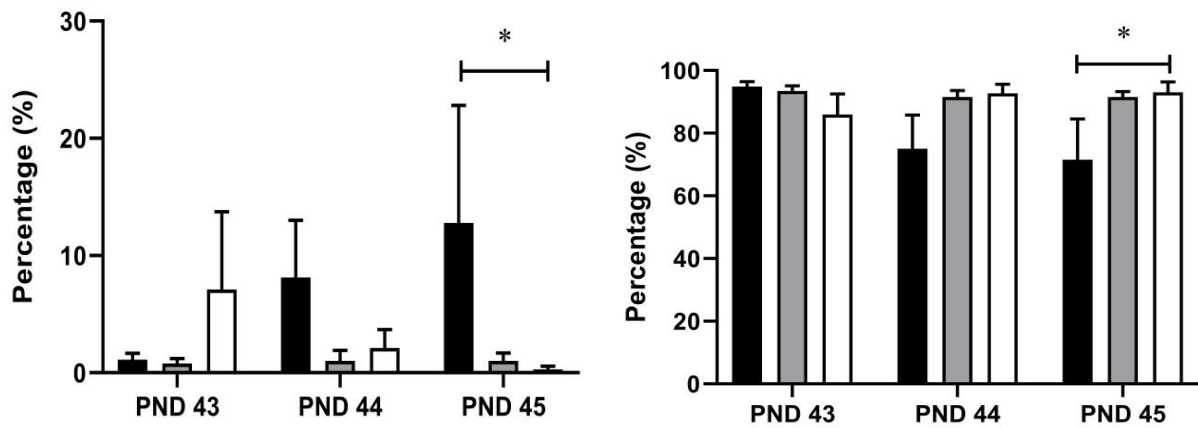


図2 不快感情 (左) と快感 (右) を示す超音波発声の頻度 (%)

■ High, □ Low, □ Control

高投与群雄の血中リバース T3 量は、統制群雄より上昇し（図 4）、高投与群の T4 量には、統制群と比較して低下傾向が認められた。

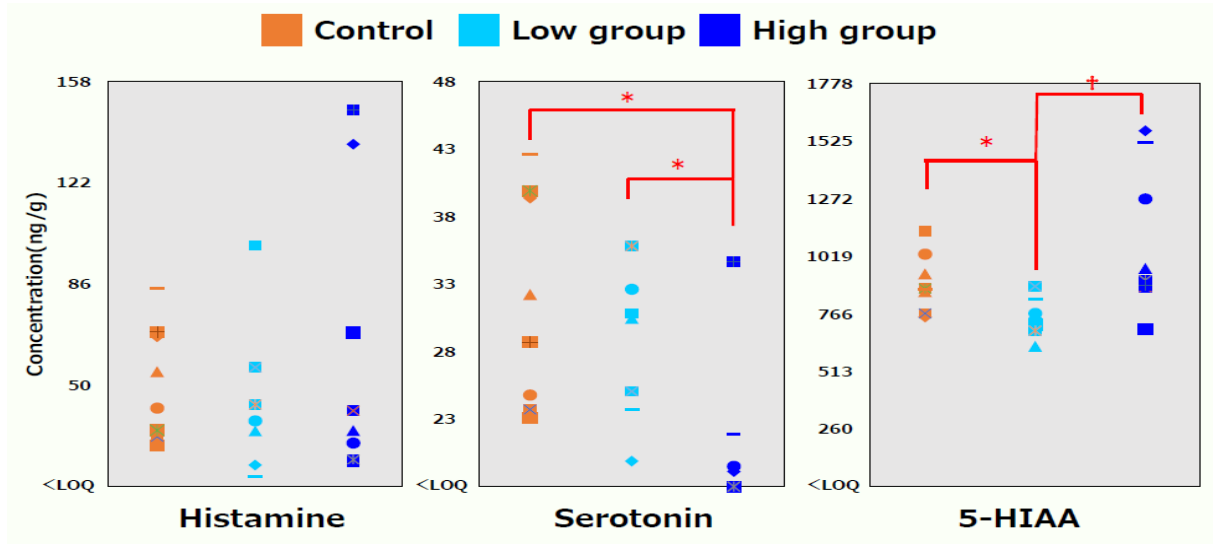


図 3 ヒスタミン、セロトニン、5-HIAA 量 (* $p < 0.05$, † $p < 0.10$) (野島, 2019)

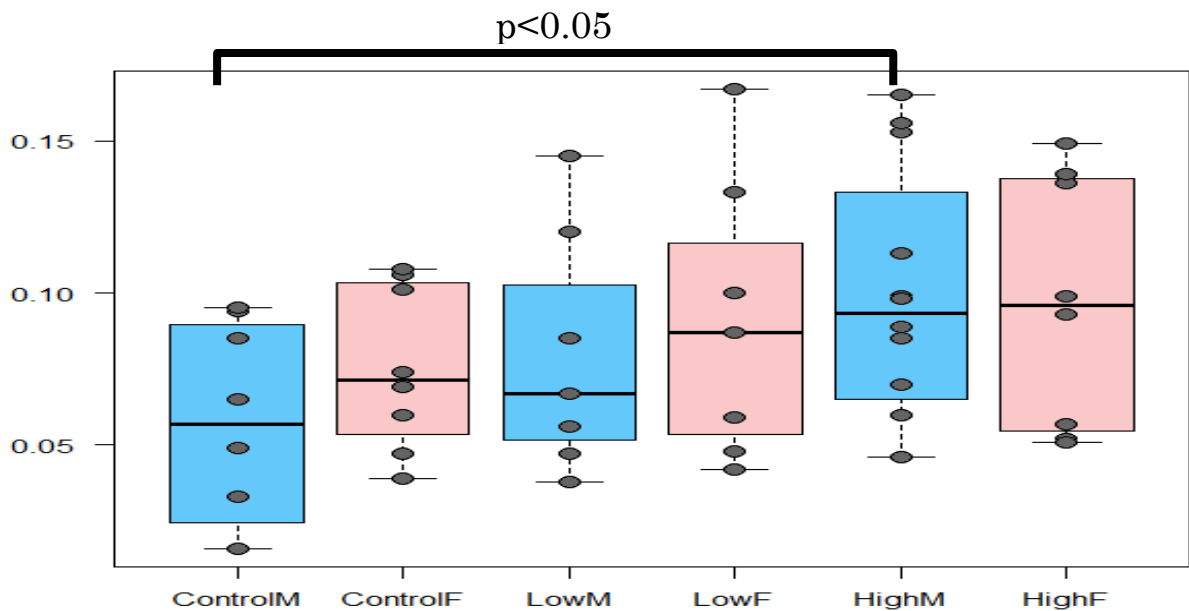


図 4 血中のリバース T3 量 (大久保, 2018)

BDE-209 投与によって、高投与群雄に次のような変化が認められた。

- ①青年期（生後 43～45 日）の仲間遊びで、不快感情を示す超音波発声が激増し、快感感情を示す超音波発声が減少した。
- ②成獣期（生後 104～105 日）の脳から BDE-209 が検出された。
- ③成獣期（生後 104～105 日）の脳内セロトニン量が減少した。
- ④成獣期（生後 104～105 日）の血中リバーズ T3 量が上昇し、T4 量が低下する傾向が認められた。

以上の結果から、BDE-209 の作用機序として次のようなシナリオが想定される。周産期に吸収された BDE-209 は、出生したラットが成獣に達した後まで体内（特に脳）に残留する。BDE-209 は脳内セロトニン代謝に作用して、セロトニン量の低下が起こる。脳内セロトニンが低下すると、ヒトで不安障害が発症すると考えられていることから、ラットでも不安感情が強まったと考えられる。その結果、他個体と接触する仲間遊び場面で不安感情が高まり、不快感情を示す超音波コミュニケーションが激増し、快感感情を示す超音波発声が減少したと推測される。また生理活性のないリバーズ T3 が増加したことにより、相対的に T3 と T4 の比率が低下した。有意傾向ではあるが、T4 量に減少が認められた。T3 や T4 は脳神経系の成長発達に不可欠な甲状腺ホルモンであることから、脳内神経ネットワークの形成が阻害され、仲間遊びのような社会行動に影響を及ぼした可能性も考えられる。

成果発表

1. 野島 由衣、綦 苡茗、和田 博美、田辺 信介、野見山 桂. 母親を介した発達期 BDE-209 曝露による脳神経系およびラット超音波発声への影響評価. 第 22 回環境ホルモン学会. 東京. 2019 年 12 月 13 日.
2. 綦 苡茗、和田 博美. 青年期ラットが仲間遊び中に発する超音波コミュニケーションに及ぼすデカブロモジフェニルエーテル(BDE-210)の影響. 第 5 回北海道大学部局横断シンポジウム. 札幌. 2019 年 11 月 6 日.
3. Qi Y. and Wada H. Effects of decabromodiphenyl ether (BDE-209) on ultrasonic communication upon play fighting in juvenile rats. 17th International Neurotoxicology Association. Düsseldorf, Germany. October 1, 2019.

今後の問題点

これまでの進捗状況は表1の通りである。超音波コミュニケーションでは乳仔期の解析が終了し、青年期と成獣期の解析を進めている。BDE-209によって不快感情を示す超音波発声が増大し、快感情を示す超音波発声が減少するなど、超音波コミュニケーションの変異が認められている。他個体との接近・接触行動が実際どうなっているのかを明らかにするのが今後の課題である。2020年度は仲間遊び、性行動、雄同士の闘争行動を録画して接近・接触行動を解析し、不安感情の高まりと一致した行動変化（接近・接触行動の頻度低下）が観察されるか検証する。また不安水準を測定する行動試験も予定している。

BDE-209、脳内神経伝達物質と関連物質、甲状腺ホルモンは、成獣期検体の一部の分析が終了している。しかしBDE-209を摂取した母親や、離乳後の仔ラットの検体分析はこれからである。来年度も共同利用・共同研究を進め、超音波コミュニケーションや行動の変異を説明できるBDE-209の作用機序を解明する計画である。

表1 共同研究の進捗状況

測定指標	母親	乳仔 (母子分離)	青年 (仲間遊び)	成獣 性行動／闘争行動
超音波		◎	○	○ / ○
行動			△	△ / △
BDE-209	△		△	○
神経伝達物質	△		△	○
甲状腺ホルモン	△		△	○

◎ 終了、○ 進行中（一部終了）、△ 2020年度実施