

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 碁 苡茗 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

BDE-209 が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作用機序を解明するため、以下の点を明らかにする。

1. BDE-209 が不安に及ぼす影響を明らかにする。
2. BDE-209 が社会的相互交渉に及ぼす影響を明らかにする。
3. BDE-209 が血中甲状腺ホルモンに及ぼす影響を明らかにする。

研究内容

1. 妊娠 15 日～出産後 21 日まで BDE-209 を母ラットに摂取させた。摂取量は 0 (統制群) および 1000mg/kg/日 (高投与群)。その仔ラットで高架式十字迷路試験 (生後 30 日), 3 連箱試験 (生後 36~37 日) を行った。両試験の被験体数は高投与群, 統制群ともオス 5 匹メス 5 匹であった。
2. 妊娠 15 日～出産後 21 日まで BDE-209 を母ラットに摂取させた。摂取量は 0 (統制群), 500 (低投与群), 1000mg/kg/日 (高投与群)。出産後 32~34 日の母ラット, 生後 32~34 日, 104~105 日, 167~169 日の仔ラットの血漿中遊離サイロキシン (FT4) と遊離トリヨードサイロニン (FT3) を測定した。

研究成果

■高架式十字迷路試験 不安が亢進するとオープンアームの滞在時間が減少し, クローズドアームの滞在時間が増加する。滞在時間に影響が無いことから, BDE-209 は不安に影響しないと判断した。

■3 連箱試験 社会的相互交渉が阻害されると他個体の居る部屋より空の部屋の滞在時間が, 未知個体の居る部屋より既知個体の居る部屋の滞在時間が増加する。しかし高投与群メスは他個体の居る部屋の滞在時間が統制群メスより増加し (図 1, $p < 0.05$ と $p < 0.01$), 相互交渉がむしろ促進された。既知個体の居る部屋と未知個体の居る部屋の滞在時間には, BDE-209 の影響は無かった。このことから BDE-209 は社会的相互交渉を阻害しないと判断した。

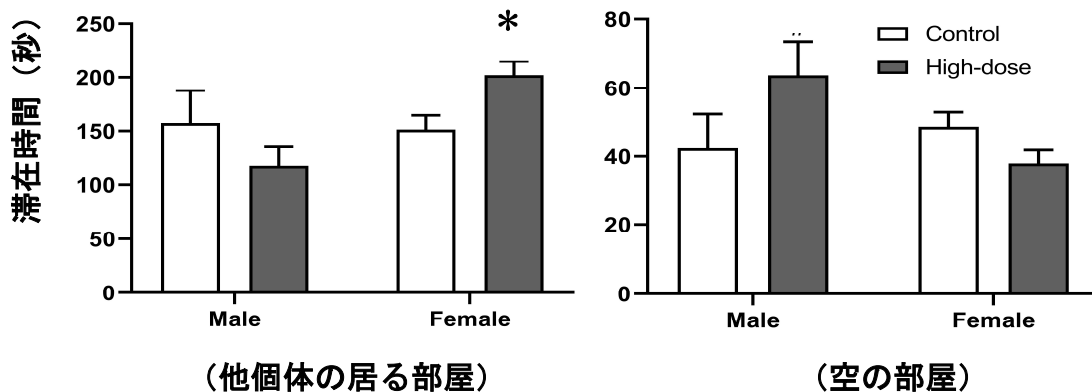
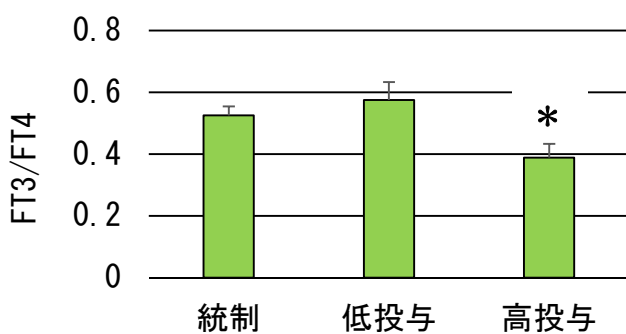


図1 他個体の居る部屋と空の部屋の滞在時間（平均とSEM）

* $p < 0.05$ vs 統制メス

■甲状腺ホルモン 出産後32~34日の母ラット（統制群，低投与群，高投与群



各8匹)のFT3およびFT4にはBDE-209の影響がなかった。しかし高投与群のFT3/FT4は低投与群より低下した(図2, $p < 0.05$)。

図2 出産後32~34日の母ラットFT3/FT4（平均とSEM）

* $p < 0.05$ vs 低投与群

生後32~34日の仔ラット（統制群オス12匹，低投与群オス8匹，高投与群オス8匹，統制群メス10匹，低投与群メス10匹，高投与群メス7匹）のFT3では，高投与群オスは低投与群オスより，高投与群メスと低投与群メスは統制群メスより増加した(図3, $p < 0.05$)。

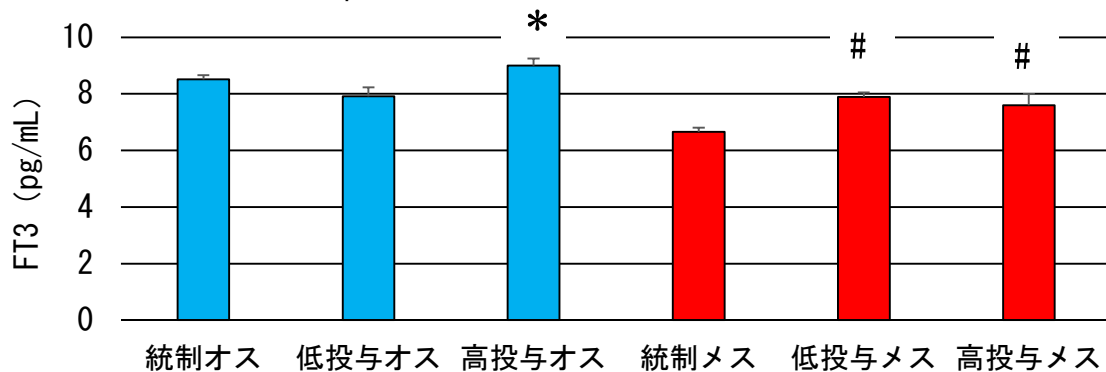


図3 生後32~34日の仔ラットFT3（平均とSEM）

* $p < 0.05$ vs 低投与群オス, # $p < 0.05$ vs 統制群メス

高投与群メスと低投与群メスのFT4は統制群メスより上昇した(図4, $p < 0.05$)。オスのFT4には影響が無かった。FT3/FT4にもBDE-209の影響は無かった。

生後104~105日の仔ラット(統制群オス11匹, 低投与群オス7匹, 高投与群オス7匹, 統制群メス8匹, 低投与群メス7匹, 高投与群メス6匹)では, 高投与群メスのFT4が低投与群メスや統制群メスより上昇した(図5, $p < 0.05$)。オスには影響が無かった。FT3およびFT3/FT4にもBDE-209の影響は無かった。

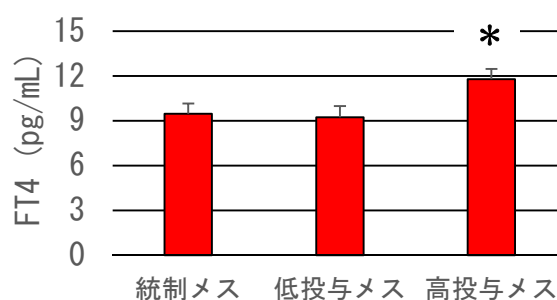
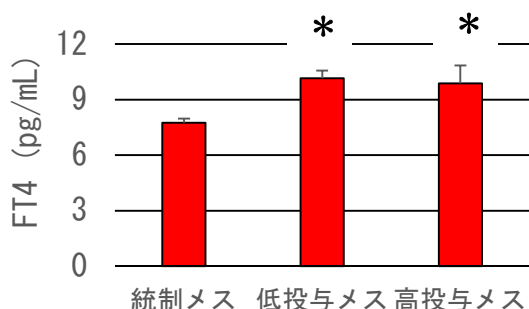


図4 生後32~34日の仔ラットFT4 (平均とSEM) * $p < 0.05$ vs 統制群メス 図5 生後104~105日の仔ラットFT4 (平均とSEM) * $p < 0.05$ vs 低投与群メス, 統制群メス

生後167~169日の仔ラット(統制群オス10匹, 低投与群オス12匹, 高投与群オス8匹, 統制群メス12匹, 低投与群メス10匹, 高投与群メス6匹)では, 高投与群のFT4が低投与群や統制群より上昇した(図6, $p < 0.05$)。FT3/FT4にもBDE-209の影響があり, 高投与群は低投与群や統制群より低下した(図7, $p < 0.05$)。FT3にはBDE-209の影響が無かった。

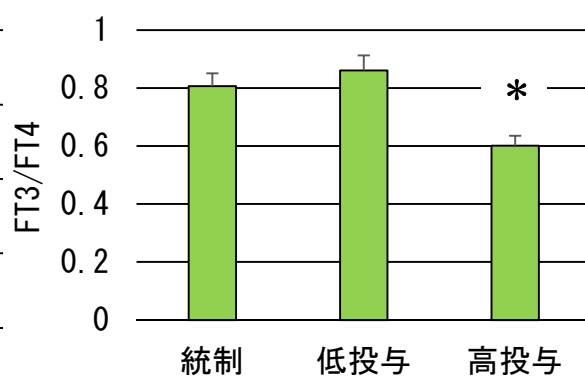
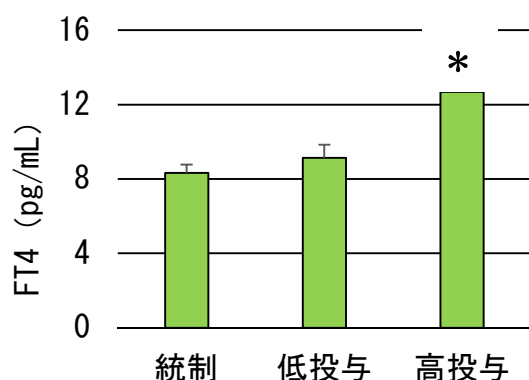


図6 生後167~169日の仔ラットFT4 (平均とSEM) * $p < 0.05$ vs 低投与, 統制 図7 生後167~169日の仔ラットFT3/FT4 (平均とSEM) * $p < 0.05$ vs 低投与, 統制。

■結果のまとめと考察

高架式十字迷路試験の結果から、BDE-209 は不安傾向に影響しないと判断した。3 連箱試験でも、他個体の居る部屋や未知の個体が居る部屋の滞在時間が減少することはなく、メスではむしろ増加した。このことから社会的相互交渉が阻害されることはないと判断した。BDE-209 は不安や恐怖の情動を増強させて社会的相互交渉を阻害することはないと考えられる。ただし昨年度の仲間遊び実験では、激しい攻撃行動（ボクシング・レスリング・ピンニング（磔のように相手を床へ押さえつける行動））は減少しており、激しい攻撃行動に発展するような相互交渉が抑制されることも判明した。

甲状腺ホルモンの分析により、BDE-209 を投与された母ラットの FT3/FT4 値が低下し、FT3 と FT4 のバランスが崩れていることが判明した。その影響は仔ラットにも見られ、生後 32~34 日目では FT3 と FT4 が、生後 104~105 日と生後 167~169 日では FT4 が増加した。FT3 と FT4 の増加はメスで顕著であった。生後 167~169 日では FT3/FT4 値も低下し、FT3 と FT4 のバランスが崩れていることも判明した。Qian ら (2019) は、周産期の母マウスに BDE-209 を投与すると生後 21 日の仔マウスの FT3・FT4 が増加し、FT4 は生後 60 日でも増加が見られると報告している。これは 3 型ヨードサイロニン脱ヨード酵素の mRNA やタンパク質発現が、BDE-209 によって阻害されるためと考えられている。本研究のラットでも生後 32~34 日目では FT3 と FT4 が、生後 104~105 日と生後 167~169 日では FT4 のみが増加しており、Quian らの結果と全く一致している。BDE-209 は 3 型ヨードサイロニン脱ヨード酵素に作用することで甲状腺ホルモン系を攪乱すると考えられる。

引用文献

Qian B., Wang C., Zhao C., Jiang R., & Song J. Effects of maternal exposure to BDE209 on neuronal development and transcription of iodothyronine deiodinase in offspring mice. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 29(8): 569-579. 2019.

成果発表

Qi Y., Nomiyama K., & Wada H. BDE-209 impaired social interactions in juvenile rats. 環境ホルモン学会. 2021 年 9 月 13 日 (オンライン発表).
Qi Y. & Wada H. BDE-209 reduced aggressive interactions in juvenile rats. 第 7 回北海道大学部局横断シンポジウム. 2021 年 10 月 1 日 (オンライン発表).

今後の問題点

これまでに完了した研究および今年度の研究成果を表 1 にまとめた。これまでの 3 年間の研究にもとづき、BDE-209 について次のような仮説を提案できる。

1. 不安や恐怖といったネガティブな情動に影響しない。
2. 社会的相互交渉を阻害しない。むしろ親和的な相互交渉を促進する。
3. しかし激しい攻撃行動は抑制される。

これらの仮説が正しければ、BDE-209 によってオス—メス間の求愛・交尾行動が促進され、快感情を反映する短い高周波数の超音波コミュニケーションが増大すると推測される。一方、発情したオス—オス間では縄張りや交尾のパートナーをめぐる激しい優劣闘争が起こり、不快感や苦痛を反映する長い低周波数の超音波コミュニケーションが生じる。BDE-209 はこれらの攻撃行動を抑制すると推測される。求愛・交尾行動の画像解析、オス同士の攻撃行動の画像解析、およびこれらの相互交渉中に発せられた超音波コミュニケーションの解析を進め、仮説と一致するかどうか検証する必要がある。

BDE-209 の甲状腺ホルモン作用はメスで顕著であった。その理由を明らかにする必要がある。また BDE-209 の作用機序を解明するために、脳および肝臓の残留量、脳内神経伝達物質および関連代謝物の測定も続いている。これらの成果を総合的に判断し、BDE-209 が社会的相互交渉や超音波コミュニケーションに及ぼす影響を解明していく。

表 1 共同研究の進捗状況

ラット	母 仔			
	乳仔期		思春期	成獣期
発達期	乳仔期		思春期	成獣期
体重	◎	◎	◎	◎
超音波 コミュニケーション	母子分離(◎)		仲間遊び(◎)	交尾行動(○) 闘争行動(◎)
社会的相互行動			仲間遊び(◎)	交尾行動(○) 闘争行動(○)
不安様行動			高架式十字迷路(◎)	
他個体認知			3連箱試験(◎)	
BDE-209	○		○	○
脳内神経伝達物質	○		○	○
甲状腺ホルモン	◎		◎	◎

(今回の成果, ◎完了, ○進行中)