

酸化ストレスと神経炎症を介した発達神経毒性の新たなAOP解明

西村 有平¹, 弓削 瑞葵¹, 白水 崇¹, 鹿島 誠²

¹三重大学 大学院医学系研究科 統合薬理学, ²東邦大学 理学部 生物分子科学

【目的】

「酸化ストレス」と「神経炎症」は発達神経毒性のAdverse Outcome Pathway (AOP) における重要なKey Event (KE) であることが明らかにされつつある。また、発達期の化学物質曝露により誘導される「酸化ストレス」と「神経炎症」は脳の領域により異なることも解明されつつある。本研究の目的は、「酸化ストレス」と「神経炎症」を脳の領域毎に評価できるゼブラフィッシュを作製し、このゼブラフィッシュ仔魚を用いた新たな発達神経毒性試験法を確立することにより、毒性発現機序に基づくAOPを解明することである。

【目標】

中枢神経系の常在マクロファージであるミクログリアは、脳における酸化ストレス制御に密接に関与する。また、ミクログリアの形態は神経炎症の状態に応じて変化する。本研究の目標を以下に示す。

1年目：ミクログリアにおいて、酸化ストレスの指標である過酸化水素と還元型・酸化型グルタチオン比 (GSH/GSSG) を可視化するゼブラフィッシュを作製する。

2年目：このゼブラフィッシュの受精卵に化学物質を曝露し、ミクログリアにおけるH₂O₂やGSH/GSSGの変化を定量化するとともに、ミクログリアの形態や脳内における分布を定量的に評価できる試験法を確立する。

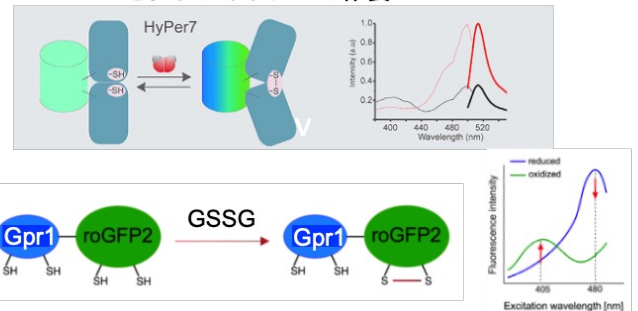
3年目：確立した試験法を用いて複数の化学物質の発達神経毒性を評価し、その結果に基づいて化学物質を分類する。さらに、シングルセル解析を用いて同じ分類の化学物質に共通するKEを同定する。これらの解析により、酸化ストレスと神経炎症が関与する発達神経毒性の新たなAOPを解明する。

【期待される研究成果】

「酸化ストレス」と「神経炎症」を脳の領域毎に評価できるゼブラフィッシュ試験法を確立することにより、発達神経毒性のAOP解明が加速し、化学物質が子どもの神経発達に与える影響を正しく評価し、化学物質を適切に利用して持続可能な社会を実現することに貢献しうる。

1年目：ミクログリアのH₂O₂, GSSGを可視化する

ゼブラフィッシュの作製



2年目：ミクログリアの形態、H₂O₂, GSSGを用いた

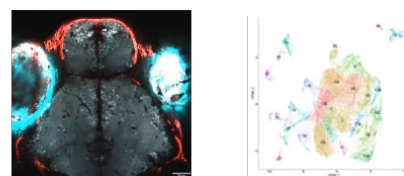
化学物質の発達神経毒性評価と分類

	終脳				中脳				小脳				分類
	球形度	内接球半径	H2O2	GSSG	球形度	内接球半径	H2O2	GSSG	球形度	内接球半径	H2O2	GSSG	
化学物質1	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	A
化学物質2	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	A
化学物質3	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	A
化学物質4	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	A
化学物質5	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	B
化学物質6	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	B
化学物質7	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	B
化学物質8	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	B
化学物質9	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	C
化学物質10	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	C
化学物質11	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	C
化学物質12	高	大	高	高	低	小	低	低	低	小	低	低	C

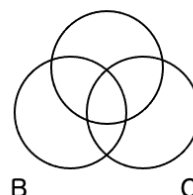
3年目：シングルセル解析を用いた発達神経毒性

の新たなKE同定とAOP解明

ゼブラフィッシュ仔魚脳のシングルセル解析



グループA



グループ特異的な
遺伝子発現変化
(KE) を同定

薬物や遺伝子改変によりKEに介入し

ミクログリア表現型の変化を検証 (新たなAOPを解明)