

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説明

西村 有平¹, 弓削 瑞葵¹, 小岩 純子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。

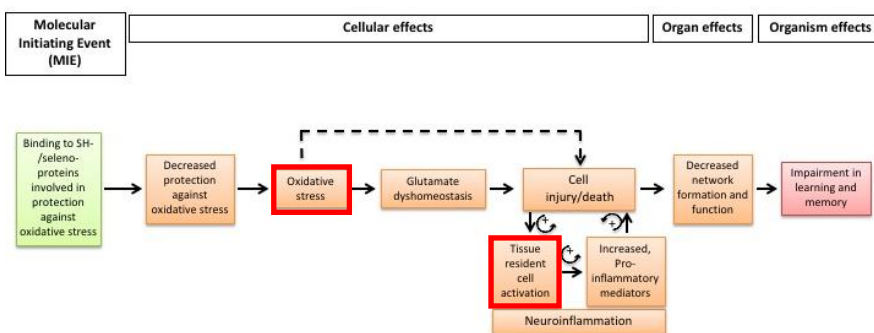
【目標】

- 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(第13期)：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(第14期)：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(第15期)：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。

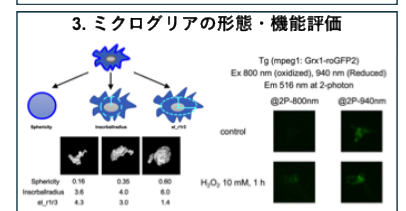
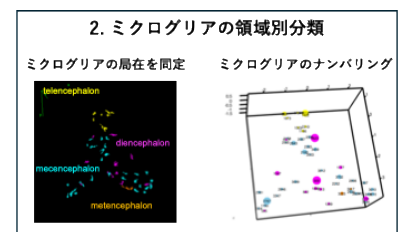
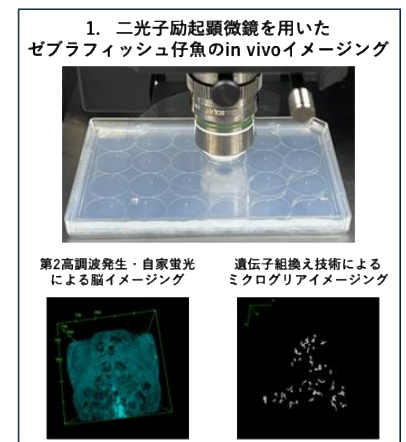
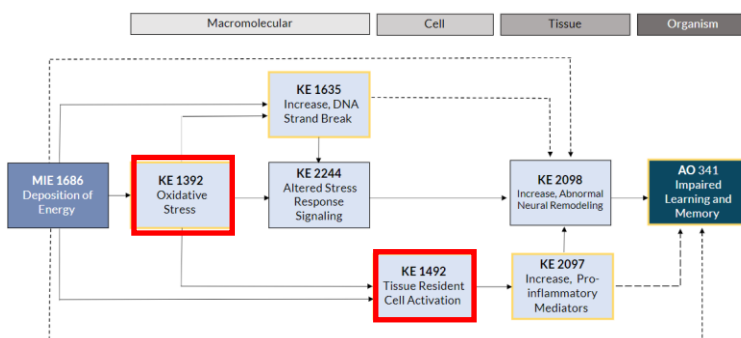
【期待される研究成果】

「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。

AOP: 17 Oxidative stress and Developmental impairment in learning and memory



AOP: 483 Deposition of Energy Leading to Learning and Memory Impairment



ミクログリアの酸化ストレスは

- 脳内で最初に起こるKEの一つ
- ミクログリアの機能障害と関連
- アストロサイトやニューロンの炎症と関連