

### 計画 7-3

サル脳発達過程の神経細胞死および生存  
におよぼす環境化学物質の影響

川島誠一(都臨床医学総研・遺伝情報)

環境化学物質の多くは、脳血管関門を通過して神経細胞に損傷を与える可能性が高い。そこで本研究では、環境化学物質に曝露したサルの脳を対象にして、神経細胞の発達過程における細胞死を解析し、環境化学物質が神経系におよぼす影響を調べた。

成体の雌サルを用いてフタル酸エステルや 3-メチルコラントレンなどの化学物質を投与実験してサルの諸臓器を採取した。脳、肝臓、小腸その他から迅速に mRNA を分取したのちに薬物代謝酵素への影響をシトクローム P450 や抱合系の GST などのプライマーを用いて RT-PCR 法により測定した。P450 と GST の mRNA 増加は肝臓で最も高く、小腸や脳においても増加していた。酵素の局在を調べるため、中性フォルマリン液で固定した組織切片を作製して酵素抗体の免疫組織染色を行い観察したところ肝臓実質細胞、小腸上皮細胞および脳の各細胞に豊富な分布が観察された。投与された化学物質により誘導されるシトクローム P450 や抱合系の薬物代謝酵素は、質的・量的に大きく異なっていることが明らかになった。脳についても反応が見られた事は、環境化学物質による神経細胞の生死に影響する可能性があり、Tunel および DNA ラダー法や細胞死抑制因子の発現などから神経細胞死について現在検討を進めている。

### 計画 7-4

サルにおけるフタル酸エステルの代謝機構の研究

矢野一行(埼玉医科大学・化学)、浅岡一雄(京大霊長研・遺伝子情報)

弱いながら内分泌攪乱作用を持つとされるフタル酸エステルは利便性のため多数のプラスチック製品に含めて使用されている。最近の我々の調査において、野生および人工飼育のサルにフタル酸エステル (DEHP) が見いだされ日本の環境への人工産物の広がりが改めて確認されている。今回は多数のサルについて新たなフタル酸エステル (DBP) について取り込みを調べた。またサルは人に最も近い動物であり種差の面から研究することは大切であるため、フタル酸エステルの残留性や代謝についてサルを用いて調べた。

今年度は多数のサルについて血液を採取して個体毎のフタル酸エステルの取り込みを調べた。今まで検出されていた DEHP フタル酸エステルに加えて DBP フタル酸エステルが殆どのサルの血液に残存していることを見いだした。両フタル酸エステルの取り込みはサルの年齢や性により幾分差はあるものの有意差は認められなかった。しかし、いずれのフタル酸エステルにおいても野生および人工飼育のサルの間に有意な差が認められた。DEHP は野生サルにおいて DBP は人工飼育サルにおいて取り込みが多かった。これらはサルの生息する環境の差を反映しているものと思われる。サルの臓器組織におけるフタル酸エステルの代謝について検討したところ、速くて短い代謝のちに遅い代謝が長く続く二相性の代謝からなっていた。この代謝特性はサルのフタル酸エステル残留性と関連すると示唆された。