

文科省・科学技術振興調整費・産学官連携 プロジェクト 「環境ホルモン記憶学習攪乱のテラード多電極計測」

研究代表者 川戸 佳

テラード多電極解析法を開発し、環境ホルモンの記憶学習攪乱を解析する革新的な計測法を確立するのが本プロジェクトの目標である。

我々は、環境ホルモン(擬似女性ホルモン)が哺乳類の海馬で記憶学習に急性にはっきりした攪乱を与えることを発見し、その分子メカニズムの解析に多大な実績を挙げている。記憶学習への環境ホルモン作用として、電気生理測定で神経シナプス伝達の長期増強が、女性ホルモン作用とは反対方向に、変動することを見出した。一方、多電極脳神経測定装置を用いると、電極1本を用いる通常の電気生理実験と異なり、海馬や大脳前頭葉などの神経ネットワーク全体の同時解析が行えるので、多くの神経シナプス伝達を攪乱する環境ホルモン効果の完全な二次元マップ解析が行える。しかし海馬・大脳皮質の神経ネットワークの構造はラット・マウスなどの動物の種類や子供や成獣で大きく異なるので、現在の単純な基盤の目の多電極配列では、目的とする特定の神経対を刺激・計測することが困難なことが多い。

本共同研究では、脳スライスの神経配列に個別に対応した多電極配列をフォトリソグラフィー技術で作成することにより、動物種や脳の部位に個別に対応したテラード多電極解析法を開発して、微弱な環境ホルモンの影響を記憶学習(長期増強)計測で検出する革新的な世界標準法を確立することを目的とする。それを用いて、ビスフェノール A・DES・ダイオキシンを始めとして70種以上に及ぶ環境ホルモンの脳記憶学習への攪乱をスクリーニングする。

関連リンク: http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/chousei/index.htm

課題名 「環境ホルモン記憶学習攪乱の新型多電極計測」
研究代表者名 「川戸 佳」
提案機関名 「東京大学大学院・総合文化研究科」

研究の目標・概要

1. 共同研究の主旨

環境ホルモンや脳女性ホルモンの記憶学習効果研究に大きな実績のある代表者と、多電極神経計測MED64を開発し脳神経の記憶学習を計測している、国際的に有力なメーカーであるアルファメッドサイエンスとが連携して、環境ホルモン（擬似女性ホルモン）による記憶学習の攪乱を、異なる脳部位や動物種に対応したテーラーメイド多電極計測法を開発することで、解析することを目標とする。

2. 目標

研究開始後1年目の目標 脳部位・動物種に対応したテーラーメイド多電極計測装置を開発
研究開始後2年目の目標 環境ホルモンの記憶学習攪乱を海馬（大脳の一部）や前頭葉・異なる動物で解析
研究開始後3年目の目標 環境ホルモン攪乱テーラーメイド多電極解析法による高速高精度スクリーニング法を確立する

3. 内容

海馬や大脳皮質が主な標的である環境ホルモンの記憶学習攪乱は、脳女性ホルモンの神経作用（長期増強・長期抑制のモジュレーション）を攪乱することによって起こる。作用部位であるシナプスに存在する女性ホルモン受容体sERaが存在する特定神経を狙って刺激し測定するテーラーメイド多電極解析法を開発して、記憶学習を攪乱する環境ホルモンの高速高精度スクリーニング法を確立する。

4. 新規性

これまでの世界の研究から、ごく微量な（ナノモル濃度）環境ホルモンの脳記憶学習への影響は、解剖学的な神経の配線変化や酵素の分布変化などでは全く捉えることは出来ていない。最近、神経シナプス伝達の電気生理検出が一番感度が良いことが解明できたことから、この期を逃さず新しい環境分析法として世界水準を抜く技術開発が可能と考える。

研究開発の現状等

環境ホルモン及び脳が合成する女性ホルモンの記憶学習に及ぼす効果を電気生理学的に解析を行っているのは世界的に東大川戸研のみである。女性ホルモンの神経保護活性化効果に関しては多くのライバルが研究している。2次元ネットワーク解析用のガラス基板上多電極製品を市販しているのは他にドイツマルチチャンネルシステム社があるが、後発であり、アルファメッド社はトップレベルの実績を持っている。

研究進展・成果がもたらす利点

脳記憶学習を攪乱する環境ホルモンの高精度高速スクリーニング法は、環境分析・環境医学の分野において世界から熱望されている革新的な技術であり、世界の環境ビジネスの1つの代表的な役割を担うであろう。世にあふれている有害化学物質の知能発達への悪影響を心配している国民の不安を解消し、花粉症のように深刻化する前に防ぐことで、医療費の削減にも貢献する等の効果も期待される。

共同研究内容及び体制

東京大学

アルファメッドサイエンス

従来型多電極装置MED64による計測でのデータ収集に基づき、神経配置にあわせた電極配置の設計

【神経配置の例】

a) 女性ホルモン受容体を含む神経分布に対応

b) ラット・マウスのサイズの差に対応

c) 新生児・成獣の差に対応

d) 海馬・大脳前頭葉・視覚野等の差に対応

e) 鳥のさえずり中枢やカエル脳に対応

フォトレジストマスクの作成

ガラス基盤への微細加工

新型多電極装置試作
システムデザイン検討

代表的環境ホルモン(DES/BPA/PCB)を使用し攪乱の測定法を最適化

電極や回路の最終仕様決定

解析ソフトの仕様決定

テーラード装置最終版の製作
多電極配列・配線などの改良完成
解析ソフトの改良完成

多種類の環境ホルモンの攪乱のスクリーニングとデータベース化

環境ホルモン記憶学習攪乱のテーラード多電極計測法の確立