

環境要因による相乗的生殖機能抑制 - ストレスとネオニコチノイド系農薬の複合影響評価

要旨

ネオニコチノイドは 1990 年代に昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChRs) として開発されたが、哺乳類型 nAChRs にも結合能を持ち、神経細胞に対しても異常性興奮反応を引き起こすことが示され、不測の影響を昆虫以外へ与える可能性が懸念されている。本研究では、nAChRs 発現を変化させ、生殖機能抑制を引き起こす環境ストレス下において、ネオニコチノイドの 1 種クロロチアニジン (CTD) が哺乳類の行動及び生殖機能に与える複合影響を検証した。

市販のダントツ水溶剤 (住友化学) 中の忌避剤を除去し、製品中に含まれる CTD を高純度 (93~97%) に精製することに成功した。上記の CTD を一定量配合 (0, 10, 50, 250 mg/kg/day) した経口補水ゲルを 8 週齢雄 C57BL/6 マウスに与え、6 種の軽度ストレスより 2 つを毎日順序無作為に与える慢性予測不能ストレスに 4 週間複合曝露した。曝露期間中のゲル摂取量を 1 日毎に測定し、曝露最終日に 10 分間の Open Field 試験における総移動距離及び中心区画滞在時間を計測した。その後、それぞれのマウスを 4%PFA により灌流固定し、摘出した精巣を重量測定及び組織学的解析に供した。

Open Field 試験の結果、値の減少が不安様行動の指標となる中央区画滞在時間は、CTD 及びストレスの単独及び複合曝露により有意に減少した。ストレス曝露群精巣においては多核巨細胞の出現、CTD 曝露群精巣においては生殖細胞脱落による精上皮空胞変性が観察された。さらに、高濃度群において生殖細胞のほとんどが脱落しセルトリ細胞のみで構成される精細管が散見された。複合曝露群精巣においては、主要な抗酸化酵素である GPx4 及び Mn-SOD の陽性反応減弱が認められ、上記の精細管においては異所性陽性反応がみられた。環境ストレス下においては CTD 単独曝露時より不安様行動を引き起こしやすい可能性が示された。一方、精巣においては、生殖細胞が CTD 及びストレスによる酸化ストレスの第一標的となり、内腔へ脱落、もしくはセルトリ細胞に貪食されることで精巣組織構造に異常を引き起こすことが示唆された。

以上の結果から、CTD とストレスは行動及び生殖機能に対し相加的に影響を与えることが示された。脳内においてニコチン等の nAChRs リガンドは、その脱感作及び活性変化を引き起こすことで様々な行動影響を及ぼすことが知られている。本研究においても、慢性的な CTD 及びストレス複合曝露は、nAChRs の脱感作及び nAChRs 発現減少を介したコリン作動性伝達減弱を引き起こし、不安様行動を惹起する可能性が考えられた。一方、精巣においては、生殖細胞が CTD やストレスによる酸化ストレスの第一標的となり、内腔へ脱落、もしくはセルトリ細胞に貪食されることで精巣組織構造に異常を引き起こすことが示唆された。

本研究は環境要因による複合影響の一例として、ネオニコチノイド系農薬及びストレスが相加的に影響することを検証し、環境化学物質及びストレス感受性における個体差を説明する糸口を与える初めての成果である。しかしながら、そのメカニズムは依然として複雑であり、中枢神経系における nAChRs 発現変動を含むさらなる詳細な解析が必要であると思われる。