

## 平成 21 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名（注：学位論文題名が欧文の場合は和訳をつけること）

サル胚性幹細胞由来神経幹細胞の分化過程に対するメチル水銀の影響

Effects of methylmercury on differentiation of monkey  
embryonic stem cell-derived neural stem cells

学位の種類： 修士（健康科学）

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻

フロンティアサイエンス系

学修番号：08898605

氏名：久米 伸恵

（指導教員名：井上 順雄）

注：1,000 字程度（欧文の場合 300 ワード程度）で、本様式 1 枚（A 4 版）に収めること

脳神経系の発達において、神経幹細胞の増殖と分化の過程が秩序をもって進行することは、構造的及び機能的に正常な中枢神経系が構築されるために極めて重要である。水俣病の原因物質であるメチル水銀は、成体の脳神経系に重大な障害を引き起こすだけでなく、母体を通じて胎児へ作用することによって、小頭症や知能発育障害、運動機能障害などの顕著な発達神経毒性を示し、胎児性水俣病を引き起こす。したがって、メチル水銀が胎生期の神経幹細胞の増殖や神経細胞への分化に対して重大な影響を与えると推定されるが、これまで十分な研究は行なわれていない。当研究室はすでにマウス、及び、サル胚性幹細胞（ES 細胞）から、Neural Stem Sphere（NSS）法によって調製した神経幹細胞の増殖が、低濃度のメチル水銀によって抑制され、細胞死が誘導されることを報告した。そこで本研究では、サル ES 細胞由来神経幹細胞を用いて、神経幹細胞の分化過程に対するメチル水銀の影響を検討した。神経幹細胞は、分化誘導用の培地中で培養することによって、その増殖が抑制され、主に神経細胞へ分化することを確認した。このとき、分化誘導を開始すると同時に、培地中に最終濃度 0, 100, 300, 1000, 3000 nM のメチル水銀を添加し、4 日間培養することによって、メチル水銀の影響を解析した。その結果、分化誘導条件下でも、細胞数が低濃度のメチル水銀によって、濃度依存的に減少することを明らかにした。そして、増殖条件下の神経幹細胞よりも神経細胞への分化過程の細胞のほうが、メチル水銀に対する感受性が高く、細胞死が誘導されること、さらに、分化誘導開始直後からメチル水銀の影響を受けることを明らかにした。形態学的、免疫化学的および遺伝子発現解析からも、神経細胞への分化誘導が濃度依存的に阻害されることを確認した。これなどの結果から、神経幹細胞から神経細胞へ分化する過程の細胞はメチル水銀の影響を受けやすく、さらに、分化した神経細胞は神経幹細胞やグリア細胞よりもメチル水銀の影響を受けやすいことが示唆された。これらは、低濃度のメチル水銀が胎児性水俣病を引き起こす一因となる可能性がある。