

S04-1 メチル水銀の部位特異的な中枢神経障害発現要因としての血管毒性

○廣岡 孝志¹, 鍛冶 利幸²

¹北陸大フロンティア, ²北陸大薬

メチル水銀中毒による脳組織の傷害部位とその程度は曝露時期により大きく異なる。胎児では脳の全域が傷害されているのに対し、成人では大脳皮質の中心回、側頭回および視覚野の鳥距溝周辺組織や小脳の顆粒細胞層などに部位特異的に強い傷害が認められる。この部位選択的な神経障害の発生機序として、メチル水銀曝露の初期病変として浮腫が発生し、これに起因した組織の循環障害が特に深い脳溝周辺で顕著になり、その近傍の神経細胞が傷害されるという「浮腫仮説」が実験動物の病理組織学的所見を基に提唱されている。微小血管の透過性亢進は浮腫発生の重要なメカニズムの1つであるので、脳微小血管の透過性の亢進に決定的な役割を果たすVEGFシステムに対するメチル水銀の作用を調べた。その結果、メチル水銀は脳微小血管を構成する2つのcell type –内皮および周皮細胞– に対して特異的な作用を示すことが分かった。すなわち、メチル水銀は内皮細胞に対してはVEGFシステムにおける機能的受容体VEGFR2およびそのデコイ受容体VEGFR1ならびにPIGF（VEGFR1に選択的に結合して間接的にVEGFR2の応答性を高めるVEGFファミリーの一員）の発現を上昇させた。一方、周皮細胞においては、メチル水銀はVEGF-Aの発現を上昇させていた。これらの結果は、VEGFAの内皮-周皮自己/傍分泌型システムが脳微小血管におけるメチル水銀の毒性発現の標的であり、その活性上昇が「浮腫仮説」の分子基盤であることを示唆している。