

環境化学物質によるドーパミン神経疾患モデルラットにおけるDOHaD 仮説の検証

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石堂, 正美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2976

環境化学物質によるドーパミン神経疾患モデルラットにおける DOHaD 仮説の検証

石堂正美

国立環境研究所・環境リスク研究センター

【背景・目的】

環境化学物質の対するドーパミン神経系の脆弱性が報告されてきている。中枢のドーパミン神経は、快・不快などの情動、注意、意欲、報酬、薬物依存、歩行運動などにかかわっている。老人性神経変性疾患であるパーキンソン病の原因は不明であるが、農薬なども 1 因として指摘され、黒質線条体のドーパミン神経が選択的に変性する。安静時の振戦、筋固縮、寡動等の運動障害を示す。また、パーキンソニズムモデル動物は、選択的なドーパミン神経毒や数種類の農薬を成熟動物に曝露することにより作製されてきている。

様々な老人性疾患の原因は子供の時期にあるとする、いわゆる Barker 仮説に立脚すれば、子供の時期にドーパミン神経に損傷を負うことが引き金となり、その後のドーパミン神経が加速度的に脱落していくと考えられ、その結果、60 歳前後では生存しているドーパミン神経は 20%以下に減少するためパーキンソン病を発症すると解釈できる。

そこで、本研究では 2 つのドーパミン神経疾患ラットを作成し、DOHaD 仮説を拡大的に検証した。

【対象・方法】

ラットは、MF 飼料 (オリエント酵母社) で飼育した。MF 飼料成分は、一般成分 (粗蛋白質、粗脂質、粗灰分、粗繊維、可溶性無窒素物)、ビタミン類、ミネラル類である。

パーキンソニズムモデルラットの作製：7~9 週齢雄 Wistar ラットの背後に環境化学物質を充填した浸透圧ポンプ (3 mg ロテノン/kg/day) を埋め込み慢性曝露により作製した。

多動性障害モデルラットの作製：生後 5 日齢の雄 Wistar 系ラットに環境化学物質 (1~3 mg/kg) を経口投与した。ヒトの学童期に相当する 4~5 週齢から自発運動量を測定した。

自発運動量の定量：防音箱に遠赤外線を利用した温度センサーを備えた Supermex system (室町機械 (株)) を用いて測定した。主に、移所行動を測定するが、立ち上がりや身繕いも測定した。

【結果】本研究で作製したロテノンの慢性曝露による成熟パーキンソニズムラットは、固縮、無動、平衡障害、歩行障害を示した。その自発運動量を定量すると対照ラットのそれと比較すると約 49%の寡動を示した。一方、生後 5 日齢の雄 Wistar ラットにロテノンを経口投与すると、有意に多動性障害を示した。

【結論】

環境化学物質としてのロテノンの曝露時期により行動特性を異にするラットドーパミン神経疾患を引き起こすことが明らかになった。このことは多動性障害が初めて記載されたエコノモ脳炎の病態と酷似していた。