

環境化学物質によるラット多動性障害の継承毒性

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2018-03-09 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/10271/3247

環境化学物質によるラット多動性障害の継承毒性

石堂正美

国立環境研究所・環境リスク健康研究センター

【背景・目的】

注意欠如多動性障害(ADHD)には小児 ADHD と大人の ADHD が診断されてきている。私たちはこれまでに Shywitz らの方法にのっとり、ラットの動物実験において環境ホルモンの新生期曝露が 4~5 週齢での幼弱期 ADHD を惹起することを報告してきた。その原因は、環境ホルモンによるドーパミン神経系の発達障害であることを示した。この点を更に確かめるために、私たちは環境中のドーパミン神経毒である農薬ロテノンを用いて、ロテノンによる ADHD が惹起されるかどうかを検討した。その結果、ロテノンの曝露用量によって幼弱期 ADHD と成熟期 ADHD が発症することを明らかにした。DOHaD 仮説の拡大解釈が可能である。そこで、本研究では環境化学物質による成熟期 ADHD の継世代毒性について検討し若干の知見を得たので紹介したい。

【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。多動性障害モデルラットの作製: 生後 5 日齢の雄 Wistar 系ラットにロテノン (1~16 mg/kg) を経口投与した。また、銀ナノ粒子 (約 4mg/kg) は妊娠 7 日目の Wistar 系ラットに経口投与した。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。交配は 25~30 週齢の同じ Wistar 系ラットを用いて実施した。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。次世代シーケンズ解析: 解析対象ラットの尾より市販のキットを用いゲノムを抽出した。平均 550bp に切断後ライブラリーを作成し Miseq (イルミナ社) で解読した。

【結果】

ロテノン(3mg/kg)の経口投与では幼弱期 (4~5 週齢) での ADHD は発症せず、8~11 週齢の成熟期での多動症が観察された。2 系統の交配を実施したところ、F1 において多動性障害が確認された。

また、銀ナノ粒子 (約 4mg/kg) を妊娠 7 日目の母親ラットに経口投与したところ、生まれてきた仔ラットは多動性障害を示した (F1)。交配を繰り返すと、少なくとも F3 まで継承した。

以上のラット多動性障害は、雄を通じて継承することが示された。

【結論】

本研究において、2 種類の異なる環境化学物質により惹起されるラット多動性障害は、いずれも継承されることが明らかになった。特に、新生期曝露によるラット多動性障害が継承されることから、de novo 継承性が示唆された。