

化学物質の胎生期曝露がもたらす発達神経毒性の評価-授乳期ラット海馬スライスを用いた神経細胞の応答特性の検討

メタデータ	言語: jpn 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: 笛田, 由紀子, 石田尾, 徹, 吉田, 祥子, 関野, 祐子, 諫田, 泰成, 保利, 一, 上野, 晋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3251

化学物質の胎生期曝露がもたらす発達神経毒性の評価 - 授乳期
ラット海馬スライスを用いた神経細胞の応答特性の検討

○笛田由紀子¹⁾、石田尾 徹¹⁾、吉田祥子³⁾、関野祐子⁴⁾、諫田泰成⁵⁾、
保利 一¹⁾、上野 晋²⁾

産業医科大学 産業保健学部 作業環境計測制御学講座¹⁾、同大学 産
業生態科学研究所 職業性中毒学研究室²⁾、豊橋技術科学大学 環境・
生命工学系³⁾、東京大学大学院薬学系研究科⁴⁾、国立医薬品食品衛生
研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部⁵⁾

【目的】胎生期の化学物質曝露に起因する生後の遅延性神経毒性を早期
に評価できる *ex vivo* 試験法の開発と確立を目的として、今回、バルプロ
酸 (VPA) と産業化学物質 1-ブロモプロパン (1-BP) の胎生期曝露ラッ
トを用いて検討した。VPA は自閉症モデル動物の作製に使用される薬物
であり、1-BP は胎生期曝露による成長後の GABA 抑制系への影響を我々
が見出した化学物質である。

【方法】CE-2 (クレア) で給餌した Wistar 系妊娠ラットの妊娠 15 日
目に VPA (150, 300 mg/kg) を単回経口投与した。一方 1-BP は、一定蒸気
濃度 (400, 700 ppm) で妊娠 20 日間吸入曝露 (6 時間/日) した。VPA 曝
露仔ラットの生後 13-18 日、1-BP 曝露仔ラットの生後 13-15 日で海馬ス
ライスを作製し、海馬 CA1 領域から集合活動電位 (PS) と集合興奮性シ
ナプス後電位 (fEPSP) を記録し、神経細胞の電気刺激への応答性と神
経細胞入出力特性を表す E-S potentiation を解析した。

【結果と考察】VPA 群、1-BP 群ともに、開眼前における電気刺激への応
答性が亢進 (PS 振幅の増大) した。E-S potentiation の解析から、1-BP
群における PS 振幅の増大にはシナプス入力が増強が寄与していること
が判明した。一方、VPA 群における PS 振幅の増大にはシナプス入力
の増強ばかりでなく、GABA 抑制系の発達の変化も寄与していることが示
唆された。本研究により、用途や化学構造が異なる化学物質でも、同じ
手法で発達神経毒性の早期評価が可能であることが示唆されたので、今
後さらに評価する化学物質の種類を増やして、我々が見出した評価指標
の汎用性を検証する予定である。

【結論】発達神経毒性評価の指標として、授乳期ラット海馬神経回路の
刺激応答性と E-S potentiation の解析が有用であることが示唆された。