

9. アセトアルデヒド脱水素酵素 (Aldh)2ノックアウトマウスは低アルコール嗜好性を示す

一瀬 豊日¹ 北川 恭子² 松本 明子¹
吉田 昭³ 川本 俊弘¹ 中山 啓子⁴
中山 啓一⁴

¹産業医科大学医学部衛生学

²浜松医科大学学生化学第一

³ベックマン研究所医科遺伝学

⁴九州大学生体防御医学研究所

【背景】日本人の約50%はアルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) の遺伝子が欠損している。ALDH2 遺伝子多型と飲酒行動、アルコール依存症との関係は、ヒトを対象として疫学手法を用いた多くの研究がなされており、ALDH2 酵素欠損者では飲酒量、飲酒頻度ともに低く、同酵素の保持が、アルコール依存症及びアルコール性肝疾患の危険因子となっていることが明らかとなっている。しかし、ALDH2 変異型のモデル動物は存在しないため、機序の多くは不明である。

我々は独自に *Aldh2* マウスを作製し、*Aldh2* KO マウスのアセトアルデヒド代謝能を *in vitro* で酵素活性が欠損していることを確認した (Kitagawa et al. 2000)。今回は *Aldh2* 遺伝子型がアルコール嗜好性に影響するかを確認した。

【方法】C57BL/6系 *Aldh2* ノックアウトマウス、C57BL/6系 *Aldh2* 正常マウス 10週令雄をそれぞれ15匹使用し、1匹飼いのケージで自由飲水、自由摂食下に動物センター内で飼育し、24時間毎に体重、摂食量、飲水量、3%エタノール摂取量を測定した。

【結果】① *Aldh2*^{-/-} マウスの3%エタノール摂取量は正常型のおよそ1/3量であり、有意に少なかった ($p < 0.001$)。② *Aldh2*^{-/-} マウスは正常型に比べ水分摂取量が有意に多かった ($p < 0.001$)。③ *Aldh2*^{-/-} マウスのおよび正常型には、有意な体重差、摂食量の差は認められなかった。

【結論】*Aldh2* 欠損型マウスはアルコール嗜好性が小さい。

10. 4.7T定常磁場の催奇形性ならびに骨軟骨代謝への影響

岡崎 龍史¹ 大津山 彰¹ 内田 宗志²
法村 俊之¹

¹産業医科大学医学部放射線衛生学

²産業医科大学医学部整形外科学

(目的) 強定常磁場の生体への影響を調べるために、妊娠マウスを4.7T定常磁場に曝露させ、マウス胎子の催奇形性障害および軟骨内骨化に関与するといわれる vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現を比較検討した。さらに *in vitro* で、ウサギ成長軟骨板のDNA合成能およびプロテオグリカン (PG) 合成能を評価した。

(方法) 動物用MRI装置の4.7T超伝導磁石(空芯口径400mm)の均一定常磁場内で、主要器官形成期である胎齢7.5~9.5日のICRマウスを48時間曝露させた。また奇形の陽性対象として胎齢7.5日目に2Gy γ 線照射した。胎齢18.5日目に開腹にて胎子を摘出し、死亡胎子および外表奇形の判定を行った。さらに、Inouye法 & Kimmel法にて骨格標本を作製し、骨形態異常を調べた。また胎子の胸骨をパラフィン包埋切片を作製し、胎齢16.5日目および18.5日目にVEGFの発現を免疫染色し検討した。

日本白色ウサギの肋軟骨成長軟骨板より軟骨細胞を単離培養し、subconfluentな状態になったところで、同様の動物用MRI装置内にて、6時間曝露させた。DNA合成能およびPG合成能をそれぞれ³H-Thymidine (TdR) および³⁵S-sulfateの取り込み量にて評価した。

(結果) 曝磁した妊娠マウス8匹より摘出した胎子107匹では平均体重 1.58 ± 0.11 g、胎子死亡2匹(1.9%)、外表奇形0匹、正常が105匹(98.1%)であった。頸肋、腰肋、頸椎分離あるいは胸骨の異常など形態的に変化のあったものをすべて骨奇形とすると、骨奇形は31匹(29.0%)であった。対照群の妊娠マウス13匹より摘出したマウス193匹では、平均体重 1.56 ± 0.10 g、胎子死亡6匹(3.1%)、外表奇形1匹(0.5%)、正常186匹(96.4%)であった。骨奇形は48匹(24.9%)であった。両群の胎子体重、胎子死亡、外表奇形、骨奇形の発生に有意差は見られなかった。2Gy照射群では、対照群に比し、胎子体重は有意に減少し、胎子死亡、外表奇形、骨奇形の発生は有意に増加していた。

胎齢16.5日目の胸骨におけるVEGFの発現は、曝磁群で成長軟骨板の軟骨細胞で検出され、対照群でその反応は減弱していた。しかしながら胎齢18.5日目では対照群でその反応は増強していた。

曝磁した軟骨細胞の³H-TdRの取り込み量は、対照群に対して有意差は認められなかったが、³⁵S-sulfateでは曝磁で有意に増加していた。

(結論) 4.7T強磁場は、生体に対して有害な影響を及ぼさないが、VEGFの発現を促進し、内軟骨内骨化を促進する可能性を示唆した。