

PCB95(2,2',3,5',6-Pentachlorobiphenyl)の出生前曝露がラットのスケジュール制御オペラント行動に及ぼす影響

宮川宗之、大谷勝己、小林健一、王瑞生、関口総一郎、須田恵、本間健資

独立行政法人 産業医学総合研究所

次世代の認知機能や行動に PCB 曝露が影響を及ぼす可能性が指摘されている。我々は個々の PCB 同族体の次世代影響について動物実験によりデータを収集することが重要と考え、PCB 95(ノンプラナー型)を妊娠ラット(IGS-SD)に投与し、成長した仔ラットのスケジュール制御オペラント行動(SCOB)を測定することで学習・記憶への影響を調べた。実験群にはコーン油に溶解した PCB 95(AccuStandard 社製純度 99%)を、対照群にはコーン油のみを、妊娠 10 日から 16 日まで強制経口投与した。成長した仔ラットに給餌・体重の制限を行い、スキナー箱を用いた SCOB 条件づけ訓練を行なった。強化スケジュールを、1)自動反応形成(7 session)、2)定率強化(FR 2 x 2 session, FR 5 x 1 session, FR 10 x 10 session)、3)交替型混合スケジュール(alternating mixed FR 10 DRO 10 s with TO) - 固定長タイムアウト付、4)同一変動長タイムアウト付、と順次変更し曝露の影響を調べた。交替型混合スケジュールでは、10 回の反応完了時に報酬が与えられる定率強化(FR)と、10 秒間無反応で待機することで報酬が与えられる他反応分化強化(DRO)を、遅延時間となるタイムアウト(TO)を挟んで報酬提示毎に交替させた。FR か DRO かを示す弁別刺激は提示しないので一種の遅延交替反応課題となり、TO 間隔を変化させて反応切替の正確さを測定すると短期記憶保持への影響評価が可能となる。最後にメタンフェタミンとハロペリドールを用いた薬理的負荷試験を行なった。装置等の制限から PCB 投与量を 32mg/kg/day とした実験と 8mg/kg/day とした実験を各々対照群を設けて別の時期に行なった。高用量実験では、曝露群の雄で、定率強化及び交替型混合スケジュールでの訓練時に FR 反応率が対照群より低値となった。低用量実験では、曝露群の雌で、離乳後の体重に若干の低下がみられ、また交替型混合スケジュールでの訓練時に DRO 反応率が対照群よりも高値となって成績上昇の遅れを生じるとともに、最終段階における短期記憶保持曲線等の形に差が認められた。薬物負荷試験では明らかな曝露影響はなかった。以上は出生前曝露の影響と性差に関する資料と考えられるが、母動物数が少なく(1 群 2 匹)確定的ではない。[本研究では科学技術振興調整費及び地球環境保全等試験研究費を使用した。村瀬正氏の実験協力に感謝いたします。]

Effects of Prenatal Exposure to PCB95 (2,2',3,5',6-Pentachlorobiphenyl) on Schedule-Controlled Operant Behavior in Rats.

Muneyuki Miyagawa, Katsumi Ohtani, Kenichi Kobayashi, Rui-Sheng Wang, Soichiro Sekiguchi, Megumi Suda, Takeshi Honma.
National Institute of Industrial Health, Japan.

Effects of prenatal exposure to PCB95 (non-planar *ortho*-substituted congener) on the acquisition of schedule-controlled operant behavior were studied in rats. Pregnant IGS-SD rats were dosed via gavage with 32 mg/kg/day (Exp.1) or 8 mg/kg/day (Exp.2) of PCB95 in corn-oil from day 10 through day 16 of gestation. The offspring underwent behavioral training sessions on a mixed schedule of food reinforcement (alternating mix FR10 DRO10s with fixed/variable TO), which we developed for assessing the short-term memory process in rats, as well as several fixed-ratio (FR1, 2, 5 and 10) schedules. Lower response rates due to 32 mg/kg prenatal exposure were observed during the FR10 schedule/schedule-component in the male subjects, however, 8 mg/kg treatment resulted in higher response rates during the DRO component in females. The exposure also affected the delay-accuracy/delay-bias curves, determined from the behavior and plotted over 4 - 20 sec of delay intervals (variable timeout duration), in females in Exp.2. Pharmacological challenge tests with methamphetamine or haloperidol revealed no clear evidence of prenatal exposure effects.