

胎仔期後期 DES 暴露の CaM K II 及び関連物質に対する影響

貝塚拓¹⁾、福永浩司²⁾、三淵博史¹⁾、副田二三夫¹⁾、白崎哲哉¹⁾、高濱和夫¹⁾

¹⁾熊本大学薬学部衛生薬学講座、²⁾熊本大学医学部第一薬理学講座

【目的】我々は先に、内分泌攪乱化学物質の一つである DES の低濃度(0.1 μ g/animal/day)を胎仔期後期に暴露させたマウスを用いて行動科学的検討を行った。その結果、DES 暴露は受動的回避反応を抑制した。このことは、DES 胎仔期後期暴露は、発達段階の脳に影響を与え、成長後の学習などの高次脳機能に不可逆的な影響を与えることを示唆している。本研究では、DES 胎仔期後期暴露の、脳内シナプス伝達に関与する Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaM kinase II)及びその関連物質に対する量的、質的な影響について検討した。

【方法】 ddY 系マウスを用いた。DES(0.1 μ g/animal/day)は、妊娠 11~17 日目まで経口投与で与えた。対照群にはコーンオイルを与えた。生まれた仔マウスの海馬の TritonX-100 可溶性分画を用いて、immunoblotting による解析を行った。酵素活性の測定は、海馬の可溶性分画を用いて syntide 2 を基質として[γ -³²P]ATP の存在下で反応させ、基質に取り込まれた放射活性を測定した。

【結果と考察】雄の海馬において、DES 群の自己リン酸化型 CaM kinase II の量は対照群に比べて有意に増加した。また、リン酸化型 protein kinase C(PKC)の量も増加傾向を示した。活性の測定においても、CaM kinase II の Ca²⁺非依存の活性は対照群に比べて上昇傾向を示した。雌でも同様の結果が得られつつある。CaM kinase II は海馬において、学習・記憶の基礎であるシナプス長期増強現象(LTP)への関与が示唆されているが、以上の結果と DES 胎仔期後期暴露による受動的回避反応の抑制との関係については、さらに検討が必要である。

Effect of prenatal exposure to DES on levels of CaM K II and related proteins in the mouse brain

Taku Kaitsuka¹, Kohji Fukunaga², Hiroshi Mibuchi¹, Fumio Soeda¹, Tetsuya Shirasaki¹, Kazuo Takahama¹

¹Department of Hygienic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, and ²Department of Pharmacology, School of Medicine, Kumamoto University, Japan

We have previously reported that exposure to a minute amount of DES during fetal life depressed passive avoidance responses in mice. In the present study, the effect of prenatal DES exposure on levels and activities of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaM kinase II) and related proteins in the hippocampus was examined in mice. The mice were orally given with 0.1 μ g/30 μ l/animal of DES once a day for the 11th to 17th day of gestation. For immunoblot analysis, the Triton X-100-soluble fractions of the hippocampi from 6-9 week-old mice with or without DES exposure were used. CaM kinase II activity was measured, using syntide-2 as a substrate. The treatment with DES didn't affect the total amount of CaM kinase II but increased autophosphorylated CaM kinase II in the male hippocampus. Phosphorylated protein kinase C was also increased. The treatment with DES also elevated the Ca²⁺-independent kinase activity without changes in the Ca²⁺-dependent kinase activity. Further studies are needed to clarify relationship between the present study and the depression of passive avoidance responses caused by prenatal exposure to DES.