

内分泌かく乱化学物質の脳・神経系に及ぼす影響に関する研究(2) : 周産期の甲状腺ホルモン不足により生じる雄マウス移所運動活性の亢進と ドパミン神経系機能との関連

梅津 豊司¹、喜多 大三^{3,4}、原 千高³、中嶋 敏勝⁴、森田昌敏^{1,2}

1: 環境ホルモン・プロジェクト、2: 統括研究官 独立行政法人 国立環境研究所

3: 第一薬大・薬理、4: 奈良医大・薬理

本学会第4回研究発表会において我々は、周産期に甲状腺ホルモン合成阻害薬であるプロピルチオウラシル(PTU)を母親マウスに与えると、成長後の雄仔マウスに移所運動活性の亢進が生じることを報告した。しかしその機序については全く不明であった。そこで本研究では、甲状腺ホルモン不足による移所運動活性亢進とドパミン神経系との関連性を検討した。

妊娠15日目から離乳までの間、水あるいはPTU 125, 250 あるいは500ppmを含む水を母親マウスに与えた。離乳後は通常の条件下で飼育し、10週令以後の仔マウスを実験に用いた。仔マウスの移所運動活性は群大式アンビュロメーターにより測定した。ドパミン取り込み阻害剤であるブプロピオン、あるいはドパミン受容体の直接的アゴニストであるアポモルヒネを投与し、それらの移所運動活性増加作用を観察した。その結果とPTU前処置との関係を検討した。別の仔マウスは脳内アミンの測定に用いた。移所運動活性を測定してから2週間後、脳を取り出した。脳からグロウインスキー法の変法により5部位を切りだし、定法により調整し、抽出液をHPLCにより分析した。測定したものはドパミンとその代謝物、セロトニンとその代謝物である。次いで移所運動活性と各脳部位のアミン類含量との関係を多項回帰分析により検討した。

Effects of Endocrine Disruptors on the Central Nervous System (2): Increase of ambulation in male mice produced by perinatal shortage of thyroid hormone and dopamine system function.

Toyoshi Umezu¹, Taizo Kita^{3,4}, Chiaki Hara³, Toshikatsu Nakashima⁴, Masatoshi Morita^{1,2}

1: Endocrine Disruptors Project, 2: Executive Investigator, Natl Inst. for Environm. Studies,

3: Dept. Pharmacol., Daiichi Univ., 4: Dept. Pharmacol. Nara Medical Univ.

We reported at the last meeting that perinatal administration of propylthiouracil (PTU), a thyroid hormone synthesis inhibitor, to pregnant ICR mice caused increase of ambulation in matured male offspring. However, the mechanism underlies the phenomenon remained unclear. The present study examined relationship between the increase of ambulation and dopamine system function in matured male offspring which was perinatally exposed to PTU in ICR mice.

PTU, 125, 250 or 500 ppm solution was administered to pregnant ICR mice from prenatal day 15 until weaning. Tap water was administered to control animals. After weaning, tap water and commercial food were given to the offspring. Experiments were started when they were 10 weeks or older. Only male offspring was used in this study. Their ambulatory activities were measured using Gun-dai type ambulometer. We first observed ambulation increasing effect of bupropione, a dopamine uptake inhibitor, and apomorphine, a direct dopamine receptor agonist, in the animals, and examined relationship between their effects and PTU pretreatment. We then examined monoamines in brain using other mice which was also perinatally exposed to PTU. Two weeks after measurement of ambulatory activity, their brains were removed and dissected into 5 parts according to the modified method established by Glowinsky. The contents of dopamine and its metabolites, and serotonin and its metabolites in each dissected brain part were measured using HPLC. Then we examined relationship between ambulatory activity and contents of each of the monoamines or their metabolites using polynomial regression analysis.