PD-56

内分泌撹乱化学物質によるラット多動障害

増尾　好則[1,4]、石堂　正美[2]、国本　学[3]、森田　昌敏[2]、岡　修一[1]
[1]産業技術総合研究所　特許生物寄託センター、[2]国立環境研究所、[3]北里大学薬学部、[4]NEDO

内分泌撹乱化学物質は妊娠中や授乳期に臍帯や母乳を介して摂取される可能性が考えられる。我々は、内分泌撹乱化学物質を幼弱期ラットの脳に直接投与した場合に生じる変化を検索した。生後5日齢の時点で内分泌撹乱化学物質を大槽内投与した結果、phenol類およびphthalate類は4-5週齢における自発運動量を有意に増加させた。この多動は暗期に顕著に認められたが明暗周期は保持されていた。この行動変化は、神経毒である6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)投与によってドーパミン神経の発達を阻害した場合に認められる多動と同様であった。動物は8週齢で断頭し、線条体および中脳を摘出して total RNAを抽出後、1,176種のcDNAがスポットされたメンブレンアレイであるAtlas Rat 1.2Array(クロンテック社)を用いてDNAアレイ解析を行った。その結果、6-OHDA投与ラットの線条体ではグルタミン酸トランスポーター、中脳ではドーパミントランスポーターやドーパミンD4受容体の遺伝子発現亢進が認められた。しかし、内分泌撹乱化学物質投与によって生じた遺伝子発現変化のパターンは6-OHDAの場合と異なっており、また、化合物によって変化のパターンが一様ではなかった。本結果は、内分泌撹乱化学物質が自閉症や注意欠陥多動性障害患者が示す多動性障害の成因に関与している可能性を示唆するものであるが、内分泌撹乱化学物質による多動にはドーパミン神経の発達障害以外にも様々な要因が関与しているものと考えられる。

Hyperkinetic disorder induced by endocrine disruptors in the rat.

Y. Masuo[1,4], M. Ishido[2], M. Kunimoto[3], M. Morita[2], and S. Oka[1]
[1]Int Patent Organism Depositary, Natl Inst of Advanced Industrial Science and Technology, [2]Natl Inst for Environmental Studies, [3]Kitasato Univ School of Pharmaceutical Sciences, [4]NEDO

Fetuses and infants may take endocrine disruptors via an umbilical cord or milk. We investigated the effects of intracisternal administration of endocrine disruptors to 5-day-old rats, and revealed that some phenols and phthalates caused a significant increase in locomotor activities at 4-5 weeks. These hyperactivities were obvious in the nocturnal phase, but diurnal alterations were maintained. These changes were similarly observed after intracisternal administration of a neurotoxin, 6-hydroxydopamine (6-OHDA). The total RNA was extracted from the striatum or midbrain at 8 weeks and used for DNA array analysis. 6-OHDA caused an increase in the gene expression of glutamate transporter in the striatum, and of dopamine transporter and D4 receptor in the midbrain. However, an alteration pattern of gene expressions by endocrine disruptors was different from that of 6-OHDA, and the gene expression profiles were not identical among the chemicals. These results suggest that endocrine disruptors may be involved in etiology of hyperkinetic disorder seen in autism/ADHD patients and that the hyperactivity caused by endocrine disruptors may result from several factors including dopaminergic neurons.