

ラットを用いたアミオダロンによる新規甲状腺ホルモン攪乱モデルの作成

須崎真悟¹、根岸隆之^{1,4}、川崎勝義^{2,4}、石井寿幸¹、久和茂¹、吉川泰弘^{1,4}、黒田洋一郎^{3,4}

¹ 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻実験動物学教室

² 星薬科大学心理学研究室

³ 東京都神経科学総合研究所分子神経生物学研究部門

⁴CREST,JST

PCB やダイオキシンなどの化学物質は、生体内で性ホルモン様あるいはそれに拮抗する作用を示すだけでなく、甲状腺ホルモン類似物質として生体の甲状腺機能をも攪乱し、特に胎児期における甲状腺ホルモン依存性の中枢神経系発達に影響をおよぼす可能性が指摘されている。そこで本研究では、新たな甲状腺ホルモン攪乱モデルを作出する目的で、甲状腺でのホルモン合成や標的組織での甲状腺ホルモン活性化の抑制作用、さらに甲状腺ホルモン類似物質としてのレセプターへの直接作用を持つことが知られているアミオダロンを用いて、ラット胎仔期における甲状腺ホルモン作用の低下状態が中枢神経系発達に与える影響を行動学的試験により評価した。

F344 ラットに対し、妊娠 3 日目から出産前日まで 10mg/kg/day のアミオダロンを毎日経口投与した。F1 は生後 21 日目に離乳し 12 週齢時に暗期自発運動量の測定、25 週から 27 週齢時に能動的回避学習能力試験(アクティブ・アボイダンス・テスト)を行った。また 7 日齢時の F1 の脳における type 25'-deiodinase の発現を RT-PCR により検索した。本実験において、妊娠母体の体重増加や出生仔数、性比、および F1 の体重増加におけるアミオダロン投与の影響は認められなかった。RT-PCR の結果、7 日齢時の投与群 F1 の海馬において type 25'-deiodinase の発現が低下する傾向がみられた。このことは、海馬において局所的に甲状腺ホルモンが低下状態になっていたことを示唆する。また行動学的試験の結果、オスの投与群で、暗期 12 時間における通常飼育下での総運動量が減少する傾向がみられ、さらに 5 分単位の運動量の経時的変化を個々のラットについてみた結果、オスでは投与群と対照群で活動のリズムが異なる傾向があった。

Amiodrone induced novel thyroid hormone disrupting model using F344 rats

Shingo Suzaki¹, Takayuki Negishi^{1,4}, Katsuyoshi Kawasaki^{2,4}, Yoshiyuki Ishii¹, Shigeru Kyuwa¹, Yasuhiro Yoshikawa^{1,4}, Yoichiro Kuroda^{3,4}

¹ Department of Biomedical Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Japan

² Department of Psychology, Hoshi University, Japan

³ Department of Molecular and Cellular Neurobiology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Japan

⁴CREST, JST

It has been reported that PCBs and dioxins might disrupt thyroid function and cause abnormal central nervous system development. Amiodarone, a drug treating for tachyarrhythmias, is known to have adverse effects on thyroid hormone (TH) synthesis and peripheral activation. Moreover, amiodarone is thought to directly antagonize TH because of its TH-like structure. In the present study, we tried to establish a novel perinatal TH disrupting model using amiodarone. Pregnant female F344 rats were daily exposed to amiodarone(10mg/kg/day) by oral administration from 3 to 20 days of gestation. The F1 were weaned at the postnatal day(PND) 21, then examined by behavioral tests, measurement of spontaneous motor activity and active avoidance test. The total motor activity in a dark phase tended to be decreased in the amiodarone-treated male offspring, especially the activity rhythm of them markedly differed from that of control males. We also examined the expression of type II 5'-deiodinase in the brain at PND 7 by semi-quantitative RT-PCR. Expression of the deiodinase mRNA tended to be decreased in hippocampus of the amiodarone-treated offspring, which was suggesting local T3 deficiency in hippocampus.