

11543

鉛化合物を暴露した幼若および成熟ハツカネズミの
脳部位コリン取り込み能とムスカリン受容体府田 誠一郎 小林 晴男 鈴木 忠彦
(アース動物病院, 岩手大学農学部獣医学科獣医薬理学教室)

試験管内の実験では、鉛イオンはカルシウムイオンと類似の作用をするが、結果的にはカルシウムイオンのホメオスタシスを乱して神経細胞の興奮性に影響を与える¹⁾。一方、鉛および鉛化合物を長期に摂取することによって神経毒性を引き起こし、この毒性は成熟動物より幼若動物で感受性が高いことが知られているが²⁾、その理由は十分にはわかっていない。本研究では母ハツカネズミ(ネズミ)に酢酸鉛を分娩後より離乳まで投与し、母ネズミ(成熟)および仔ネズミ(幼若)の脳部位におけるアセチルコリン(ACh)合成の基質コリンの取り込みおよびACh受容体の一種ムスカリン受容体(mAChR)に及ぼす影響を検討した。

材料と方法

4ヵ月齢のICR系雌ハツカネズミを分娩させた後、仔ネズミを5匹哺育させた。分娩翌日より離乳するまで母ネズミの皮下に酢酸鉛2mg/kgまたは対照群には生理食塩水(10ml/kg)を毎日1回投与した。最終投与後24時間に大脳皮質(皮質)、海馬および線条体を摘出し、コリン取り込み実験ではシナプトソーム標本を、mAChRの実験では膜標本を作製した。高親和性(HACU)および低親和性コリン取り込み(LACU)は外液コリン濃度をそれぞれ1および50 μ Mで行った³⁾。mAChRは³H-quinuclidinyl benzilate(QNB)の結合能によって表示した⁴⁾。

結果

1. 高親和性および低親和性コリン取り込み

図1上および中の左側は幼若、右側は成熟の各脳部位におけるHACUおよびLACUである。HACUは、幼若ではいずれの脳部位も鉛投与群は対照群より低値を示した。成熟のHACUは海馬および線条体において鉛投与群と対照群との間に有意差が認められなかったが、大脳皮質では鉛投与群の方が対照群よりも大であった。

LACUは、成熟ではいずれの脳部位も鉛投与群と対照群との間に有意差が認

English Title for No. 11543: Choline uptake and muscarinic acetylcholine receptors of brain regions in young and adult mice exposed to a lead compound. Seiichiro Fuda, Haruo Kobayashi and Tadahiko Suzuki [Earth Animal Hospital, Sendai, Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University, Morioka.] *Medicine and Biology*. 141 (4): 129-131, October 10, 2000.

(著者校正)

められなかったが、幼若ではいずれの脳部位も有意に低下した。

2. ムスカリン受容体 (³H-QNB 結合)

図1下の左側は幼若、右側は成熟の各脳部位における ³H-QNB 結合である。³H-QNB 結合は、成熟および幼若においていずれの脳部位も鉛投与群は対照群より有意な低値を示した。

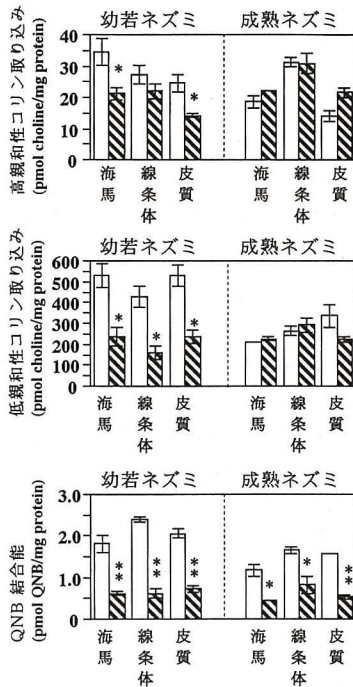


図1 幼若および成熟ネズミの脳部位コリン取り込みおよびQNB結合に及ぼす酢酸鉛投与の影響

上図：高親和性コリン取り込み，中図：低親和性コリン取り込み。

下図：QNB結合能。

データは平均値±標準誤差（取り込みは8例，QNB結合能は5例）で示した。

□：対照群，▨：酢酸鉛投与群，対照群に比較して有意（* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ）。

考察

HACUはコリン作動性神経にのみ存在しACh合成の律速段階であることが知られている^{3,5)}。すなわち，HACUが抑制された幼若では，コリン作動性神経系が抑制される可能性が高いと考えられる。

LACUはコリン作動性神経固有の取り込み機構ではなく，種々神経の末端膜に存在するといわれる^{3,5)}。すなわち，神経末端の膜を構成する磷脂質のターンオ

バーや神経末端内での情報伝達系におけるホスホリパーゼCの基質ホスファチジルイノシトール2リン酸の補給に必要なコリン取り込みにLACUが関与すると考えられる⁵⁾。本実験結果は、鉛の暴露によって種々神経末端膜の構成および情報伝達機構が、成熟動物ではほとんど影響を受けないが、幼若動物では影響を受ける可能性が高いことを示唆している。

mAChRはシナプス膜を7回貫通する構造を持っており、膜外の領域と内側の領域から構成されている⁵⁾。³H-QNB標識によって測定したmAChRは鉛の投与によって、すべての脳部位において、また幼若および成熟において減少した。HACUおよびLACU機構が存在する膜よりさらに外側に位置するmAChRの細胞外領域は鉛の影響を受けやすいことが示唆される。

結語

母ネズミを介して仔ネズミに酢酸鉛を投与したところ、母ネズミは影響を受けないが、仔ネズミの脳部位のHACUおよびLACUが低下した。mAChRは鉛投与によって幼若のみならず成熟動物にも作用することが明らかとなった。

- 1) Kiss, T. & Osipenko, O. N.: Toxic effects of heavy metals on ionic channels. *Pharmacol Rev* 46: 245-267 1994
- 2) Riess, J. A. & Needleman, H. L.: Cognitive, neural, and behavioral effects of low-level lead exposure. *The Vulnerable Brain and Environmental Risks*, 2: Toxins in Food, Eds Isaacson, R. L. and Jensen, K. F., Plenum Press New York 1992 111-126
- 3) Murrin, L. C. & Kuhar, L. C.: Activation of high affinity choline uptake in vitro by depolarizing agents. *Mol Pharmacol* 12: 1082-1090 1976
- 4) Yamamura, H. I. & Snyder, S.: Muscarinic cholinergic binding in rat brain. *Proc Nat Acad Sci USA* 71: 1725-1729 1974
- 5) Cooper, J. R., et al.: Acetylcholine. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th edition Oxford University Press New York 1996 194-225

(受付: 2000年8月11日)

[通信先 小林晴男: 岩手大学農学部獣医薬理学教室,

盛岡市上田三丁目18-8 (〒020-8550)]