

11557

鉛化合物の暴露による幼若および成熟ハツカネズミの
脳部位アセチルコリン含量とターンオーバーの変化府田 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)

アセチルコリン (ACh) は神経末端より放出されるとアセチルコリンエステラーゼ (AChE) によって瞬時に分解される¹⁾。放出によって消失した量の ACh は神経末端内ですぐに合成・補充されるので、分解が著しく抑制されたり (含量の増加), 合成が抑制されたり (含量の減少), 放出が過度に促進 (含量の減少) しないかぎり, ACh 含量はほとんど変化しない¹⁾。ACh の代謝回転, すなわち ACh ターンオーバー (TR) は, 単位時間あたりの合成量を示し, コリン作動性神経の活性度を示す¹⁾。本研究では母ネズミに酢酸鉛を分娩後より仔ネズミが離乳するまで投与し, 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) 含量および AChTR に及ぼす影響を検討した。

材料および方法

4カ月齢の ICR 系雌ハツカネズミ (以下, ネズミと略) 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時間に幼若は3秒間, 成熟は5秒間液体窒素に浸漬後, 大脳皮質 (皮質), 海馬および線条体の ACh 含量およびターンオーバーを測定した²⁾。ターンオーバーは [¹⁴C] コリンを尾静脈内投与後3分に液体窒素処理し, 各脳部位の [¹⁴C] ACh と [¹⁴C] コリンを測定し, 全 [¹⁴C] を 100% とし, $AChTR = \text{投与 } [^{14}\text{C}] \text{ コリン} \times \% [^{14}\text{C}] \text{ ACh} / \% [^{14}\text{C}] \text{ コリン} / 3$ で算出した³⁾。この式で, TR はターンオーバーを示す。

結果

アセチルコリン含量

図1上の左側は幼若ネズミ, 右側は成熟ネズミの各脳部位における ACh 含量を示す。ACh 含量は, 幼若ネズミでは線条体以外の脳部位において鉛投与群は対照群より低値の傾向を示した。成熟ネズミの ACh 含量はいずれの脳部位においても対照群に比較して有意な変化は認められなかった。

English Title for No. 11557: Acetylcholine content and turnover of brain regions in young and adult mice exposed to a lead compound. Seiichiro Fuda, Haruo Kobayashi and Tadahiko Suzuki [Earth Animal Hospital, Sendai and Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University, Morioka.] *Medicine and Biology*. 141 (6): 289-291, December 10, 2000.

(著者校正)

ACh ターンオーバーは、成熟ネズミ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められなかったが、幼若ネズミではいずれの脳部位も対照群より低値の傾向を示し、線条体において有意に低下した。なお、線条体の対照群

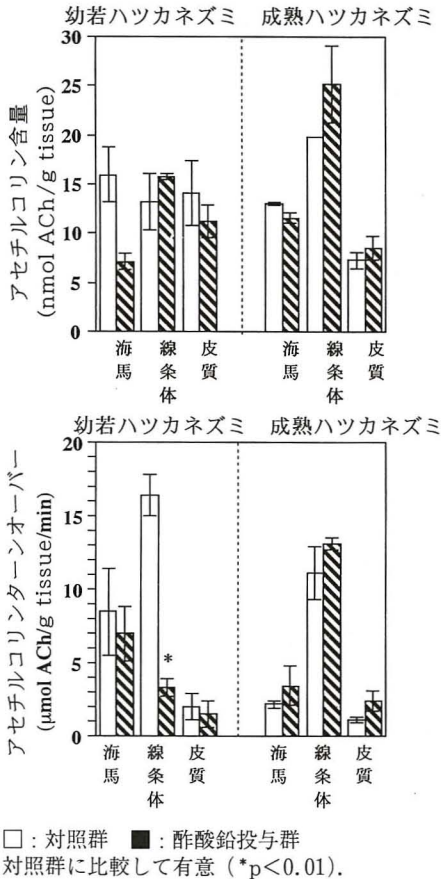


図 1 幼若および成熟ハツカネズミの脳部位アセチルコリン含量およびアセチルコリンターンオーバーに及ぼす酢酸鉛投与の影響
 上図：アセチルコリン含量 下図：アセチルコリンターンオーバー
 データは平均値±標準誤差（4例）で示した。

の値が幼若ネズミ > 成熟ネズミに見えるが両者間には有意差は認められなかった。また、成熟の対照群と幼若の鉛暴露群を比較しても、後者が有意に低値であった。

考察

幼若ネズミの鉛暴露群において ACh 含量の低下傾向が見られたが有意差は認められなかった。始めにも述べたように、脳部位の ACh 含量の変化は ACh 合成系、分解系あるいは放出が顕著に変化した場合に発生するので、本実験では ACh 合成系の阻害および放出系の促進が起こった可能性があるが、定常状態の ACh 含量を有意に変化するには至らなかったと考えられる。前報^{4,5)}において、鉛暴露された幼若ネズミ群において ACh 合成酵素の減少および高親和性コリン取り込み能の低下を示した。鉛イオンは Ca^{2+} と類似的作用をするので⁶⁾、ACh 放出の促進が考えられる。ACh 放出の促進は一般に ACh の合成系を促進させる¹⁾。したがって、本実験で観察された ACh 含量の減少傾向は、ACh 合成系の抑制が主因と考えられる。

本実験における ACh ターンオーバーは、3 分間における [¹⁴C] コリンから [¹⁴C] ACh への変換率、すなわち ACh 合成速度を示している。鉛に暴露された幼若ネズミの脳では、ACh ターンオーバーの抑制傾向にあり、とくに線条体において抑制が顕著であった。すなわち、鉛に暴露された幼若脳では ACh 合成速度が低下していることを示唆しており、この結果は、鉛暴露された幼若ネズミ群において ACh 合成系を担う ACh 合成酵素活性および高親和性コリン取り込み能がいずれも減少するという前報^{4,5)}によく符合する。

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 ACh 含量および ACh ターンオーバーが低下傾向を示した。鉛暴露を受けた仔ネズミの脳部位における両パラメータの減少は ACh 合成抑制に起因する ACh 代謝回転の低下を引き起こす可能性がある。

- 1) Cooper, J. R., et al.: Acetylcholine. The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 7th edition, Oxford University Press New York 1996 194-225
- 2) Kobayashi, H., et al.: Effect of methylmercury on brain acetylcholine concentration and turnover in mice. *Toxic Appl Pharmacol* 54: 1-8 1980
- 3) Shuberth, J., et al.: Technique for the study of acetylcholine turnover in mouse brain in vivo. *J Neurochem* 16: 695-700 1969
- 4) 府田誠一郎, 他: 幼若および成熟ハツカネズミの脳部位アセチルコリン分解酵素および合成酵素に及ぼす鉛化合物投与の影響. 本誌 141 (3): 115-118 2000
- 5) 府田誠一郎, 他: 鉛化合物を暴露した幼若および成熟ネズミの脳部位コリン取り込み能とムスカリン受容体. 本誌 141 (4): 129-131 2000
- 6) Kiss, T. & Osipenko, O. N.: Toxic effects of heavy metals on ionic channels. *Pharmacol Rev* 46: 245-267 1994

(受付: 2000 年 10 月 26 日)

[通信先 小林晴男: 岩手大学農学部獣医学科獣医薬理学教室,

盛岡市上田三丁目 18-8 (〒020-8550)]