



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Perinatal exposure to propylthiouracil alters neurobehavior and mRNA expression in rat brain  |
| Author(s)    | 小林, 久美子   |
| Citation     | 大阪大学, 2008, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/49628">https://hdl.handle.net/11094/49628</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|            |   |
|------------|---|
| 氏 名        | 小林 久美子  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(理学)  |
| 学位記番号      | 第 22399 号   |
| 学位授与年月日    | 平成20年7月17日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第2項該当  |
| 学位論文名      | Perinatal exposure to propylthiouracil alters neurobehavior and mRNA expression in rat brain<br>(プロピルチオウラシルの周産期曝露によるラットの神経行動および脳内のmRNA発現変化) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 山本 亘彦  |
|            | (副査)<br>教授 村上富士夫 教授 藤田 一郎 教授 野村 泰伸  |

## 論文内容の要旨

近年、化学物質による子供の脳への影響が懸念されるようになり、規制当局はこれら化学物質の安全性を評価するため発達神経毒性ガイドラインを制定した。しかしながら、現在のガイドライン試験は多くの行動学的検査および病理組織学的検査を要求しているため費用および時間が莫大にかかる。そのため現状では評価されていない化合物がたくさん残っており、簡便で感度の良い試験方法の開発が急務であると考えられている。本研究では甲状腺ホルモン合成阻害剤であるプロピルチオウラシル(PTU 0.4, 1.0, 2.5mg/kg)を周産期に投与した発達神経毒性モデルラットを用いて、その行動異常と脳内のmRNA発現量変化との相関を調べることで発達神経毒性を検出するマーカー候補遺伝子を見出すことを目的とした。

規制当局EPAの発達神経毒性ガイドラインに従って神経行動学的検査を行った。PTU投与により変動する脳内遺伝子群の同定するために、生後4, 14, 22及び70日の脳(大脳、海馬、小脳)において神経回路形成あるいはシナプス機能に関連する既知遺伝子群をリアルタイムPCR法で定量すること、並びに網羅的DNAチップ解析を行った。

PTU1.0mg/kg以上の群で離乳期および成長後に自発運動量の増加、E迷路学習能の低下及び聴覚驚愕反応の異常が認められた。また、遺伝子発現解析では行動変化の認められた用量においてNMDAレセプター(NR2A, NR2B)、BDNF、GAP-43、ムスカリニックM1レセプター、ミエリン関連遺伝子群(MOBP, MBP, PLP)、最初期遺伝子群(arc, egr1, homer1)、電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル(kcna1)等が発達期の神経回路形成期に部位および時期特異的に変動することが明らかとなった。これら遺伝子群がPTUによって惹起される発達神経毒性の標的遺伝子であるとともに、発達神経毒性のマーカー候補遺伝子になる可能性を示唆する。

## 論文審査の結果の要旨

脳の神経回路が正常に形成されるためには、発達期における細胞内外の様々な生化学的反応が必要とされる。近年、化学物質による子供の脳への影響が懸念されるようになり、神経発達の物質的基盤を明らかにする必要性と、感受度の良い試験方法の開発が急務であると考えられている。申請者は、これらの問題にアプローチするために、甲状腺ホルモン合成阻害剤であるプロピルチオウラシル (PTU) を周産期に投与した発達神経毒性モデルラットを用いて、その行動異常と脳内のmRNA発現量変化との相関を調べることによって、発達神経毒性を検出するマーカー候補遺伝子を見出すことならびにそのメカニズムの解明を目指した。まず、発達神経毒性ガイドラインに従って神経行動学的検査が行われた。次に、PTU投与により変動する脳内遺伝子群の同定するために、生後脳において神経回路形成あるいはシナップス機能に関連する既知遺伝子群をリアルタイムPCR法で定量し、並びに網羅的DNAチップ解析が行われた。その結果、PTU1.0mg/kg以上の群で離乳期および成長後に種々の行動異常が認められた。また、遺伝子発現解析では行動変化の認められた用量において、神経回路の伝達や神経発達に必要な遺伝子群（グルタミン酸受容体、ニコチン受容体、カリウムチャネル、神経成長栄養因子、ミエリン関連遺伝子）等が発達期の神経回路形成期に部位および時期特異的に変動することが明らかとなった。以上の結果はこれら遺伝子群がPTUによって惹起される発達神経毒性の標的遺伝子であるとともに、発達神経毒性のマーカー候補遺伝子になる可能性を示唆するものである。本研究は、神経発達における環境因子の重要性を示すとともに、その実践的な応用に貢献するものであり、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。