

〈5〉妊娠期薬物服用による周産期神経発達異常の誘発メカニズム解析および毒性スクリーニング系の確立

The analysis of the mechanism underlying the malformation of perinatal neural network induced by drugs and the establishment of a cell-based assay to screen those adverse effects.

自治医科大学医学部薬理学講座分子薬理学部門 土屋 裕義

申請者が確立した視床下部セルラインの分化成熟の系を用いた予備検討の結果、インドメタシン (Indo) によって神経突起伸長が阻害されることがわかった。また、この毒性効果は Indo が産生阻害するプロスタグランジン(PG)を外来的に添加すると消失することから、神経分化にプロスタノイドが重要であると推察された。そこで、本研究ではまず視床下部神経細胞に対する PG の作用メカニズムを解析した。その結果、PGE₂は EP4 受容体を介してその効果を発揮していることがわかった。EP4 受容体は Gs タンパク質と共役しているため、さらに cAMP シグナルに注目して解析したところ、PGE₂による神経突起伸長には cAMP 上昇が重要であることがわかった。

次に薬物スクリーニングの系としての有効性を検討するためにプロスタノイド以外の薬物がこの視床下部神経細胞の突起伸長に与える影響を解析した。その結果、papaverine や caffeine で限定的な突起伸長促進効果が観察された。これはこれらの薬物が cAMP 分解に働く phosphodiesterase の阻害作用を有することから、cAMP 上昇が神経突起伸長を促進すると想定したメカニズムと合致するものである。すなわち、今回確立した系は薬物の神経細胞の成熟に影響を及ぼす可能性を生体投与前に評価することができる。また、現状では明らかとなっていない薬物の潜在的な神経ネットワーク形成への影響を解明することが期待される。

さらに上記薬物で in vivo の行動変化が現れるか検討を行った。視床下部は性行動の中枢であり、近年の研究からプロスタノイドの関わりが示唆されている。そこで、まず胎児期の薬物投与が性行動に悪影響を及ぼすか検討したところ、Indo の引水投与でメスでのオス型性行動の異常活性化が見られた。これは胎児期の薬物暴露により神経ネットワーク形成異常が起これば行動に発露したと考えられる。

今後は実際に薬物による突起伸長や突起退縮の影響を in vivo の組織レベルで解析し、行動変化との対応を明らかにしていきたいと思う。