

正常色素形成がドーパミン合成および自発運動に及ぼす影響：発達中ゼブラフィッシュを用いた検討

酪農学園大学・獣医学群 寺岡 宏樹

愛媛大学沿岸環境科学研究センター化学汚染・毒性解析部門 野見山 桂

1. 研究目的：難燃剤として知られるポリ塩化ビフェニル（PCB）とポリ臭素化ジフェニルエーテル（PBDE）はその安定性、生物蓄積性、毒性のため多くの国で使用が禁止ないしは制限されている。近年、PBDE は受精後 26 時間付近のゼブラフィッシュ胚の運動（体幹の収縮と尾の振り）を刺激することが報告された。最近、我々は、PCB（Arochlor1245）に加えて PBDE（PBDE-47）もゼブラフィッシュ胚の運動活性を増強し、この作用にはドーパミン代謝が関与することを報告した（Tanaka et al., 2018）。本研究ではこの作用機序検討の過程で示唆を得た、中枢ドーパミンと基質を共有するチロシナーゼ活性との関係を検討した。
2. 研究内容：1) ドーパミン（DA）産生の律速酵素（チロシンヒドロキシラーゼ：th1）活性の阻害薬はゼブラフィッシュ胚（受精後 26 時間前後）の運動活性を増強した。2) ドーパミントランスポーターである VMAT の阻害薬は、ゼブラフィッシュ胚の運動活性を増強した。3) DA 経路の修飾による運動増強効果は合成酵素の基質である L-ドーパや L-チロシン処置で抑制された。4) メラニン合成における律速酵素であるチロシナーゼ活性を阻害薬で阻害しても、DA 経路修飾による運動活性増強は抑制された。5) L-ドーパやチロシナーゼ阻害薬処置は受精後 60 時間ゼブラフィッシュ稚魚の DA 含有量と DOPAC/DA 比を増加させた。しかし、運動活性を測定している受精後 26 時間付近のカテコールアミンを測定することは達成できなかった。
3. 研究成果：これらの結果は、メラニン合成経路はドーパミン合成経路と基質を競合することにより、中枢神経を含めた発生期の DA 代謝を調節している可能性を示すものである。発生初期は血液脳関門が未成熟であることから、メラニン代謝の変化がカテコールアミン代謝を介して発達後の行動に影響を与える可能性も考えられる。
4. 成果発表：特になし。
5. 今後の問題点：今年度はできなかった、受精後 26 時間前後の胚におけるドーパミン含量の変化を検出する。