

「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」

寺岡宏樹（酪農大）、Wenjing DONG（酪農大）、佐藤（酪農大）、野見山 桂（愛媛大）

【研究目的】小型魚類であるゼブラフィッシュ（ゼブラ）は哺乳動物の代替実験モデルとしてすでに実用されている。ゼブラは受精翌日から黒く発色し始めることから、メラニン合成のモデルとしても注目されている。メラニン合成の基質はチロシンであるが、これはカテコールアミンの基質でもある。我々は PCB や臭素化難燃物（PBDE）が受精後 26 hr 前後のゼブラ胚の自発回転運動を増強することを報告しているが（Tanaka et al., 2018）、PBDE はカテコールアミン代謝に影響することがよく知られている。化粧品をはじめとして、医薬品や環境汚染物質にもメラニン合成阻害物質が多く認められることから、本研究では、メラニン合成とカテコールアミン代謝の関係について検討した。

【研究方法】雌雄のゼブラ成魚を自然交配して得られた受精卵をプラスチックシャーレに満たした水溶液で発生させ、化学物質を溶かした水溶液と交換することで曝露を行い、受精後 26 hr 前後の自発回転数を測定した。また、ゼブラフィッシュに含まれるドーパミンを Py-Tag 誘導体化の後、LC/MS/MS を用いて測定した。

【研究成果】

PCB および PBDE はゼブラ胚仔魚の自発回転運動を増加させた。この増加はメラニン合成の阻害薬である propiothiouracil (PTU) により抑制された。PTU は無処置ゼブラ胚の自発回転運動も抑制する傾向を示した。PCB、PBDE はゼブラ胚仔魚のドーパミン濃度を低下させ、PTU は増加させた。安全な解熱鎮痛薬として知られるアセトアミノフェンはゼブラ胚仔魚のメラニン形成を低下させた、アセトアミノフェンによる網膜や肝臓の縮小はラット シトクローム P450 2E1 (rCYP2E1) を発現させたトランスジェニックゼブラで増強したが、メラニン形成低下には影響しなかった。アセトアミノフェンは対照に比べて、rCYP2E1-TG 胚仔魚でより強く自発回転運動を抑制する傾向を示した。これらの成績は少なくとも発達中の魚類ではメラニン合成とドーパミン合成が相互に影響していることを示唆する。

【今後の課題】

PTU の効果がメラニン合成抑制を介したものであるか確認するためにも、メラニン合成の律速酵素であるチロシナーゼのノックアウトおよびノックダウン処置を用いて、検討する必要がある。