

Fujimura M, Usuki F

Site-specific neural hyperactivity via the activation of MAPK and PKA/CREB pathways triggers neuronal degeneration in methylmercury-intoxicated mice.

Toxicol Lett. 2017 Apr 5; 271: 66-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28267559>

成人型水俣病では、脳の特異的な部位に局限した神経細胞傷害が観察されます。しかしながら、その発生メカニズムについては明らかではありませんでした。私たちはマウスを用いて、成人型水俣病患者と同じく大脳皮質深層部に特異的な神経病変を示すメチル水銀中毒モデルを作成することに成功しました。本モデルを用いて神経活動の活性化の指標である c-fos の発現を調べたところ、c-fos は神経病変が発生する部位である大脳皮質深層部に特異的に発現することが明らかになりました (図1)。さらに、大脳皮質において神経細胞活性化の前段階であるMAPKおよびPKA/CREB経路の活性化が引き起こされていることも明らかになりました (図2)。

以上の結果より、成人型水俣病において観察される大脳皮質深層部に特異的な神経細胞傷害は、MAPKおよびPKA/CREB経路を介した神経細胞活性化に起因する可能性が示唆されました。

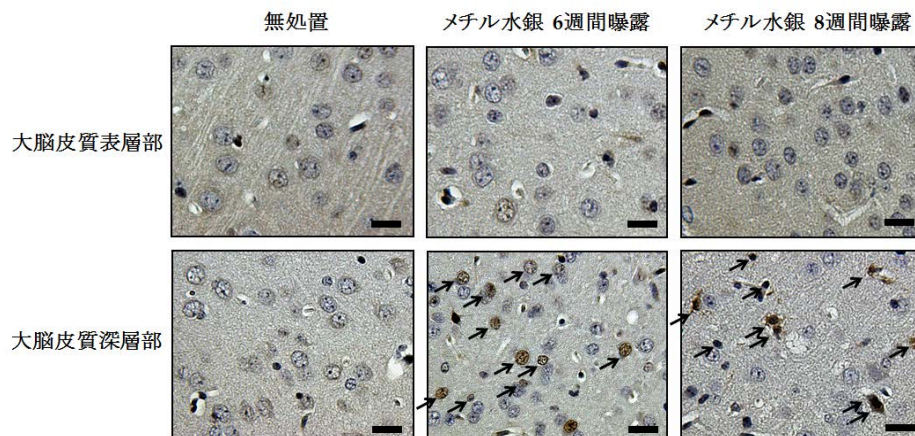


図1. メチル水銀中毒マウス大脳皮質深層部における c-fos の発現
下段の大脳皮質深層部には c-fos の発現 (矢印) が認められるが、上段の表層部には認められない。

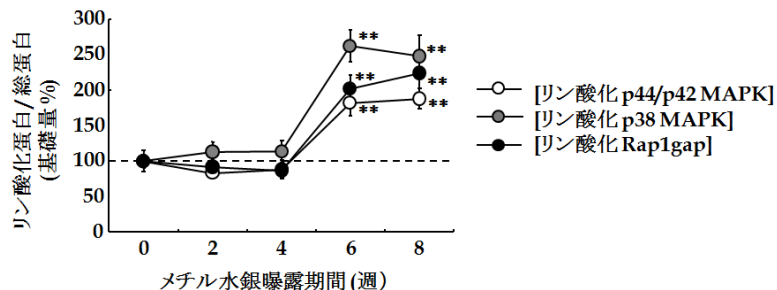


図2. マウス大脳皮質におけるメチル水銀曝露によるMAPKおよびPKA/CREB経路の活性化
MAPK (p44/p42 および p38) とPKA (Rap1gap) 経路の活性化 (リン酸化) が、
曝露6週間後より認められる。