

Toxicol Appl Pharmacol. 2011.1.1;250(1):1-9. Epub 2010 9.24.

Rho/ROCK 経路の抑制は生体外実験および生体実験においてメチル水銀による神経変性を防御する

藤村成剛、臼杵扶佐子、川村美輪子、出雲周二

メチル水銀 (MeHg) は、中枢神経および末梢感覚神経系において神経病理学的変化を誘発する環境神経毒である。我々の培養神経細胞を用いた最近の研究において、MeHg 曝露が神経障害を誘発する前に神経突起伸展に関与する Rac1 の発現低下作用を示すことから、MeHg による神経軸索変性が神経突起伸展の障害に起因することが示唆された。このことから、我々は MeHg による軸索変性が神経突起の伸展/収縮不均衡によるものという仮説を立て、神経軸索形成およびアポトーシス細胞死に関与する Rho/ROCK 経路に着目した研究を行った。本報告では、Rho/ROCK 経路の抑制が生体外実験および生体実験において MeHg による神経変性を防止することを示す。Rho 阻害剤である C3 毒素および ROCK 阻害剤である Fasudil, Y-27632 は、培養神経細胞を用いた実験において MeHg (100 nM, 3 日曝露) による軸索変性およびアポトーシス神経細胞死を有意に抑制した。さらに、Fasudil は動物実験において MeHg (20 ppm 飲料水, 28 日曝露) による後根神経節の large pale 神経の消失、後根神経変性、脊髄後索の空胞変性およびメチル水銀中毒モデルに特徴的な後脚交差を部分的に防御した。以上の結果から、Rho/ROCK 経路の抑制が MeHg による神経突起の伸展/収縮不均衡を防御し、MeHg による軸索変性およびアポトーシス神経細胞死の防止に効果的なことが示唆された。