

Toxicol Sci. 2012 1 5. [Epub ahead of print]

## ラット大脳皮質培養神経における毒性物質 (メチル水銀、無機水銀、鉛、アミロイド $\beta$ 、ロテノン) の異なる影響:神経毒性に関連する Rho 蛋白質の発現差

藤村成剛、臼杵扶佐子

メチル水銀 (MeHg)、無機水銀 (IHg)、鉛 (Pb)、アミロイド  $\beta$  ペプチド (A $\beta$ ) およびロテノン (RTN) は、良く知られた毒性物質である。本報告では、これら 5 つの毒性物質の大脳皮質培養神経細胞に対する作用を検証した。3 日曝露における EC30 値 (生存率が 30%低下する濃度) は、MeHg, IHg および RTN ではおよそ 100nM、A $\beta$ ではおよそ 10  $\mu$ M であり、軸索変性とそれに引き続くアポトーシス細胞死が観察された。一方、Pb の EC30 値は 10  $\mu$ M 以上であった。我々は、これら 5 つの毒性物質曝露による Rho 蛋白質 (Rac1, Cdc42 および RhoA) の発現差を明らかにした。100 nM の MeHg, IHg および RTN の曝露は、神経突起伸展に関連する Rac1 の発現を低下させたが、突起収縮に関連する RhoA の発現には影響しなかった。より高濃度 (1  $\mu$ M) においても、IHg および RTN は Rac1 の発現低下を介して作用していたが、高濃度の MeHg 毒性は Rho 蛋白質発現とは関係していなかった。一方、Pb と A $\beta$ は、Rho 蛋白質発現に影響を示さなかった。RhoA の発現抑制による神経突起の伸展/収縮均衡の是正は、MeHg, IHg および RTN (100 nM) による神経毒性を防御した。これらの結果は、MeHg, IHg および RTN (100 nM) が Rac1 の発現抑制を引き起こし、引き続いて生じる神経突起の伸展/収縮不均衡が大脳皮質神経の軸索変性および細胞死を生じさせることを示した。一方、Pb, A $\beta$ および MeHg (高濃度) メチル水銀の神経毒性は、他の毒性メカニズムによるものであった。