

28PB-am138

グルココルチコイドによる運動神経疾患ニューロラチリズムモデルラット障害発症の促進

○草間-江口 國子¹, 川口 貴美乃¹, 鈴木 彩乃¹, 山田 真一¹, 田 紗永子¹ (¹日本大薬)

運動神経疾患ニューロラチリズム(NL)は、食糧でもあるグラスピーに含有される興奮性アミノ酸β-N-oxalyl-L-α,β-diaminopropionic acid (ODAP)によって生じ、上位ならびに下位(脊髄)の運動神経の脱落と脚に限局された痙性対麻痺が生じる。本疾患は歴史的に強制収容所、大飢饉、内戦などで高い発症率が見られた事から、強いストレスが発症要因の一つと考える。そこで今回、NLモデルラットを用いてストレス応答によって亢進する視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の変動と運動障害発症との関係を検討した。【方法】NLモデルラットは、母親から6時間隔離ストレスを負荷後、ラット新生仔皮下にODAPを3日間連続投与して作製した。この方法で、後肢対麻痺群(約30%;麻痺群)と非発症群(約50%)が生じる。血清コルチコステロン(Cor)ならびに血漿副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)は各々市販のキットを用いて測定した。脊髄グルココルチコイド(GR)受容体mRNAはreal time RT-PCRをSYBR Green法で測定した。【結果】①Corのレベルはnaïveで15.14±3.12 ng/mLに対し、対照(生食)群128.1±23.2 ng/mLと上昇し、後肢麻痺では600.1±69.2と対照群より大幅かつ有意に高かった。また、非発症群は251.4±27.2と麻痺群より有意に低かった。②ACTHは対照群125.3±12.2 pg/mLに対し麻痺群では302.2±10.6と有意に上昇した。また、非発症群ACTHは対照群・麻痺群いずれとも有意差がなかった。③GR mRNAは後肢麻痺群の脊髄下部で対照群、麻痺群脊髄上部と比較して、いずれも有意に上昇した。④ラットにODAPとdexamethasone phosphate-Na 50 μg/kgを併用すると、後肢麻痺発症率が大幅に上昇した。以上の結果から我々のNLモデルにおいて、脊髄下部運動神経脱落を生じる背景として、ストレス応答軸の亢進が深く関連していることが推定された。