

# 平成26年度班会議

## TBT実験の進捗状況と VPA実験結果の追加

平成27年1月31日(土)

国立医薬品食品衛生研究所にて  
産業医科大学 上野晋、笛田由紀子

## 方法

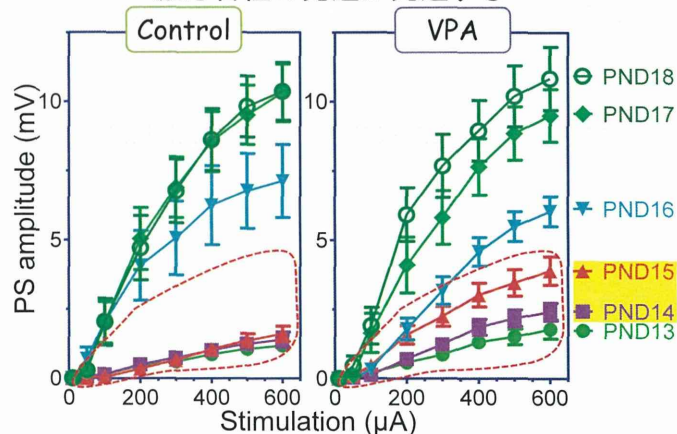
- PEGを蒸留水で2倍に希釈して、20mg/kgとなるようにTBT溶液を加えた。
- Day15の午前11時～午後2時の間に、軽い麻酔下(女性がラットを保持できる)でTBT/希釈PEGを経口投与。対照群には希釈PEGのみ投与。
- PND1(出産日翌日)に体重の重い順に産仔数を10匹にした(み優先)。仔の数が10匹に満たない場合は、体重を測定してそのまま授乳させた。
- 班会議までに解析した腹数は、対照群2腹、曝露群3腹
- 体重増加の抑制がかかった仔が、対照群に1匹、曝露群に3匹(うち1匹死亡)いた⇒TBTの影響かどうか、腹数を増やして要観察。
- PND14-17で海馬スライスを作製し、刺激応答曲線を作製した。

## 刺激応答性について

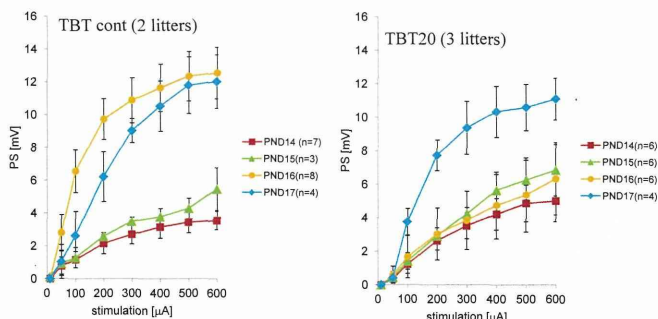
### PSの結果

- VPA
- TBT
- 1-BP

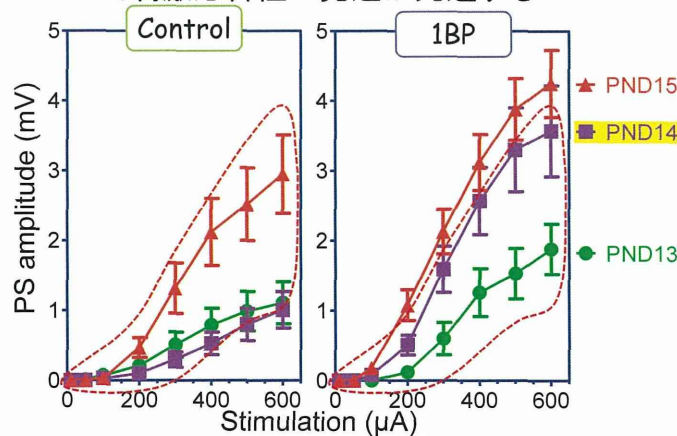
VPA胎生期曝露により生後14-15日齢での刺激応答性の発達が亢進する



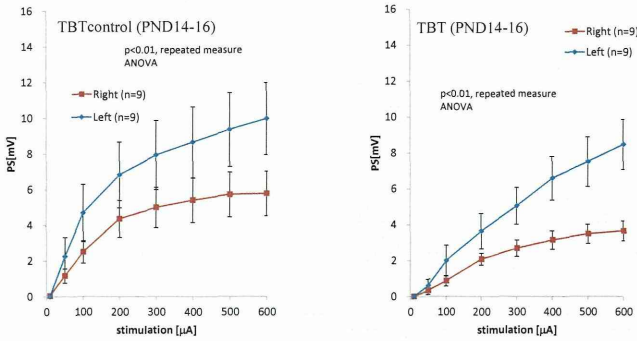
TBT:  
刺激応答曲線



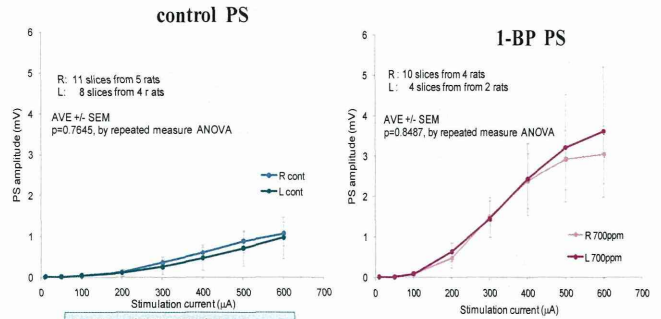
1BP胎生期曝露ラットでは生後13-14日齢で刺激応答性の発達が亢進する



# TBTの場合、この左右差は本当？



# 産業化学物質1-ブロモプロパン PND14の海馬の刺激応答

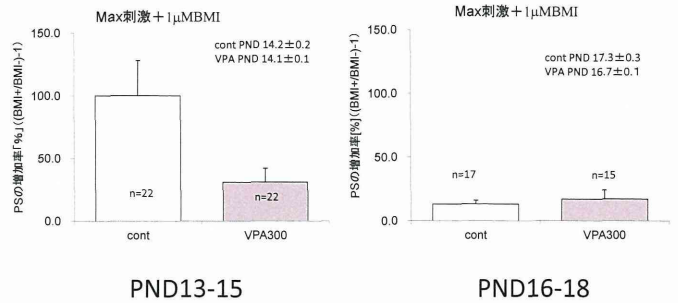


ただし、対照群において、slopeの刺激応答⇒R>L PSのペア比⇒R<L

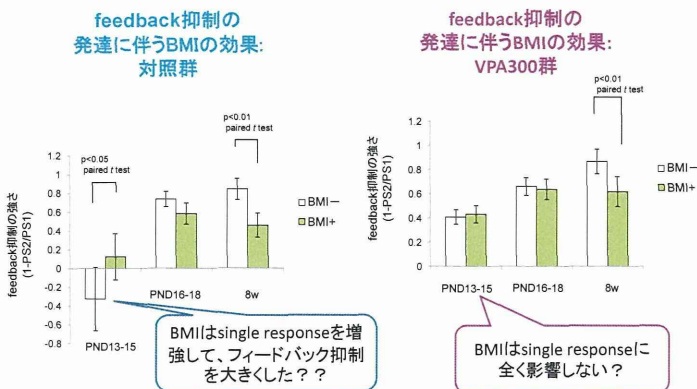
## ところで、VPA実験でのBMI感受性について

- Single response への影響
- フィードバック抑制への影響と発達

## single responseへのBMI(1μM)の影響



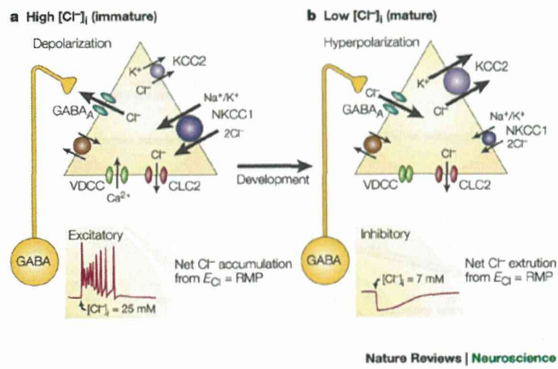
## フィードバック抑制の強さへのBMI(1μM)の影響



## PND13-15でGABA<sub>A</sub>Rの機能はどうなってるのか？

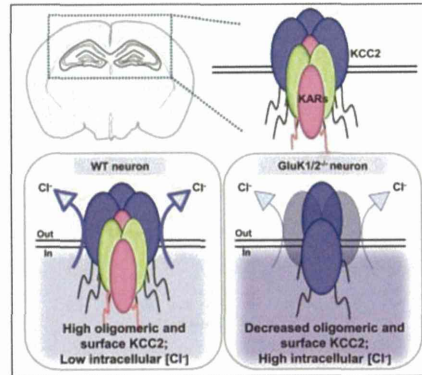
- Extrasynaptic GABA<sub>A</sub>Rへの作用が曝露群では低くなっている⇒すでに成長発達？
- PND16-18ではsingle responseへの影響はかなり低下
- 興奮性と抑制性の強さが並行している？  
 - 興奮性が強い⇔抑制性も強い

However, aberrant KCC2 regulation results in increased neuronal Cl and contributes toward the pathophysiology of numerous neurological disorders including epilepsy, autism, and neuropathic pain (Coull et al., 2005; Kahle et al., 2008; Tyzio et al., 2014; Woo et al., 2002).



### Kainate Receptors Coexist in a Functional Complex with KCC2 and Regulate Chloride Homeostasis in Hippocampal Neurons

Vikash Mahadwani,<sup>1</sup> Jaswica C. Preseley,<sup>1</sup> Brooke A. Acton,<sup>1</sup> Pinar Uzunov,<sup>2</sup> Michela Y. Huang,<sup>1</sup> Jonah Cheverre,<sup>1</sup> Andrew Puchalski,<sup>1</sup> Cuara M. Lu,<sup>1</sup> Eugene A. Justice,<sup>3</sup> Matt S. Antkowiak,<sup>4</sup> Eric Dolgare,<sup>1</sup> Raymond R. McNew,<sup>1,4</sup> and Melissa A. Woodin<sup>1,4\*</sup>



- Native KCC2 exists in a macromolecular complex that contains kainate receptors (KARS)
- Deletion of GluK1/2 KARs reduces KCC2 oligomerization and surface expression
- Acute silencing and genetic deletion of KARs decreases KCC2-mediated Cl<sup>-</sup> extrusion
- An ionotropic glutamate receptor can positively regulate the function of KCC2



