

大豆イソフラボン類ゲニステインの学習記憶を主とした

ラット中枢神経機能に及ぼす影響に関する研究

長崎大学大学院 水産・環境科学総合研究科

古原 優美

[目的]

大豆イソフラボンの一種であるゲニステイン (GEN) は植物性エストロゲンの一つであり、エストロゲン受容体に対して高親和性を持つ物質である。本研究では、これまであまり報告されてこなかった周産期曝露、短期経口投与、記憶固定時の血糖値上昇下における GEN の学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響を、ラットを用いてそれぞれ評価した。

[第 1 章] GEN 周産期曝露が仔ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響

1. 実験方法

実験には、雌性 Sprague Dawley (SD) 系妊娠ラットとその仔ラットを使用した。妊娠ラットに対し、妊娠 10 日目から出産後 14 日目まで、Vehicle または GEN (1, 10 mg/kg) を 1 日 1 回経口投与した。生まれた雌雄の仔ラットには、7 週齢から 12 週齢時に、空間学習記憶能を評価する MAZE test、体験型学習記憶能を評価する Step-through passive avoidance test、一般活動性及び情動性を評価する Open-field test、不安様行動を評価する Elevated plus-maze test の各種行動実験を行った。

2. 結果及び考察

GEN 周産期曝露は雌雄のラットにおいて空間学習記憶能を改善させ、低用量でより効果的であることが示唆された。一方で、特に雌性ラットにおいて、低用量の GEN 曝露は体験型学習記憶能を阻害することが示唆された。一般活動性及び情動性に関して、GEN 曝露群は Vehicle 群と比較して有意な変化は認められなかった。

[第 2 章] GEN 短期経口投与が雄性ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響

1. 実験方法

実験には SD 系雄性ラットを使用した。中枢神経機能への影響は、8 週齢から 13 週齢時に、第 1 章と同様の各種行動実験により評価した。Vehicle 及び GEN (1, 10 mg/kg) の経口投与は、MAZE test ではトレーニング及びテスト終了後 30 分以内に、Step-through passive avoidance test では獲得試行終了後 30 分以内に、Open-field test 及び Elevated

plus-maze test では実験日前日に行った。

2. 結果及び考察

特に高用量の GEN は、摂取開始時において空間学習記憶能を改善させるものの、その効果は投与期間が長くなるにつれ弱まることが示唆された。また、GEN 投与は新規環境への順応を遅延させ、特に低用量でその効果は大きいことが示唆された。情動性及び体験型学習記憶能には、GEN は影響を及ぼさなかった。

[第3章] 記憶固定時のグルコース負荷及び GEN 経口投与が雄性ラットの学習記憶を主とした中枢神経機能に及ぼす影響

1. 実験方法

実験には SD 系雄性ラットを使用した。中枢神経機能への影響は、8 週齢から 13 週齢時に、第 1 章と同様の各種行動実験により評価した。Vehicle 及び GEN (1, 10 mg/kg) の経口投与及び 20%グルコース溶液の腹腔内投与は、MAZE test ではトレーニング及びテスト終了後 30 分以内に、Step-through passive avoidance test では獲得試行終了後 30 分以内に、Open-field test 及び Elevated plus-maze test では実験日前日に行った。また、14 週齢時に行ったグルコース負荷テストでは、空腹時血糖を測った後、上述の経口投与及び腹腔内投与を行い、投与後 30 分、60 分、90 分の血糖値を測定した。

2. 結果及び考察

低用量の GEN は、グルコース負荷による血糖値の有意な上昇を抑制した。また、記憶固定時の血糖値上昇下において、GEN 投与は時間の経過と共に空間学習記憶能を改善させた。新規環境下では、GEN は探索行動を増加させ、その効果は低用量でより大きいことが示唆された。体験型学習記憶能は特に低用量の GEN により低下したが、有意な変化は認められなかった。GEN は一般活動性、情動性には影響を及ぼさなかった。

[結論]

総括すると、GEN は脳の発達期や、体内の恒常性が失われつつあるときなど、脳が脆弱な時期に特に作用を発揮することが示唆された。また、GEN は一般活動性及び情動性には影響を及ぼさないものの、空間学習記憶能に対して特異的に改善作用を示すことが示唆された。また、学習記憶でも、嫌悪刺激を用いた体験型学習記憶能に対しては阻害作用を持っており、脳部位により異なる作用をもたらすことが示唆された。高用量の GEN は、周産期曝露においては妊娠維持への影響が見られ、短期経口投与では初期においては空間学習記憶能を改善するものの、その後経時的な低下を示したことから、GEN の有益な効果のみを得るためには低用量での摂取がより効果的であることが示唆された。