

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659296

研究課題名(和文)げっ歯類の超音波コミュニケーションに着目した社会性の発達神経毒性試験法

研究課題名(英文)The applications of ultrasonic vocalization of rodents to the developmental and neurotoxicological test-battery of sociality

研究代表者

和田 博美(WADA, HIROMI)

北海道大学・文学研究科・教授

研究者番号：90191832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：母子分離場面では、生後15日目の高濃度群および低濃度群の超音波発声回数、1回の発声の長さが統制群より増大し長くなった。超音波の周波数には影響がなかった。ペアリング場面の超音波発声には、甲状腺ホルモン阻害の影響はなかった。甲状腺ホルモン阻害は発達地帯を引き起こす。このため新生児ラットはより長く母親の養育を必要としたため、生後15日に至っても超音波発声は増大したと考えられる。しかし成熟後の超音波発声には甲状腺ホルモン阻害の影響がなかった。周産期の甲状腺ホルモン阻害が超音波発声に及ぼす影響は、成熟期までには回復するといえる。

研究成果の概要(英文)：The high-dose and low-dose groups exhibited increased number and duration of ultrasonic vocalizations under maternal separation on PND 15 compared with the control group. However, perinatal hypothyroidism did not affect the frequencies of ultrasonic vocalizations under maternal separation. Hypothyroidism causes developmental retardation. Hypothyroid pups might need maternal care for much longer period and consequently, they still emitted ultrasonic vocalizations on PND 15. Perinatal hypothyroidism did not affect ultrasonic vocalizations under pairing in adulthood. Therefore, the effects of perinatal hypothyroidism on ultrasonic vocalization disappear until adulthood.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：超音波発声 ラット 甲状腺ホルモン

1. 研究開始当初の背景

(1)化学物質のなかには脳神経系の発達を阻害するものがあり、数々の発達神経毒性試験法が開発されてきた。申請者も、注意能力や記憶の試験法(Wada, 2006; Wada & Satoh, 2011)を開発してきた。しかし現在もっとも注目されている発達障害は“社会性の障害”である。社会性の欠落は人間関係を構築できず、学校や職場で孤立して引きこもりを招く。社会性の試験法が求められているにもかかわらず(日本化学工業協会白書, 2011)、今のところ適切な試験法はない。

(2)そこで申請者は、超音波を使ってコミュニケーションを行うげっ歯類の特性に着目した。コミュニケーション能力は社会性の基盤であり、ヒトとも共通する。超音波コミュニケーションの発達過程を測定できれば、社会性の発達神経毒性試験法を開発する足がかりとなる。化学物質の安全性試験に組み込み、社会性の発達障害を予測・予防するために役立つことができる。

2. 研究の目的

(1)ラットやマウスなどのげっ歯類は、超音波を使ってコミュニケーションを行う。例えば、新生児ラットは母親から分離されると超音波を発声する。思春期のラットはじゃれあって遊ぶときに超音波を発声する。さらに成熟した雄ラットは超音波で雌を誘い、雌が超音波で応答するとペアになって交尾をする。

(2)本研究では、甲状腺ホルモン阻害剤メチマゾールを妊娠ラットに投与し、発達障害の新生児ラットを作製する。これらの新生児ラットが母子分離場面でどのような超音波発声を行うのか、正常な新生児ラットと比較検討する。

(3)甲状腺ホルモン阻害ラットが成熟した後

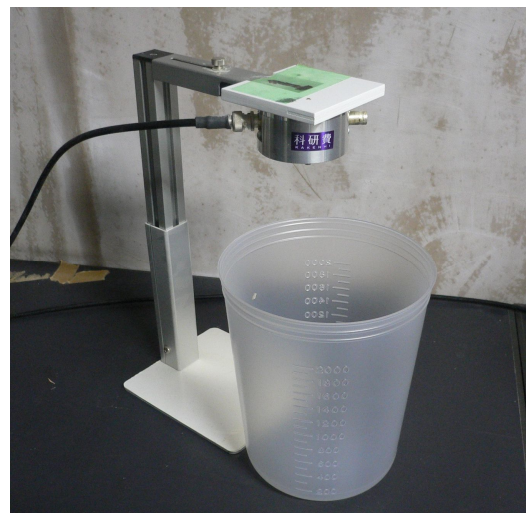
に、雌雄で対面させてペアにする。このときの超音波発声を正常ラットのペアと比較検討する。

(4)脳神経系発達期の甲状腺ホルモン阻害が超音波を介したラットのコミュニケーションにどのような影響を及ぼすのかを明らかにし、社会性の発達神経毒性試験法を開発するための知見を得る。

3. 研究の方法

(1)妊娠ラット(ウイスター系アルビノ・ラット)を被検体とし、妊娠 15 日目～出産後 21 日目まで甲状腺ホルモン阻害剤メチマゾールを飲料水に混入して投与した。投与濃度は 0%(統制群)、0.01%(低濃度群)、0.015%(高濃度群)とした。

(2)母子分離場面の超音波測定は、生後 5、10、15、20 日の 4 日間行った。新生児ラットを 1 匹ずつ母親から分離し、5 分間放置した後に、5 分間超音波発声を測定した。



【写真1 母子分離場面の超音波測定装置】

(3)ペアリング場面の超音波測定は、生後 91～94 日まで 4 日間で行った。被検体は、統制群の雌雄同士と高濃度群の雌雄同士、それぞれ 6 ペアとした。各ペアは実験当日に始めて対面させた。ペアリング用ケージにペアを入

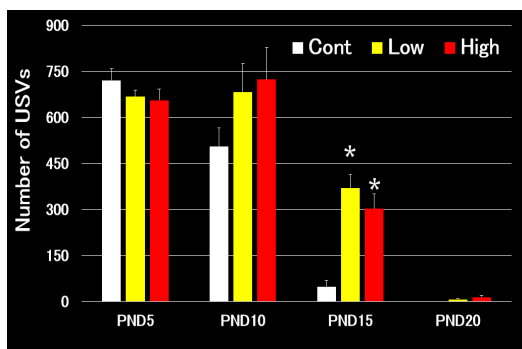
れ 5 分間放置した後、30 分間にわたり超音波発声を測定した。



【写真 2 ペアリング場面の超音波測定装置】

4. 研究成果

(1) 母子分離場面の超音波発声回数では、生後 15 日目において高濃度群および低濃度群が統制群より有意に増大した ($p < 0.05$)。



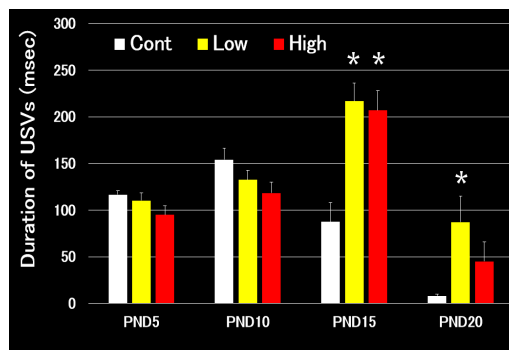
【図 1 超音波発声回数】

(2) 母子分離場面における超音波発声 1 回当たりの長さは、生後 15 日目では高濃度群と低濃度群が、生後 20 日目では低濃度群が、それぞれ統制群より増大し長くなった ($p < 0.05$)。

(3) 超音波発声の周波数には、甲状腺ホルモン阻害の影響がなかった。

(4) 甲状腺ホルモン阻害は発達遅滞を引き起こす。新生児ラットはより長く母親の養育を

必要としたため、生後 15 日に至っても超音波発声が増大したと考えられる。



【図 2 超音波発声 1 回当たりの長さ】

(5) 成熟後のペアリング場面では、雌雄間の超音波発声に対して甲状腺ホルモン阻害の影響は検出できなかった。

(6) 新生児ラットの超音波発声は、社会性の発達障害を反映する指標となることが示された。しかしこの影響は、成熟期までには回復するといえる。一方、成熟期の超音波発声に対する影響は検出できなかった。雌雄のペアを 1 日 30 分間 4 日間対面させたが、交尾に至ったのか確認できなかった。このため、交尾の際の超音波発声がそもそも起こっていなかった可能性がある。交尾に至ったことを確認した上で、超音波発声を解析する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Wada H. Effects of perinatal thyroid hormone deficiency on ultrasonic vocalization in rat pups. Organohalogen Compounds, 75 : 610-613, 2013, (査読有).

URL: <http://www.dioxin20xx.org>

〔学会発表〕(計 4 件)

Wada H. Perinatal thyroid hormone deficiency and ultrasonic vocalization in neonatal and juvenile rats.

International Child Neurology Congress,
May 4-9, 2014, Hotel Bourbon, Foz do
Iguazu, Prana, Brazil.

Wada H. Repeated maternal-separation
and ultrasonic vocalization of rat pups.
International Neurotoxicology
Association, June 9-13, 2013, Hotel
Zuiderduin, Egmond aan zee, The
Netherlands.

Wada H. Effects of perinatal thyroid
hormone deficiency on ultrasonic
vocalization in rat pups. Dioxin 2013,
August 25-30, 2013, Hotel Inter-Burgo,
Degu, Republic of Korea.

和田博美 周産期の甲状腺ホルモン阻害
が乳児期ラットの超音波発声に及ぼす影
響. 環境ホルモン学会 2013年12月12-13
日, 東京大学山上会館, 東京都文京区.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

和田 博美 (WADA, Hiromi)

北海道大学・大学院文学研究科・教授

研究者番号 : 90191832