

資料 13

サル肝ミクロソームの NADH 依存的 7-Hydroxy- Δ^8 -tetrahydrocannabinol 酸化酵素の解明

松永民秀・渡辺和人・山本郁男（北陸大・薬・衛生化学）

大麻成分 Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) の主代謝経路は 7 位の水酸化と引き続くケトン (oxo) 体への酸化である。我々は本反応を触媒する酵素 Microsomal Alcohol Oxygenase (MALCO) の本体が P450 であり、サル肝 MALCO の主要酵素が 3A subfamily に属する分子種 (CYP3A) であることを明らかにしている。本研究において MALCO の補酵素である NADPH と共に NADH においても高い oxo 体生成活性を示すことを見出したので、NADH 依存的な酸化酵素の解明を目的とした。その結果、ニホンザル肝ミクロソームによる 7 β -OH- Δ^8 -THC からの oxo 体生成活性は、NADPH で 0.18-0.41 nmol/min/mg protein、NADH では 0.19-0.29 nmol/min/mg protein と同程度であった。一方、7 α -OH- Δ^8 -THC を基質とした場合、oxo 体の生成活性は両補酵素とも顕著に低く、ここに立体選択的に反応が進行することが明らかとなった。なお、NAD あるいは NADP では、両異性体とも oxo 体生成活性はほとんど認められなかったことから脱水素酵素の寄与はないことが示唆された。また、NADH 依存的な活性は NADPH の場合と同様 P450 の阻害剤である SKF525-A 及びメチラポンにより約 50% に、NADPH-P450 還元酵素の特異的阻害剤であるジフェニルヨードニウムクロライドによりほぼ完全に阻害された。さらに、CYP3A の特異的阻害剤であるケトコナゾール及び CYP3A11 抗血清により NADH 依存的活性は顕著に阻害されたことから、NADH の場合にも CYP3A の関与が推察された。

資料 14

ニホンザルにおける左右脳半球機能差の研究

小栗久佳（日本福祉大・情報経営開発）

左右の脳半球の機能差を調べる目的で、注意課題を訓練したニホンザルの左右の視野へ 2 種類の図形からなる視覚刺激を 2 個から 5 個同時呈示し、左右半球の機能差検出のための予備実験を行った。全ての手がかり刺激が同じか異なるかを Go/Nogo 反応で答えるときの正答率、反応時間を計測した。

資料 15

チンパンジーおよびヒト乳幼児における社会的交流活動と主体-客体関係概念の形成

田中真介（京都大・体育指導センター）

ヒト乳幼児 9 名およびチンパンジー幼児 9 個体（基礎群：人工哺育の健常 4 個体と脳性麻痺児 1 個体：三和化学研究所・熊本霊長類パーク、比較群：人工哺育 1 個体、自然→人工哺育 3 個体。林原自然科学博物館）の発達過程を縦断観察した。チンパンジーについては竹下秀子、中村榮太郎らと共同で資料収集を行った。

1) 水すくい実験：ヒト幼児は 1 歳半ばに水移しをした。チンパンジーは 2 歳台から器を手にもって水すくいできたが、すくった水を他の容器に定位して入れる「水移し」は 4 歳台でも実現しなかった。水移しのモデル行動を確実に追視していたにも関わらず、行為の深部構造にある意味単位の連関（「すくう」+「移す」）の認識ないし表現に困難があるらしい。2) 積木の実験：1 辺 5 センチの積木をチンパンジーは 2 歳後半～3 歳に 4 個、4 歳代で 5 個以上積んだ。飼育施設内で母親に育てられた上で分離された 4 歳 6 カ月児 2 個体は積木積みをしなかったが、

出生直後から人間の保育を受けた4歳児は7個以上積んだ。人工哺育特有の生活構造や人間との社会的交流の影響によって、二つの対象の主客関係の認識が形成され積木積み行為を可能にすると思われる。3) 社会関係に関する観察：チンパンジー3歳児らが筆者に叱られて鳴くと、日常3歳児らの威嚇に怯える2歳児が年長児を威嚇した。独自の自我及び自他関係の概念構造をもつため、他者との社会関係をつくる基準がヒトと質的に異なる可能性がある。

資料 16

内分泌攪乱化学物質の母子間移行に関するサルを用いた研究

森 千里 (千葉大・医学研究院環境生命医学)・浅岡一雄 (京都大・霊長研)

内分泌攪乱化学物質 (環境ホルモン) による地球環境汚染が、最近非常に問題視されている。生物がこれらの物質をごく微量でも発生初期に浴びたり、長期的に浴びたりすると、内分泌系、免疫系、神経系に様々な形で異常を引き起こすのではないかとされている。現在ヒトでの影響が起こる可能性としては、内分泌攪乱化学物質の経胎盤による胎児曝露があげられている。よって、その経胎盤による母子間移行に関する検討を、胎盤構造がヒトに近いサルをモデルとして行った。平成12年度は、内分泌攪乱化学物質の一つである植物エストロゲンの母子間移行について検討した。方法としては、出産時の母体や臍帯より血液 (全血) を採取し、LC/MS/MSを用いて、植物エストロゲンである genistein, daidzein, eqoul, coumesterol を測定した。その結果、アカゲザル、ニホンザル、チンパンジーの母体血および臍帯血において、genistein, daidzein, eqoul が検出されたが、coumesterol は検出されなかった。また、各物質 (genistein, daidzein, eqoul) の濃度とも臍帯血中が母体血中より高い傾向がみられた。以上より、ダイオキシン、PCBやビスフェノール A とともに、内分泌攪乱物質に数えられる植物エストロゲンも、母体より胎盤を経由して胎児に移行することが確認された。このことは、ヒト胎児において、内分泌攪乱化学物質による複合曝露を問題とする時、植物エストロゲンも含めて判断する必要性があるといえる。

資料 17

サバンナモンキーの亜種分化とミトコンドリア DNA の系統分化との関連を調べる研究

嶋田 誠 (遺伝研・進化遺伝)

サバンナモンキー (*Cercopithecus aethiops*) は、オナガザル類の中では比較的 r 戦略的であり、アフリカで最も広い分布域を獲得した半地上性旧世界ザルである。そのため、サバンナの歴史的変遷と生物地理との関連をアフリカの広い範囲で調べる目的に適している。申請者らは、その中の一亜種 (*C. aethiops aethiops*) を重点的に亜種内変異を調べたところ、亜種内のミトコンドリア DNA 変異の幅は亜種間のそれに匹敵する場合があることを発見し、ミトコンドリア DNA 系統における亜種内変異の重要性を示した。本研究ではさらに他亜種について個体数を増やして、亜種分化とミトコンドリア遺伝子の系統分化との関係を解明する事を目的とした。

申請者が過去に試料収集し集団遺伝分野に保管されている、エチオピア野生群由来 *C.a. aethiops*、筑波霊長類センター飼育群由来 *C.a. pygerythrus*、カメルーン野生群由来 *C.a. tantalus* について、ミトコンドリア DNA Dloop 領域・12S RNA 領域約 700bp について、ダイレクト PCR 法により塩基配列を決定した。その結果、亜種内 haplogroup 間および亜種間の分岐はほぼ同時期であったことを支持し、その年代は 40 万から 160 万年前と算出された。さらに本研究の解析に加えた *Cercopithecus* 属の種間は 470-630 万年前に分岐したという値が得られた。