

研究・調査報告書

報告書番号	担当
264	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A/C} agonists are differentially altered in female and male rats prenatally exposed to ethanol.</p> <p>セロトニン5-HT_{1A}と5-HT_{2A/C}刺激薬に対する視床下部・脳下垂体・副腎応答は胎生期にエタノールで曝露された雌と雄ラットで異なる</p>	
執筆者	
Hofmann CE, Ellis L, Yu WK, Weinberg J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 31(2):345-355. (2007)	
キーワード	
胎児性アルコール症候群、視床下部・脳下垂体・副腎軸、ストレス、セロトニン、神経内分泌機能、性差	
要旨	
<p>背景： 胎生期のエタノール曝露は視床下部・脳下垂体・副腎 (HPA) 軸の発達を変え、成体になってからのストレスに対する HPA 過剰応答を生じる。また、胎生期エタノール曝露はセロトニン (5-HT) 系の発達と活性化も変化させる。我々は以前、5-HT_{1A} と 5-HT_{2A/C} 受容体を介する行動的、生理的機能が胎生期にエタノールを曝露された出生児で変化していることを示した。HPA 軸と 5-HT 系との間には広範な相互作用があることから、本研究では胎生期のエタノール曝露が 5-HT_{1A} と 5-HT_{2A/C} 受容体を介する HPA 機能を変化させる可能性について検討した。</p> <p>方法： 5-HT_{1A} 刺激薬 8-OH-DPAT (0.2 mg/kg)、5-HT_{2A/C} 刺激薬 DOI (0.3 mg/kg) あるいは溶媒 (1 mL/kg) を妊娠期にエタノール曝露 (E)、E と同時飼育 (PF)、自由飼育 (C) した母親から出生した成体の雌と雄ラットへ投与した。血漿 adorenocorticotropin (ACTH) と corticotropin (CORT) 濃度を薬物投与後 0、15、30、60、120 分で測定した。さらに、視床下部傍室核での corticotropin releasing hormone (CRH) mRNA 発現と、海馬と前頭前野の 5-HT_{1A} と 5-HT_{2A/C} 受容体 mRNA 発現について in situ hybridization で測定した。</p> <p>結果： エタノール曝露 (E) 雌ラットは PF と C 雌ラットと比べて、投与後 15、30 分の時点での 8-OH-DPAT に対する ACTH 応答で減弱を示した。反対に、投与後の全ての時点で DOI に対する ACTH 応答は増強されていた。E、PF、C からの雄ラットでの測定結果で有意な差は見られなかった。しかし、C 雌ラットと比べて、E と PF 雌ラットで、DOI は CRH mRNA レベルを低下させる傾向が認められたが、C 雄ラットと比較して E 雄ラットの CRH mRNA レベルは高値であった。8-OH-DPA あるいは DOI 投与による海馬と前頭前野の 5-HT_{2A} 受容体発現では胎生期の処置による違いはなかった。しかし、8-OH-DPA 投与による海馬 5-HT_{1A} 受容体発現では CA1 領域で PF 雌ラットより E 雌ラットで高く、CA2 領域で C 雌ラットより E 雌ラットで高い傾向にあった。DOI 投与後の CA1 領域と歯状回の 5-HT_{1A} mRNA レベルは C 雌ラットと比べて E および PF 雌ラットで低下していた。</p> <p>結論： これらの結果は、胎生期のエタノール曝露は雌と雄の 5-HT_{1A} 仲介性および 5-HT_{2A} 仲介性神経内分泌機能に長期に渡る異なった効果をもたらすことを示した最初のものであり、エタノールが HPA 軸とセロトニン系間の相互作用を性特異的に変化させることを示唆している。</p>	