

研究・調査報告書

報告書番号	担当
220	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>Tissue plasminogen activator is required for the development of fetal alcohol syndrome in mice.</p> <p>マウスの胎児性アルコール症候群の進展には組織型プラスミノゲン活性化因子が必要とされる</p>	
執筆者	
Noel M, Norris EH, Strickland S.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Proc Natl Acad Sci U S A. 108(12):5069-5074 (2011)	
キーワード	
胎児性アルコール症候群、組織型プラスミノゲン、NMDA 受容体	
要 旨	
<p>シナプス形成期でのエタノールの曝露は認知障害や精神遅滞、過活動性などを含む胎児性アルコール症候群 (FAS) を引き起こす原因と考えられる。FAS は予防が可能な認知障害の原因であり、その罹患率の高さにも関わらず FAS の分子的な機序についてはほとんど分かっていない。FAS では成人期での行動的障害や認知障害に先行して、広範な神経細胞死と脳容量の損失が生じる。これまでに神経変性への組織型プラスミノゲン活性化因子 (tPA) の関連が示されていることから、この研究では tPA が FAS の進展に関係しているかどうか検討した。</p> <p>新生仔の tPA 欠損 C57/BL6/J マウス (tPA^{-/-}) と野生型マウス (WT) に、ヒトでの FAS の状態を模倣して生後 7 日目に 2.5 g/kg のエタノールを投与した。WT で、エタノールはカスパーゼ 3 を活性化し、前脳での有意な神経変性を引き起こし、さらに成人期での恐怖条件付け文脈学習能力を低下を生じた。一方、tPA 欠損マウスではエタノールによるこれらの神経毒性からの防御が見られ、tPA^{-/-}での防御作用は外因性の tPA の投与で抑制された。選択的な NMDA 受容体拮抗薬 (Ro25-6981) と GABA_A 受容体刺激薬 (ジアゼパム) 投与の結果から、tPA の効果は NMDA 受容体の NR2B サブユニットによって仲介されていることが示された。</p> <p>これらの結果は、tPA が NMDA 受容体と、FAS の病理として重要なアポトーシス経路を調節していることを示唆している。脳の tPA の薬理的な制御は FAS 治療の新たな手段となるものと考えられる。</p>	