

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-207	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Prenatal alcohol exposure modifies glucocorticoid receptor subcellular distribution in the medial prefrontal cortex and impairs frontal cortex-dependent learning. 出生前のアルコール曝露は内側前頭前皮質のグルココルチコイド受容体の細胞内分布を変化させ前頭皮質依存性の学習を障害する			
執筆者			
Allan AM, Goggin SL, Caldwell KK.			
掲載誌			
PLoS One. 2014; 9(4):e96200. doi: 10.1371/journal.pone.0096200. eCollection 2014.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害、内側前頭前皮質、グルココルチコイド受容体、学習			24755652
要旨			
<p>目的: 出生前のアルコール曝露 (PAE) は、小児の学習、記憶、実行機能を障害する。神経行動評価課題を実施した際、固執する、あるいは変化する偶発的な事象に対して適切に応答できないことが、ヒト胎児性アルコールスペクトラム障害の特徴である。学習や注意力で必須なのは、グルココルチコイド依存性情報伝達が適切なレベルにあることである。グルココルチコイド情報伝達経路の調節不全は、習慣性の行動応答を変え、意志決定に影響を与える。内側前頭前皮質 (mPFC) のグルココルチコイド受容体 (GR) 情報が、適切な対応や柔軟な意志決定の方策にとって必須であることが示されている。先に我々は、PAE モデルマウスを使用して、海馬体依存性の学習と記憶の障害と海馬体 GR の細胞内分布の調節不全について報告した。本研究では、前頭皮質依存性行動に対する PAE の効果と mPFC における GR 細胞内分布、細胞内 GR 輸送の調節因子レベルについて検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用した。雌性マウスに 10% (w/v) エタノールを 1 日 4 時間摂取させた。アルコール摂取の確立後に交配させ、妊娠期間中もエタノールの摂取を継続し、6 日間掛けて断酒させた。実験には、出生後 40-50 日の PAE マウスを使用し、mPFC を採取した。GR とリン酸化 GR、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) は免疫ブロット法で測定した。マウスの学習機能は、Y-迷路試験で評価した。</p> <p>結果: PAE マウスは、Y-迷路上書き記憶試験での柔軟対応性が低下していた。PAE マウス mPFC の核内総 GR レベルは減少していたが、GR のリン酸化部位である 203、211、226 番目のセリンでのリン酸化での変化はなかった。PAE の mPFC で、細胞質での MR レベルが上昇していたが、一方、核内での変化はなかった。PAE マウスでは、GR の細胞内輸送に関わっている輸送タンパク質である FKBP51、Hsp90、サイクロフィリン 40、ダイナミン、ダイニン中間体鎖のレベルが、GR を核から核外に排出する方向に変化していた。このことは、GR 輸送の調節不全を示している。</p> <p>結論: PAE では mPFC での核内 GR レベルと GR 輸送の低下が生じ、GR の核局在の低下は PAE マウスでみられた柔軟対応性での障害と関連している。すなわち、PAE マウスでの GR 核局在での障害と前頭皮質依存性学習障害とは関連していると考えられる。</p>			