

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-151	14-257	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Genetic absence of nNOS worsens fetal alcohol effects in mice. I: behavioral deficits. マウスで nNOS の遺伝子欠損は胎児性アルコール効果を悪化させる-I: 行動的欠陥			
<b>執筆者</b>			
Karacay B, Bonthius NE, Plume J, Bonthius DJ.			
<b>掲載誌</b>			
Alcohol Clin Exp Res. 2015; 39(2):212-20. doi: 10.1111/acer.12616.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、モリス水迷路、自発運動量、前脳、一酸化窒素 (NO)、nNOS			25684045
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 妊娠中のアルコール乱用は、出生児でしばしば胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) を特徴付ける学習障害、注意欠陥、行動障害などの神経精神的問題を引き起こす。しかし、子宮でアルコールを曝露された子供の全員が、みな等しくアルコールに影響されるわけではない。ある子供は重大な欠陥を持っているのに対して、他の子供はさほど障害がない。このようなアルコールに対する不均等な脆弱性は、胎生期の遺伝子における違いによると考えられている。ある胎児は FASD を発症しやすくなる遺伝子型を有していると考えられる。しかし、これまで、アルコールによる脳機能障害を悪化させるように働く遺伝子は同定されていない。一酸化窒素 (NO) はガス状分子で、アルコール毒性による細胞死から発達中の神経を防御する。脳で、NO は神経型 NO 合成酵素 (nNOS) で産生される。本研究は、マウスでの nNOS 遺伝子のホモ変異体が、発達中の胎仔のアルコール曝露による行動的欠陥を悪化させるか検証した。</p> <p><b>方法:</b> nNOS 欠損ホモ変異体 (nNOS<sup>-/-</sup>) マウスを作成して実験に用いた。nNOS<sup>-/-</sup> マウスと対照 (WT) マウスには、アルコール (0.0, 2.2, 4.4 mg/kg/日) を生後 4~9 日 [ヒトの妊娠第三期に相当する] に腹腔内投与した。生後 85 日で、マウスの行動での変化を、自発運動量、モリス水迷路試験、プレパルスインヒビション [prepulse inhibition: 突然の強い感覚刺激によって引き起こされる驚愕反応が、先行する弱い感覚刺激によって抑制される現象で、情報処理の障害の指標] 試験で解析した。</p> <p><b>結果:</b> WT マウスでは、アルコールによる行動の障害は水迷路試験でしかみられなかった。対照的に、nNOS<sup>-/-</sup> マウスでは、3 つの行動試験の全てでアルコールによる行動の障害がみられた。さらに、nNOS<sup>-/-</sup> マウスでは、全ての行動試験においてアルコール (2.2 および 4.4 mg/kg) による障害悪化の程度が WT マウスと比べて高かった。</p> <p><b>結論:</b> nNOS 遺伝子の欠損は、発達期のアルコール曝露が行動に与える障害を悪化させ、WT ではみられなかったアルコールによる学習障害を引き起こす。本研究の結果は、これまでで初めて、FASD 動物モデルで特定の遺伝子型がアルコールと相互作用し脳の機能的障害を悪化させることを示した。</p>			