

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-258	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. II: microencephaly and neuronal losses. 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ー II: 小頭症と神経細胞損失			
<b>執筆者</b>			
Karacay B, Mahoney J, Plume J, Bonthius DJ.			
<b>掲載誌</b>			
Alcohol Clin Exp Res. 2015; 39(2):221-31. doi: 10.1111/acer.12615.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール、大脳皮質、海馬、歯状回、立体解析学、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)			25664654
<b>要 旨</b>			
<p><b>目的:</b> 出生前のアルコール曝露は、発達中の神経を殺し、小頭症や精神遅滞を生じる。しかし、全ての胎児がアルコールの神経毒性に対して同じ脆弱性を有しているわけではない。ある胎児はアルコールで著しい影響を受け、小頭症を生じ、最終的に胎児性アルコール症候群 (FAS) を発症する。一方、アルコール曝露を受けても出生後に神経病理的な兆候もなく、行動も正常である胎児がいる。アルコールを曝露された胎児の出生後にみられる広範な違いは、部分的に、胎児の遺伝子的差異によるものと考えられる。ある胎児は、アルコールの催奇形性効果に対して、他の胎児よりも脆弱な状態をもたらす遺伝子型を有している。しかし、FAS 動物モデルで、その変異がアルコールによる行動欠陥を悪化させるように働く遺伝子は一つしかない知られていず、その遺伝子は神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) である。行動欠陥での悪化の原因は、神経細胞の損失の増悪によるものと考えられる。本研究は、nNOS の変異が、先に報告した行動欠陥での悪化と同様に、アルコールによる小頭症を増悪させ、持続的な神経細胞損失を生じるか検証した。</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解析 (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) した後、脳の重量の測定し、行動変化に関係している脳領域である大脳皮質と海馬の形成について、立体解析学的に細胞数を測定して解析した。</p> <p><b>結果:</b> アルコールは nNOS<sup>-/-</sup> マウスで用量依存的に小頭症を生じたが、WT マウスでは有意な変化を生じなかった。アルコールによる神経細胞の損失は、検討した大脳皮質、海馬の C3 および C1 領域、歯状回の全ての領域で、WT マウスと比較して nNOS<sup>-/-</sup> マウスで著しかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、nNOS 遺伝子のホモ変異性の変異は、アルコールによる脳障害を持続的に悪化させることを初めて示した。nNOS の変異は、発達中の脳のアルコールによる成長制限や神経細胞損失に対する脆弱性を増加させる。上昇した神経病理的变化は行動欠陥での悪化に関連している。本研究の結果は、発達中の脳のアルコール曝露による予後を決定する遺伝子型の重要性を示している。</p>			