

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	16-217	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Hippocampal hyperexcitability in fetal alcohol spectrum disorder: Pathological sharp waves and excitatory/inhibitory synaptic imbalance. 胎児性アルコールスペクトラム障害における海馬の過剰興奮性: 病的鋭波とシナプスでの興奮/抑制不均衡			
執筆者			
Krawczyk M, Ramani M, Dian J, Florez CM, Mylvaganam S, Brien J, Reynolds J, Kapur B, Zoidl G, Poulter MO, Carlen PL.			
掲載誌			
Exp Neurol. 2016; 280:70-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.03.013.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、出生前アルコール曝露 (PAE)、海馬、過剰興奮性、鋭波			26996134
要旨			
<p>目的: 出生前のアルコール曝露 (PAE) は、長期の神経学的な変化をもたらし、出生児で痙攣や神経行動での障害を引き起こす素因となる。胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の患者でみられる痙攣感受性の亢進に関与している脳の領域は海馬であると考えられている。しかし、その病態生理的な機序は良く分かっていない。海馬 CA3 領域は、グルタミン酸/GABA 作動性シナプス均衡でのわずかな変化で形成される鋭波 (SPW; sharp wave) と呼ばれる興奮性活性を示し、神経細胞興奮性の混乱を解析するのに適している。本研究では、PAE モデルマウスを使い、妊娠第 1 三半期でのエタノール曝露が海馬の SPW 活性と興奮/抑制均衡に与える影響について検討した。</p> <p>方法: 雄性 C57BL6 マウスを使用した。妊娠マウスに妊娠 0.5 から 7.5 日の間、エタノール (10%v/v) を飲料として摂取させた。出生後 15 から 21 日の新生仔から海馬脳切片を調製し、海馬 CA3 神経細胞の興奮性を電気生理的に解析した。</p> <p>結果: PAE 処置は、SPW の持続時間と振幅を増加させた。SPW 活性は抑制性調節を受けていて、シナプスの阻害でその抑制が解除され持続時間と振幅は増加する。PAE マウスの脳切片では、GABAA 受容体拮抗薬ビククリンによる抑制解除を介した SPW の上昇が減弱し、さらに、PAE マウシナプスの短期可塑性を表す二連発刺激 (paired-pulse) による抑圧は低下していた。これらは、PAE 海馬 CA3 領域の神経回路での脱抑制を示している。SPW に関連した海馬 CA3 錐体細胞の活性では、PAE 海馬では活動電位細胞発火が増加し、抑制性シナプス後電流 (IPSC) に対する興奮性シナプス後電流 (EPSC) の比は上昇していた。このことは、PAE 海馬神経細胞ではシナプス抑制よりもシナプス興奮が優勢になっていることを示している。さらに、PAE 海馬 CA3 錐体細胞活性では、バースト発火と瞬時発火率が上昇し、内因的な変化が生じていることを示している。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PAE モデルでの細胞の過剰興奮性の根底にある、海馬の能力であるネットワーク恒常性の維持における機能障害について初めて示したものである。これらの神経回路と細胞レベルの変化が、FASD 患者で痙攣や学習・認知での機能不全が生じる頻度を増加していると考えられる。</p>			