

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-640	16-266	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Prenatal alcohol exposure and prenatal stress differentially alter glucocorticoid signaling in the placenta and fetal brain. 出生前のアルコールとストレスの曝露は胎盤と胎児のグルココルチコイド情報伝達に異なった影響を与える			
<b>執筆者</b>			
Lan N, Chiu MP, Ellis L, Weinberg J.			
<b>掲載誌</b>			
Neuroscience. 2017; 342:167-179. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.058.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
出生前アルコール曝露、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系、グルココルチコイド受容体、ミネラルコルチコイド受容体、胎盤、11β-水酸化ステロイド脱水素酵素			26342748
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 有害な子宮内環境は、生涯を通じて慢性疾患に対する脆弱性を増大する。視床下部-下垂体-副腎(HPA)系は、多様な神経情報を統合し、最終的にストレス応答を調節しているが、HPA系の胎生期プログラミング[胎生期の細胞に対する刺激で、それに対応してエピジェネティックな変化が細胞に生じる]は、早期の障害と成長後の疾患をもたらす最終共通経路(final common pathway)になっている。出生前アルコール曝露(PAE)と出生前ストレス(PS)は、成人でHPAの過剰応答をもたらすことが報告されている。しかし、胎盤のグルココルチコイドの作用に対するPAEとPSの効果は不明で、本研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley系ラットを用いた。エタノール(36%液体飼料)のPAEは、妊娠ラットへ妊娠1日(GD1)からGD21で投与した。PSは妊娠ラットへGD11-21で、心理的軽度ストレス(①閉所ストレス、②濡れた寝具、③拘束ストレス、④汚れた寝具、⑤傾いたケージ、⑥新規のケージ、⑦濡れたケージ)を負荷した。GD21で妊娠ラットから胎盤と胎仔を採取し、さらに、胎仔脳から前頭前皮質、海馬、扁桃核、視床下部を調製した。コルチコステロン(CORT)、エストラジオール、プロゲステロンはラジオイムノアッセイで、関連タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> PAEとPS処置した母親のCORTレベルは上昇した。一方、11β-水酸化ステロイド脱水素酵素(11β-HSD)2[CORT不活性化酵素]レベルは、PAEで上昇したが、PSでは変化なかった。PAEおよびPSで11β-HSD1[CORT活性化酵素]レベルの変化はなかった。また、PAE胎仔でのみ体重は減少し、胎仔/胎盤重量比は低下していた。胎盤と胎仔脳のコルチコステロイド(GR)受容体レベルは、PAEとPSでそれぞれ異なって変化した。PSで、母親のCORTは11β-HSD1やミネラルコルチコイド(MR)受容体レベルと負の相関をしていた。一方、PAEでは母親のCORTと11β-HSD1で正の相関がみられた。胎仔脳で、対照でみられたMR受容体とGR受容体、MR/GR比における性的二型性変化は、PAEとPS胎仔脳では認められなかった。PS雌性胎仔脳では、MRの発現が上昇し、GRの発現が低下したが、PAE雌性胎仔脳では変化なかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、PAEとPSは、GD21で胎盤と胎仔脳のグルココルチコイド情報伝達とストレス応答神経回路に異なった影響を与えることを示し、HPA系の胎生期プログラミングはPAEとPSで異なった機序で生じることを示唆している。</p>			