

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	17-213	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
TLR4 response mediates ethanol-induced neurodevelopment alterations in a model of fetal alcohol spectrum disorders. 胎児性アルコールスペクトラム障害モデルで TLR4 応答はエタノールによる神経発生変化を仲介している			
<b>執筆者</b>			
Pascual M, Montesinos J, Montagud-Romero S, Forteza J, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Guerri C.			
<b>掲載誌</b>			
J Neuroinflammation. 2017 Jul 24;14(1):145. doi: 10.1186/s12974-017-0918-2.			
<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)、TLR4、神経炎症、出生前エタノール曝露、大脳皮質、羊水			28738878
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 発達中の脳に起こる炎症は、初期の脳障害と認知機能障害の原因となる。出生前のエタノール (EtOH) の曝露は、脳の発達に影響して神経機能の障害を生じ、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) として知られている認知と行動の変化を生じる。我々は、EtOH が自然免疫応答と TLR4 受容体を活性化し、青年期の脳発達での神経免疫反応、脳障害、認知機能障害を生じることを報告した。しかし、アルコールで生じる TLR4 の活性化が、脳の発達に対するアルコールの作用に、どのようにして関与しているのか分かっていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雌性 TLR4 欠損 (TLR4-KO) マウスを用いた。EtOH (10% v/v) は、交配前の 2 ヶ月間と交配後の妊娠および授乳期間中に飲料水とした与えた。胎仔 (胎生 15 日) および出生後 0、20、66 日 (PD) のマウスから大脳皮質を調製して生化学的解析を行った。また、妊娠 15 日目で胎仔を採取した後の雌親から血液、羊水、大脳皮質を調製して生化学的解析を行った。サイトカイン/ケモカインレベル (Cyk/Chk) は ELISA 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。脳組織は電子顕微鏡と免疫組織化学で解析した。マウスの行動は、PD66 で高架十字迷路と受動回避試験で評価した。</p> <p><b>結果:</b> EtOH を投与した対照マウスでは、母親の血清と羊水、ならびに、その胎仔と出生仔の脳で、Cyk/Chk (IL-1β、IL-17、MIP-1α、フラクタルカイン) のレベルが上昇した。また、PD 0、20、および 60 の出生仔の脳で、シナプスタンパク質 (シナプトタグミン、シナプシン IIa) とミエリンタンパク質 (MBP、PLP) が減少し、活性型ミクログリアが増加していた。これらの変化は、胎仔や出生仔脳における Cyk/Chk の発現増加と関連している。出生前に EtOH を曝露された PD66 の出生仔で、不安関連行動の増加と学習・記憶障害が認められ、長期に持続する行動障害が生じていることが示された。TLR4-KO マウスでは、EtOH 投与された雌親、およびその出生仔での Cyk/Chk 産生、シナプスおよびミエリンの変化、ならびに PD66 の出生仔での行動障害が抑制された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、出生前の EtOH 曝露で生じる大脳皮質のサイトカインとケモカインの遊離において、TLR4 の活性化が重要な役割を果たしていることを示している。Cyk/Chk 遊離は、脳の発達障害や持続する行動障害と関連しており、神経免疫機能の活性化が、出生前の EtOH の効果に関与していることが示唆される。</p>			