

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	17-214	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Mechanisms underlying neuro-inflammation and neurodevelopmental toxicity in the mouse neocortex following prenatal exposure to ethanol. 出生前エタノール曝露で生じるマウス新皮質の神経炎症と神経発達毒性の基礎をなす機序			
執筆者			
Komada M, Hara N, Kawachi S, Kawachi K, Kagawa N, Nagao T, Ikeda Y.			
掲載誌			
Sci Rep. 2017 Jul 10;7(1):4934. doi: 10.1038/s41598-017-04289-1.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、新皮質、ミクログリア、出生前エタノール曝露、神経炎症			28694481
要旨			
<p>目的:胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) は、出生前のエタノール (EtOH) の曝露 (PEB) から生じる広範な障害を特徴とし、それには、発達障害や学習障害が含まれている。PEB で影響を受ける脳の領域に、高度な皮質機能を統制している新皮質がある。発達中の新皮質に対する EtOH の効果の解析は、FASD での発達障害や細胞内の機能障害の病理学的機序を理解することで重要であるが、その詳細は不明なままである。脳の主要な免疫細胞であるミクログリアは、細胞死情報を仲介する貪食細胞として機能し、新皮質の適切な発達にとって重要である。しかし、PEB で生じるミクログリアの分化や形態に関連した変化や病理的分子機序は評価されていず、本研究はこれらについて FASD マウスモデルで検討した。</p> <p>方法:ICR 系マウスを用いた。EtOH (25%w/v) は妊娠マウスへ経胃チューブで胎生 6 日から 18 日まで投与し、胎仔 (E15.5) と新生仔 (P3) を実験に使用し、背側終脳/新皮質を含む脳切片を調製した。細胞でのタンパク質発現は免疫蛍光組織化学法で行った。細胞周期動態はチミジン類似物を用いて解析した。</p> <p>結果:PEB された胎仔あるいは新生仔の背側終脳で、細胞増殖の低下と過剰な細胞死がみられた。また、新皮質の神経分布、神経細胞層の形態、ドパミン神経投射での異常が認められた。さらに、PEB で、ミクログリアの分化の混乱 (M1 型の増加と M2 型の減少) と炎症促進性因子 (<i>TNFα</i>、<i>IL12a</i>) mRNA の発現増加と神経栄養因子 (<i>BDNF</i>、<i>IGF1</i>) mRNA の発現低下が生じ、これらの異常は EtOH と同時投与 (E6-18) した抗炎症性薬物ピオグリタゾンによって改善された。</p> <p>結論:FASD モデルマウスを用いた本研究は、PEB は神経-ミクログリア情報分子の発現異常を生じ、ミクログリアの分化と増殖に影響を与えていることを初めて示した。FASD で一般的に観察される行動的異常は、神経炎症、ミクログリア発達の調節不全、新皮質の不適切な形態形成による新皮質の形態的、機能的異常に由来すると考えられる。また、ミクログリアの異常と神経炎症を標的とする抗炎症性剤 (例えばピオグリタゾン) の処置によって、新皮質の細胞構築の障害が回復すること示唆している。</p>			