

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	13-201	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Anandamide-CB ₁ receptor signaling contributes to postnatal ethanol-induced neonatal neurodegeneration, adult synaptic, and memory deficits. アナンドアミド-CB ₁ 受容体情報伝達は、出生後の新生児でのエタノールによる神経変性や成長後のシナプスおよび記憶障害に関連している			
執筆者			
Subbanna S, Shivakumar M, Psychoyos D, Xie S, Basavarajappa BS.			
掲載誌			
J Neurosci. 2013 ; 33(15):6350-66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3786-12.2013.			
キーワード			PMID
胎児性アルコールスペクトラム障害、カンナビノイド受容体、アナンドアミド			23575834
要旨			
<p>目的: 妊娠期のアルコール曝露は、主要な公衆衛生的問題である胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) を生じる。FASD は知的障害の主要因であり、言語障害、学習・記憶障害のような神経精神的欠陥を伴う。妊娠三半期は脳の急速な発達時期であり、この時期の脳はエタノールに対して特に感受性が高い。ヒトでの妊娠三半期に相当する出生 7 日後 (P7) の齧歯類へのエタノールの曝露はシナプスの障害を生じるが、その分子作用機序は良く分かっていない。成体のマウスで、内因性カンナビノイド系がエタノール感受性の調節で重要であることは知られているが、脳の発達初期におけるその役割は検討されていない。この研究は P7 でエタノールを曝露したマウス新生仔の神経変性と成長後のシナプス障害における内因性カンナビノイドおよび 1 型カンナビノイド受容体 (CB₁R) の役割を検討した。</p> <p>方法: CB₁R が正常な C57BL/6J マウス (WT) と受容体を欠損 (ノックアウト: KO) したマウスを使用した。P7 でエタノール 2.5 g/kg を 0 時間と 2 時間後に皮下投与した。マウス大脳と海馬を採取し、神経変性 (カスパーゼ-3)、内因性カンナビノイド (アナンドアミド: AEA、2-アラキドノイルグリセロール: 2-AG)、アナンドアミド合成酵素 (N-アラキドノイルホスファチジルエタノールアミン-ホスホジエステラーゼ: NAPE-PLD、グリセロホスホジエステラーゼ: GDE1)、CB₁R、CB 受容体下流の情報伝達系 (ERK、AKT) を免疫組織法、ウエスタンブロット法、PCR 法で測定した。また、神経可塑性を電気生理的に、認知記憶を新奇物体認識試験 (Novel object recognition task) で評価した。</p> <p>結果: P7 でのエタノール処置は、新生仔の大脳皮質と海馬で神経変性を生じ、AEA 量を増加したが 2-AG での変化はなかった。エタノール処置で、NAPE-PLD と GDF1 及び CB₁R の遺伝子発現とタンパク質発現は増加した。また、エタノールは ERK1/2 と AKT のリン酸化を阻害した。P7 での CB₁R 遮断薬 SA141716A のエタノール投与前の処置は、エタノールによる ERK1/2 リン酸化の阻害を阻止したが、AKT リン酸化の阻害は抑制しなかった。CB₁R-KO マウスでは、エタノールによる神経変性や ERK1/2 リン酸化の阻害は認められなかった。遮断薬や KO による CB₁R の遮断は、エタノールに対する防御効果をもたらし、P7 でエタノールを処置したマウスの成長後の正常な神経可塑性や認知記憶が観察された。</p> <p>結論: AEA/CB₁R/ERK1/2 情報伝達系は、初期の神経機能調節因子や神経生存での重要な役割を果たしている。エタノールによるこれらの情報伝達系への影響は、FASD で見られるシナプス障害や記憶障害に直接的に関連していると考えられる。</p>			