

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-132	B-135	13-241	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>Low-dose thyroxine attenuates autism-associated adverse effects of fetal alcohol in male offspring's social behavior and hippocampal gene expression.</p> <p>低用量のチロキシンは胎生期のアルコール曝露が雄性出生仔の社会的行動や海馬遺伝子発現に及ぼすアルコールの有害効果を減弱する</p>			
執筆者			
Tunc-Ozcan E, Ullmann TM, Shukla PK, Redei EE.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res. 2013; 37(11):1986-95. doi: 10.1111/acer.12183.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害、自閉症スペクトラム障害、社会的行動、チロキシン			23763370
要旨			
<p>目的:胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)は、出生児で様々な重症度の認知および行動障害を示す神経発達異常で特徴付けられる。FASD では社会的行動での障害が見られ、これらの障害は自閉症スペクトラム障害(ASD)で見られる発達遅滞、知的障害などの神経認知発達障害と類似している。ASD の有病率は男性で高い。本研究は、エタノールを摂取した雌親から出生した仔で、ASD に遺伝的および病理生理的な関連が示唆されている遺伝子とタンパク質[遺伝子としてユビキチンリガーゼ E3A (<i>Ube3a</i>)、GABA_A 受容体 β3 サブユニット (<i>Gabrb3</i>)、NMDA 受容体サブユニット 2b (<i>Nr2b</i>)、ラットグアニンヌクレオチド遊離因子 1 (<i>Rasgrf1</i>)、deiodinase-3 opposite strand (<i>Dio3os</i>)、タンパク質としてはメチル CpG-結合タンパク質 2 (<i>Mecp-2</i>)、ミトコンドリアグルタミン酸/アスパラギン酸担体タンパク質 (<i>Slc25a12</i>)]の海馬での発現を検討した。一方、先に我々はエタノール曝露妊娠雌親へのチロキシン(T4)の投与が、出生仔での認知障害のいくつかを回復させることを報告した。自閉症への甲状腺機能障害の関与が示唆されていることから、エタノール曝露妊娠雌親への T4 投与が出生仔の社会的行動障害と海馬 ASD 関連遺伝子に与える効果についても検討した。</p> <p>方法: 妊娠 Sprague-Dawley ラットに妊娠 8-21 日でエタノール(EtOH、5% w/v)あるいは EtOH と T4(0.3~7.5 mg/L)を液体飼料で投与した。雄性出生仔(~70 日齢)の社会的行動と記憶はソーシャル・インタラクション法で解析した。血漿総 T4、遊離トリヨードチロニン(ft3)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)レベルはラジオイムノアッセイで、遺伝子発現は RT-qPCR 法で、タンパク質レベルはウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: 胎生期にエタノールを曝露された雄性出生仔(EOM)は ft3 の上昇と TSH の低下ならびに社会的行動障害と記憶障害を示した。EOM の海馬で <i>Gabrb3</i>、<i>Ube3a</i>、<i>Nr2b</i>、<i>Dio3os</i>、<i>Mecp-2</i>、<i>Slc25a12</i> は上昇していた。一方、<i>Rasgrf1</i> は低下していた。末梢での甲状腺機能と社会的行動障害、遺伝子発現での変化は、エタノールと共に投与した 0.3 mg/L の T4 で正常に回復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、海馬での ASD 関連候補遺伝子の発現変化で示されるように、FASD での社会的行動障害の分子機序は ASD での場合と共通のものであることを示唆している。エタノール摂取雌親からの出生仔で見られる社会的行動障害と遺伝子発現変化は、母親への低用量の甲状腺ホルモンの処置で回復することができる。</p>			