

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	20-206	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Kcnn2 blockade reverses learning deficits in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders. Kcnn2 遮断薬は胎児性アルコールスペクトラム障害モデルマウスの学習障害を回復する			
執筆者			
Mohammad S, Page SJ, Wang L, Ishii S, Li P, Sasaki T, Basha A, Salzberg A, Quezado Z, Imamura F, Nishi H, Isaka K, Corbin JG, Liu JS, Kawasaki YI, Torii M, Hashimoto-Torii K.			
掲載誌			
Nat Neurosci. 2020; 23(4):533-543. doi: 10.1038/s41593-020-0592-z.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、Kcnn2 (SK チャネル)、 運動技能学習、熱ショック (HS)、FLP-FRT システム、タマピン			32203497
要旨			
<p>目的: 有害物質の出生前曝露で生じる先天性な症状の代表例に学習障害がある。胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) でも、運動技能の発達障害など、広範囲な認知欠陥を伴っている。運動技能と認知を調節している脳領域は、解剖学および機能的に連関しており、脳発達の早期で同時期に発達する。これらのことから、運動技能学習障害の早期の改善処置は、FASD での認知や知性での問題の改善に繋がる可能性が示唆されている。先に我々は、出生前アルコール曝露 (PAE) に対して大脳皮質神経前駆細胞が多様な応答を示し、この応答変化が熱ショック (HS) 情報の多様な活性化で仲介されていることを報告した。しかし、出生前の神経前駆細胞の多様な HS 応答が、成熟後の神経細胞機能に与える影響は分かっていない。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法: CD-1 マウスと HSF[HS 転写因子]欠損マウス (<i>Hsf1-KO</i>) を使用した。胎仔のエタノール曝露 (PAE) は、胎生 16 と 17 日に母親へ 1.0 または 4.0 g/kg を腹腔内投与した。細胞の HS 情報の活性化は、プラスミド pHSE-FLPo および pFRT-RFP を E15 で子宮内へ電気穿孔法で投与し、FLP/FRT 組換えシステムによる RFP レポーターの発現から評価した。PAE による遺伝子発現の変化は、単一細胞遺伝子発現解析法で検討した。マウスから脳切片を調製して、Kcnn2[小コンダクタンス Ca²⁺活性化 K⁺チャネル]のチャネル機能は電気生理学法で、神経細胞樹状突起の形態は免疫組織化学法で解析した。マウスの運動学習機能は、ペレット到達課題 (single-pellet reaching test[微細運動学習機能])、前肢握力試験 (forelimb grip strenght test[筋力])、加速ロータロッド試験[粗大運動技能]で評価した。</p> <p>結果: PAE は、総運動活性や不安様行動に影響せず、粗大および微細運動技能学習での障害を生じた。PAE に応答した神経前駆細胞での HS 情報の活性化で、成熟脳の皮質神経細胞では異常で多様な遺伝子発現が生じた。変化した遺伝子の中で、運動野の <i>Kcnn2</i> の発現増加が運動学習障害と関連した。<i>Kcnn2</i> の薬理的遮断(タマピン、腹腔内投与)あるいは RNA 干渉 (shRNA、子宮内投与) で、運動学習障害は改善された。</p> <p>結論: 本研究は、FASD での学習不全の新たな処置として、Kcnn2 遮断薬が治療的可能性を持つことを初めて示したものである。</p>			