

研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|--|-------|--------|----------------|
| B-135 | B-210 | 20-209 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | | |
| Gestational alcohol exposure disrupts cognitive function and striatal circuits in adult offspring. 妊娠期のアルコール曝露は出生後成体期で認知機能と線条体神経回路を障害する | | | |
| 執筆者 | | | |
| Cuzon Carlson VC, Gremel CM, Lovinger DM. | | | |
| 掲載誌 | | | |
| Nat Commun. 2020; 11(1):2555. doi: 10.1038/s41467-020-16385-4. | | | |
| キーワード | | | PMID: |
| 胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、内因性カンナビノイド、 認知機能、背外側線条体、胎児性アルコール曝露 | | | 32444624 |
| 要旨 | | | |
| <p>目的: 胎児でのアルコール曝露 (FAE) は、認知機能不全の主要な原因であるが、阻止可能な原因でもある。また、過剰な飲酒がない場合でも、妊娠時の中等度のアルコール摂取で、認知障害などで特徴付けられる胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) が生じる可能性がある。認知機能を制御している大脳皮質-大脳基底核回路の構造的および機能的変化が、FASD での欠陥に関与していると考えられているが、その機序は明白ではない。認知機能は意思決定過程に関与し、効率的な意思決定のためには、変化する環境の再評価と、それに対する調整の均衡が取れている必要がある。意思決定における均衡は、しばしば、習慣指向的行動と目的指向的行動との組合せを通じて実行される。習慣指向的行動には背外側線条体 (DLS) が、一方、目的指向的行動には背内側線条体 (DMS) の機能が関与している。効率的で柔軟な認知機能の基礎となるのは、習慣指向的行動と目的指向的行動で制御される学習行動である。本研究は、認知機能障害に関与する機序を検討する目的で、妊娠時のエタノール曝露が DLS に与える効果を検討した。</p> <p>方法: 雌性 C57BL/6J マウスと雄性 GAD65-GFP 遺伝子導入マウス[神経細胞の指標]を使用し、両マウスを交配後、妊娠 0.5 日-出生後 10 日にエタノールを蒸気曝露法 (16 時間/日、4 日間/週) で投与した (GEE)。マウスの行動は出生後 2-3 ヶ月で、道具的食料条件付け学習を用い、不規則間隔強化 (random interval, RI) [平均 30 秒後の最初のレバー押しで 1 個の餌] で習慣指向的行動を、不規則比強化 (random ratio, RR) [10 回のレバー押しごとに 1 個の餌] で目的指向的行動を評価した。DLS のパルブアルブミン (PV) 含有神経[抑制性 GABA 作動性神経]の活性化は化学遺伝学的 (hSyn-DIO-hM3Dq-mcherry) に行った。マウスの行動中の神経活動は、<i>in vivo</i> 細胞外記録で評価した。線条体神経回路の活動は、調製した脳切片で電気生理学法で解析した。</p> <p>結果: GEE 後の成体マウスでは、RR 試行でレバー押しが増加し、習慣指向的行動の効率的な実行の障害が生じており、認知機能での障害が示された。細胞外記録の結果は、習慣的学習の変化に関連している DLS 中型有棘神経細胞 (MSN) の行動-符号化で GEE マウスの障害を示した。GEE マウスは、PV 介在神経からの入力を含め、DLS 投射神経細胞の GABA 作動性情報伝達の低下と、内因性カンナビノイド活性の上昇を示した。hM3Dq による DLS PV 介在神経の活性化で、GEE マウスで増加した RR 試行でのレバー押しは抑制された。内因性カンナビノイド系の薬理的な活性化は、認知とシナプス情報伝達に対して GEE と同様の効果を生じた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、GEE によって、皮質入力に対する DLS MSN 応答の亢進が生じていることを示唆している。GEE は背側線条体の抑制性微小回路を介して、FASD で観察されるのと同様の、持続する認知機能の障害を生じている。</p> | | | |