

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	20-228	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
In utero alcohol exposure exacerbates endothelial protease activity from pial microvessels and impairs GABA interneuron positioning. 子宮内アルコール曝露は軟膜微小血管の内皮プロテアーゼ活性を増強し GABA 介在ニューロンの配置を障害する			
執筆者			
Léger C, Dupré N, Laquerrière A, Lecointre M, Dumanoir M, Janin F, Hauchecorne M, Fabre M, Jégou S, Frébourg T, Cleren C, Leroux P, Marcorelles P, Brasse-Lagnel C, Marret S, Marguet F, Gonzalez BJ.			
掲載誌			
Neurobiol Dis. 2020; 145:105074. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105074.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、心臓血管系、内皮細胞、GABA 介在ニューロン、MMP-9、tPA			32890773
要旨			
<p>目的: 子宮内でのアルコール (Alc) 曝露は、神経発達の重篤な障害を生じ、出生児の持続的な行動的障害を導く。Alc による神経細胞の障害に関して多くの研究があるが、動物実験や胎児性 Alc スペクトラム障害 (FASD) の最近の研究は、Alc が血管形成にも重大な影響を及ぼすことを示している。さらに、血管系は発達中の新皮質の GABA 介在ニューロンの移動調節に関与することが報告され、Alc による血管機能不全が FASD の神経発達障害に関与している可能性がある。本研究は、この点について、軟膜微小血管内皮細胞に対する Alc の効果を解析して検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウス、Gad67-GFP マウス[GABA 作動性神経細胞を標識]、tPA 欠損マウス (tPA-KO)、GluN1 [NMDA 受容体 (R) サブユニット] 欠損マウス (GluN1-KO) を使用した。子宮内エタノール曝露 (iUAE) は、妊娠 15-20 日に 3 g/kg を皮下投与した。Ex vivo の実験には、胎生 15 日と生後 2 日のマウスから調製した脳切片と、生後 2 日のマウスから調製した培養内皮細胞を使用して解析を行った。マウス脳組織のタンパク質は、免疫組織化学法で解析した。マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) とカゼイン活性はゼラチンザイモグラフィで、カスパーゼ-3 活性は Z-DEVD-R110 を基質として測定した。細胞内カルシウム濃度は fura-2AM を使用して測定した。一部の実験では、ヒト胎児死後脳 (対照 6 例、胎児性 Alc 症候群 (FAS) 1 例) について解析を行った。</p> <p>結果: マウス新生仔の脳切片 ex vivo 実験で、内皮細胞の急性 Alc (50 mM) 曝露は、グルタミン酸によるカルシウム動員と MMP-9 と組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) の活性を阻害した。MMP-9 活性に対する Alc の阻害効果は、tPA-KO と GluN1-KO では阻止され、Alc は内皮 NMADR/tPA/MMP-9 血管経路を介して作用していることが示唆される。急性 Alc 曝露の効果とは対照的に、妊娠最終週に iUAE された新生仔マウス脳切片では、グルタミン酸によるカルシウム動員と内皮プロテアーゼの活性化が増強された。この Alc による血管機能不全には NMDAR サブユニット GluN1 の過剰発現と、通常は大脳皮質最表層に位置する (Gad67-GFP 陽性) GABA 作動性介在ニューロンの配置異常が関連していた。ヒト FAS 胎児死後脳の解析は、Alc 曝露によるカルシウム陽性介在神経の配置異常 (皮質第 II-III 層の最表層で減少、最深層で増加) を示した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、初めて、軟膜微小血管の Alc によるグルタミン酸調節活性の障害に関与している機序について示した。内皮細胞の機能不全は、MMP 活性の変化と介在ニューロンの配置異常で特徴付けられ、このような変化は FAS 胎児でも観察された。Alc による内皮細胞の障害は、FASD の幼児で報告されている皮質 GABA 作動性介在ニューロンの異所性配置に関与するものと示唆される。</p>			