

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	21-253	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Prenatal alcohol-induced sex differences in immune, metabolic and neurobehavioral outcomes in adult rats. 出生前アルコール曝露で生じる成体ラットでの免疫、代謝、神経行動の変化における性差		
執筆者		
Bake S, Pinson MR, Pandey S, Chambers JP, Mota R, Fairchild AE, Miranda RC, Sohrabji F.		
掲載誌		
Brain Behav Immun. 2021; 98:86-100. doi: 10.1016/j.bbi.2021.08.207.		
キーワード		PMID:
出生前アルコール曝露 PAE、免疫、糖代謝、神経認知機能、性差		34390803
要旨		
<p>目的: 出生前のアルコール曝露 (PAE) は、脳の発達に影響し、結果として出生児の成体期で神経学的および行動的障害を生じ、それらの障害は同時に生じる代謝系や免疫系の機能不全で悪化する可能性が示されている。また、末梢免疫系の状態 (末梢炎症) が、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) での神経認知機能不全に関連していることが示唆されている。本研究は、PAE 出生仔成体期での末梢炎症が、糖代謝不全や神経認知障害と関連しているかどうか検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性 (MR) および雌性 (FR) Sprague-Dawley ラットを使用し、雌性ラット妊娠の (GD) 8 日からアルコール蒸気 (95%) を 1 時間/日、12 日間 (~GD20) 曝露した。出生仔は 4 ヶ月齢でブドウ糖負荷試験を行い、その後 5 ヶ月齢で、免疫細胞の解析のため血液、肝臓、脾臓、腸間膜脂肪組織を採取した。免疫細胞はフローサイトメトリー法で、血液と組織のサイトカインは多重磁気ビーズ免疫アッセイで評価した。ラットの行動変化は、オープンフィールド試験 [不安様行動]、社会的相互作用試験 [社交性、うつ様行動]、新奇物体認識試験 [認知機能] で評価した。分子間の相互作用は Ingenuity pathway analysis で解析した。</p> <p>結果: PAE は体重に対する脾臓の比率と脾臓制御性 T 細胞 (Treg) 数を低下させた。PAE 後の雄性出生仔 (PAE-MR) で血液単球数が増加したが、雌性出生仔 (PAE-FR) では変化なかった。PAE-MR でサイトカインレベルの減少が見られたが、PAE-FR では耐糖能障害と共に、脂肪組織 (IL-6, IL1α) と肝臓 (IFN-γ, IL-1β, IL-13, IL-18, IL-12p70, MCP-1) のサイトカインレベルが増加した。PAE-MR では不安様行動が上昇し、一方、PAE-FR は社会的相互作用が低下した。また、両性の出生仔で、新奇物質の認識障害が見られた。重回帰分析の結果は、PAE 出生仔で、脂肪レプチンおよび肝 TNF-α レベルの高値と血液高血糖の関連、肝 IL-1α の低値および血液フラクタルカイン [細胞膜結合型ケモカイン] の高値とオープンフィールド試験での不安様行動低下との関連、血液および脾臓 Treg の高値と社会的相互作用での高値との関連を示した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PAE は成体期出生仔に対して強力で性特異的な効果を及ぼすことと、PAE 出生仔成体期での末梢免疫状態 [PAE で生じる末梢免疫組織とサイトカインの変化] は、耐糖能障害や神経行動障害に関連していることを示している。</p>		