研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	21-260	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

L-type calcium channels contribute to ethanol-induced aberrant tangential migration of primordial cortical GABAergic interneurons in the embryonic medial prefrontal cortex.
L 型カルシウムチャネルは胎仔内側前頭前皮質の原始皮質 GABA 作動性介在ニューロンのエタノールによる異常な水平移動に関与している

執筆者

Lee SM, Yeh PWL, Yeh HH.

掲載誌

eNeuro. 2022; 9(1):ENEURO.0359-21.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0359-21.2021.

キーワード	PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、カルシウムチャネル、GABA 介在ニューロン	34930830

要　旨

目的：胎児性アルコールスペクトラム障害（FASD）は妊娠中の母親を介した胎児のアルコール曝露で生じ、身体や行動、知性での長期の異常を特徴としている。FASD 治療のためには、その病因を理解することが必須である。我々は FASD マウスモデルで、出生前のエタノール（EtOH）曝露が胎仔内側前頭前皮質（mPFC）の皮質求心性 GABA 作動性介在ニューロン（GIN）の水平移動を障害することと、急性 EtOH 曝露で、移動 GIN に発現している $GABA_A$受容体で仲介される膜脱分極が亢進することを示した。このことから、EtOH は胎仔期の GIN の $GABA_A$受容体仲介性膜脱分極を亢進させ、介在ニューロンの正常な水平移動を混乱する可能性が想起された。しかし、その機序は不明である。本研究は、EtOH による脱分極の亢進が、高電位活性化ニフェジピン感受性 L 型カルシウムチャネル（LTCC）活性を増加し、胎仔 GIN 移動の異常を生じるという仮説を検証し、GIN 移動異常の機序におけるカルシウム動態について明らかにすることを目的に実験を行った。

方法：GIN に Nkx2.1［ホメオボックスタンパク質で内側基底核原基のマーカー］を発現させたマウスを使用した（$Nkx2.1^+GIN$）。マウスを交配・妊娠後、胎生（E）13.5-16.5 で EtOH（5%液体飼料）を曝露した。E16.5 で胎仔を分離して、胎仔皮質領域の終脳切片を調製し、神経活動をホールセルパッチクランプ法で、タンパク質発現は免疫蛍光組織法で解析した。器官型培養脳切片（OSC）は、E14.5 で胎仔脳を採取して脳切片を調製・培養して使用した。GIN の移動は、大脳皮質−線条体接合部位から mPFC 起始部での $Nkx2.1^+GIN$ 細胞数を測定して評価した。

結果：胎仔 mPFC で水平移動している $Nkx2.1^+GIN$ で LTCC の標準的な亜型である Cav1.2 の発現が認められた。胎仔 mPFC の Cav1.2 タンパク質発現は出生前 EtOH 曝露で影響されなかった。*In vitro*（OSC）と *in vivo*（妊娠マウス）での EtOH 曝露で、GIN 水平移動の異常が生じた（mPFC 起始部での $Nkx2.1^+GIN$ 細胞数の増加）。一方、LTCC 遮断薬ニフェジピンと EtOH の同時曝露で、EtOH による異常な移動は *in vitro* と *in vivo* 両方で阻止された。さらに、胎仔 mPFC 切片での GIN 移動における LTCC のホールセルパッチクランプ記録で、移動 GIN の LTCC 活性が EtOH 曝露によって亢進することが示された。

結論：本研究の結果は、出生前 EtOH 曝露で生じる GIN の異常な水平移動の機序で、LTCC が重要な調節因子であることを示し、カルシウムが $GABA_A$受容体仲介性脱分極の重要な細胞内下流媒介因子であることを示唆している。また、ニフェジピンによる LTCC の阻害は FASD の治療で有効であると考えられる。