

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	22-216	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Binge-like prenatal ethanol exposure causes impaired cellular differentiation in the embryonic forebrain and synaptic and behavioral defects in adult mice. 出生前の過剰なエタノール曝露は胎仔前脳の細胞分化を障害し成体マウスでシナプスおよび行動での欠陥を生じる			
執筆者			
Subbanna S, Basavarajappa BS.			
掲載誌			
Brain Sci. 2022; 12(6):793. doi: 10.3390/brainsci12060793.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、脳発達、シナプス可塑性			35741678
要旨			
<p>目的: 母親の飲酒による胎児でのエタノール(EtOH)曝露は、胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)と呼ばれる、出生児での一連の障害を生じる。出生前 EtOH 曝露による FASD の障害重篤度は、アルコール曝露の妊娠での時期やその程度と関連している。多くの女性は、妊娠を認識する以前にアルコールを摂取していて、発達中の胎児は重要な2つ発達時期(妊娠第3週の原腸形成と第4週の神経管形成)を通じてアルコールを曝露される。それゆえ、成体で神経行動障害をもたらす妊娠時期特異的な EtOH の影響を検討することが重要になる。多くの研究があるが、ヒトでの原腸形成時期や神経管形成時期に相当するマウス妊娠(GD)8日とGD12での EtOH 曝露の効果は不明である。本研究は、この点について検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性および雌性 C57BL/6J マウスを使用し、交配後、膣プラグの存在で妊娠0日(GD0)を確認した。妊娠母親へは GD8 と GD12 で 1.75 g/kg の EtOH を 2 時間間隔で 2 回腹腔内投与した(EtOH 投与マウス:GDE、対照マウス:GDS)。EtOH 処置マウスは、出生後 90 日(成体期)で行動評価や神経化学的解析を行った。一部の実験では、GD13.5 の胎仔を使用した。マウスの行動は Y 字型迷路試験、社会認識記憶試験、高架十字迷路試験、ならびに、反復的強迫様行動を反映するガラス玉覆い隠し試験と巣材破砕試験(Nestlet Shredding Test)で評価した。LTP と LTD は海馬切片を調製して電気生理学法で解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: GDE は GD13.5 でマウス前脳の神経幹細胞の増殖を抑制(Ki67 レベルの低下)し、アポトーシス(カスパーゼ-3 の活性化)を誘導し、pERK-pCREB 情報伝達と転写因子 Pax6 や Lhx2 の発現を抑制した。これらのことは、GD8 と GD12 での EtOH 曝露は、新皮質発達中の GD13.5 で異常な細胞増殖を誘導し、細胞生存に影響を与えることを示唆している。さらに、GDE は空間記憶や社会的認識で欠陥を生じ、反復的強迫様行動と不安様行動を増加した。GDE 海馬切片で、LTP と LTD の抑制が見られた。また、GDE 後の成体マウス海馬で、シナプス可塑性関連タンパク質(pCREB、Fgf1、Arc)や AMPA-GluR1 と NMDA-GluN1 の発現が低下していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、胎仔の発達時期である GD8 と GD12 での EtOH 曝露は、細胞アポトーシスを誘導し、pERK-pCREB 情報の欠陥を生じて Pax6 と Lhx2 の発現を減少して胎仔期での細胞分化の障害をもたらすことを示している。胎仔期 EtOH 曝露は、成体期まで持続したシナプス障害や行動欠陥を生じる。また、GD8 と GD12 での EtOH 曝露でシナプス可塑性関連タンパク質の障害が生じ、持続した FASD 様神経行動障害が誘導されることを示唆している。</p>			