

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	22-234	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p><i>In utero</i> alcohol exposure impairs vessel-associated positioning and differentiation of oligodendrocytes in the developing neocortex. 子宮でのアルコール曝露は発達中の大脳新皮質でオリゴデンドロサイトの血管関連配置と分化を障害する</p>			
執筆者			
Brosolo M, Lecointre M, Laquerrière A, Janin F, Genty D, Lebon A, Lesueur C, Vivien D, Marret S, Marguet F, Gonzalez BJ.			
掲載誌			
Neurobiol Dis. 2022; 171:105791. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105791.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、細胞遊走、皮質発達、血管系			35760273
要旨			
<p>目的: 出生前のアルコール曝露 (PAE) は非遺伝性の精神遅滞を生じる主要原因であり、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) がもたらされる。FASD の幼児では、神経発達欠陥から生じる行動障害が見られる。発達中の脳では微小血管とオリゴデンドロサイト (ODC) との相互作用のあることや、皮質微小血管が神経細胞の移行を物理的に支援していることが示されている。また、ODC 前駆細胞 (OPC) の水平移動は血管と関連している。PAE は ODC の形態と生存に影響し、ODC のアポトーシスを生じる。さらに、PAE で脳血管形成が障害され、皮質微小血管の放射状構築が失われる。しかし、ODC-血管系相互作用に対する PAE の効果は不明である。本研究は、OPC の皮質微小血管との会合とその配置、および ODC の成熟に対する PAE の影響について検討した。</p> <p>方法: ヒト胎児脳と NMRI マウスを使用した。妊娠 NMRI マウスへエタノール (3 g/kg) を妊娠 (GD) 15-20 日に皮下投与した。胎生 20 日 (E20)、出生後 2 日 (P2)-P45 で、胎仔と仔どもから脳を採取し、解析を行った。組織タンパク質は免疫組織化学法で解析した。血管と会合した ODC の定量は、Olig2[ODC マーカー]と CD31、Glut1、CD34[内皮細胞マーカー]との二重染色法と 3D 復元法で評価した。髄鞘形成軸索と髄鞘の厚さは電子顕微鏡を使用して定量した。マウスの行動変化は、正向反射試験、背地走性試験、自発運動試験で評価した。mRNA は RT-qPCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: ヒト胎児脳とマウス大脳皮質で、それぞれ、Olig2 陽性 (+) 細胞の 15% および 40% が放射状皮質微小血管と会合していた。PAE は、E20 と P2 で皮質血管の減少と構築障害を生じたが、Olig2+ 細胞の血管会合は変化しなかった。しかし、皮質深層部と皮質表層部との間の ODC の配置で障害が生じた。PAE は一時的ではあるが著しく CNPase と MBP[未成熟と成熟 ODC マーカー]の発現を低下させた。CNPase と MBP の皮質分布で、PAE は皮質 V 層での MBP を減少し、VI 層での MBP/CNPase 比を低下させ、両者の V 層と VI 層での分布様式を逆転させた。また、PAE は皮質の遠心性軸索の髄鞘の厚みを低下させた。これらの出生前後の ODC-血管系障害は、成体でも持続して観察される運動障害と関連していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、新皮質へ進入する Olig2+ 細胞は放射状微小血管と会合していることを初めて示した。PAE は皮質微小血管の構築を障害し、ODC の配置と分化を遅延させる。これらの ODC-血管系障害の多くは出産前後に生じるが、その仔どもは長期に渡る運動障害を発生する。これらのことから、アルコールによる ODC-血管系障害が FASD で観られる神経発達障害に寄与していることが示唆される。</p>			