

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	24-261	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Reduction of APOE accounts for neurobehavioral deficits in fetal alcohol spectrum disorders. APOE の低下は胎児性アルコールスペクトラム障害における神経行動障害に関与している			
<b>執筆者</b>			
Hwang HM, Yamashita S, Matsumoto Y, Ito M, Edwards A, Sasaki J, Dutta DJ, Mohammad S, Yamashita C, Wetherill L, Schwantes-An TH, Abreu M, Mahnke AH, Mattson SN, Foroud T, Miranda RC, Chambers C, Torii M, Hashimoto-Torii K.			
<b>掲載誌</b>			
Mol Psychiatry. 2024; 29(11):3364-3380. doi: 10.1038/s41380-024-02586-6.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、APOE、エピジェネティクス			38734844
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b>胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)の特徴の一つは神経行動障害で、アルコール(Alc)のエピジェネティックな効果で生じる多面的な変化によって FASD の症状が現れる。出生前 Alc 曝露(PAE)に対する胎児の感受性を変化させる遺伝的要因が示唆されているが、Alc 曝露と相互作用する素因的遺伝的要因や PAE のエピジェネティック効果の理解欠如が、FASD の神経認知問題の効果的な治療発展の障害となっている。アポリポタンパク質 E (APOE) の遺伝子 APOE は脳機能で重要なシナプス可塑性を調節している。しかし、APOE 機能に対する PAE の影響や FASD 病理での APOE の関与は検討されていない。本研究は、この点について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b>妊娠が管理された CD-1 マウスを使用した。ヒト試料として PAE 児童の唾液と血液を使用し、ゲノムワイド関連解析(GWAS)と血清 APOE レベルの測定を行った。PAE はマウス胎生 16、17 日にエタノールを妊娠マウスへ腹腔内投与した。実験には出生後(PN)30 日のマウスを用い、血液(末梢血単核細胞、PBMC)と脳を採取・調製して解析を行った。マウスの行動は、加速ロータロッド試験(AR)と高架十字迷路試験(EPM)で評価した。PBMC は FACS とトランスクリプトーム/RNA-seq 分析で評価した。脳の組織は遊離浮遊免疫組織化学法で、神経活動は脳切片ホールセルパッチクランプ法で、遺伝子は RNAscope <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で解析した。クロマチン構造は ATAC-seq で測定した。血清 APOE は ELISA 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>PAE は PN30 マウス運動皮質と PBMC で APOE レベルを減少し、運動学習障害を生じた。PN マウスへの APOE 受容体作動薬(APOE-RA)の投与で、運動学習障害(AR)と不安(EPM)は軽減された。PAE はマウス運動皮質で学習に必須の分子的(KCNN2 発現増加)および電気生理学的特性(NMDA 電流動態)が変化させたが、これらは APOE-RA 投与で回復した。運動皮質錐体細胞の ATAC-seq 解析で、PAE は <i>ApoE</i> 遺伝子座へのクロマチン接近性を低下することが示された。さらに、PAE 児童唾液の GWAS は、PAE と APOE エンハンサーの一塩基多型(SNP)との相互作用が、子供の遅延見本合わせ課題(delayed matching-to-sample task) [認知・記憶能力試験]での低スコアと関連することを示した。さらに、PAE 児童で血清 APOE レベルの減少と認知能力の低さとの相関が示された。</p> <p><b>結論:</b>本研究は PAE がエピジェネティックな機序を介して脳 APOE レベルを減少し、FASD の神経行動障害を導くことを示した。本研究の結果は、APOE は FASD の神経行動障害の末梢バイオマーカーとして有効であり、APOE レベルの調節は FASD の神経行動障害の効果的治療となることを示唆している。</p>			