

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	24-270	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Prenatal ethanol exposure impairs hippocampal plasticity and cognition in adolescent mice. 出生前エタノール曝露は青年期のマウスの海馬可塑性と認知機能を障害する			
執筆者			
Curti L, Rizzi B, Mottarlini F, Bigagli E, Ilari A, Costa A, Sordi V, Ranieri G, Luceri C, Cannella N, Ubaldi M, Masi A, Fumagalli F, Caffino L, Mannaioni G, Gerace E.			
掲載誌			
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2025; 136:111174. doi:10.1016/j.pnpbp. 2024.111174.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、海馬、AMPA、マイクロ RNA			39447689
要旨			
<p>目的: 出生前アルコール曝露 (PAE) で胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) と診断される広範な神経発達障害が引き起こされる。脳の発達に対する PAE の効果は、AMPA 受容体 (AMPA) の変化などの複雑な神経化学的事象に依存している。しかし、エタノールによる AMPAR 機能の変化の機序は良く分かっていない。最近我々は、海馬切片の <i>in vitro</i> 慢性エタノール曝露が発達中の海馬の AMPA 仲介性神経伝達を低下し、GluA1 AMPA サブユニットを標的とするマイクロ RNA (miR) 137 と 501-3p の過剰発現を介して AMPAR の発現を減少することを示した。本研究ではマウスの PAE 処置 (<i>in vivo</i>) による海馬 AMPA 作動性シナプスの変化と、それに伴う行動への効果について検討を加えた。</p> <p>方法: PAE モデルは C57BL/6 妊娠マウスへ妊娠 (GD) 0-10 日 [ヒト妊娠第 1 三半期に相当] で 10% EtOH を摂取させて作成した。PAE 曝露出生仔は出生後 0 日 (PDN 0) で頭蓋顔面形態異常を分析して特徴付けした。また、PDN 30 で中脳切片を調製し、海馬 CA1 神経細胞機能をパッチクランプ法で、蛋白質発現をウエスタンブロット法で、miR-501-3p 発現を qPCR で解析した。さらに、PDN 40-55 で行動変化を新奇物体認識 (NOR) 試験 [認識記憶]、オープンフィールド法 [運動機能]、ショ糖嗜好性試験で評価した。</p> <p>結果: PAE マウスの青年期海馬 CA1 神経細胞は APMA 作動性神経伝達の調節不良 (総活動電位数 [細胞体固有興奮性] と AMPA sEPSC 頻度および振幅の減少) と miR 501-3p 発現増加を示した。さらに、PAE は AMPAR 含有 GluA1 サブユニットの総量を増加したが、そのリン酸化を減少し、AMPA 機能の障害が示唆された。また、APMAR の GluA2 および GluA3 の総量も同様に増加した。青年期 PAE マウスの NOR 試験で認識記憶の低下が示されたが、運動活性やショ糖嗜好性試験での変化は見られなかった。</p> <p>結論: PAE マウスモデル <i>in vivo</i> を使用して検討した本研究の結果は、PAE は青年期マウス海馬で AMPA 作動性シナプス形成の機能不全を導き、このことは神経発達障害の原因となることを示している。本研究の知見は FASD の病理を理解することに貢献すると考えられる。</p>			