

論文番号 122

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名(原題/訳)

Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome.

エタノールによって生じるアポトーシス性神経変性と胎児性アルコール症候群

執筆者

Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, Price MT, Stefovaska V, Horster F, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW

掲載誌(番号又は発行年月日)

Science 287(5455): 1056-1060 (2000)

キーワード

エタノール、アポトーシス、胎児性アルコール症候群、NMDA 受容体、GABA_A 受容体

要旨

エタノールのヒト子宮への暴露のよって、胎児性アルコール効果 (fetal alcohol effect; FAE) あるいは胎児性アルコール症候群 (fetal alcohol syndrome; FAS) と呼ばれる神経毒性症候群が生じる。胎児性アルコール効果あるいは胎児性アルコール症候群の最も顕著な障害像は、過活動(多動)から鬱病や精神病に至る知的障害まで種々の精神行動障害である。脳はエタノールの神経毒性に対してシナプス形成時期に特に感受性が高いと考えられている。実験動物新生児へのエタノールの投与による全般的な脳容量の低下や小脳、海馬での神経消失が報告されているが、これらの現象のみでは発達過程にある脳に対するエタノールの障害的効果の機序を説明できない。シナプス形成時期の N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体の一時的な遮断がラット新生児脳でのアポトーシス性神経変性を生じるという近年の知見を基に、この研究は NMDA 受容体遮断薬としての作用を持つエタノールが発達過程の脳でアポトーシス性神経変性を生じる可能性について検討した。実験には 7 日齢の Sprague-Dawley ラットを用い、20%エタノール-生理食塩水を投与した。アポトーシスは TUNEL 法 (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling) によって評価した。結果は、エタノールは NMDA 受容体の遮断作用と GABA_A 受容体の過剰活性化という 2 種類の変化を生じ、このことが発達中のラット前脳での広範なアポトーシス性神経壊死の引き金となることを示している。エタノールに対する神経の易損性は妊娠 6 ヶ月から誕生後数年に及ぶヒトでのシナプス形成時期と一致し、シナプス形成時期での一過性のエタノール暴露は発達過程の脳からアポトーシス性神経変性によって何百万もの神経を消失させる。この論文で示したエタノールによる NMDA 受容体および GABA_A 受容体の変化は、ヒトでの胎児性アルコール症候群に関連した脳容量の減少と精神行動障害の機序を説明しうるものと考えられる。