

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
472	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Peptidergic agonists of activity-dependent neurotrophic factor protect against prenatal alcohol-induced neural tube defects and serotonin neuron loss.</p> <p>活性依存性神経栄養因子のペプチド性作動薬は出生前アルコール曝露による神経管欠損とセロトニン神経細胞消失を防御する</p>	
執筆者	
Zhou FC, Fang Y, Goodlett C.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 32(8): 1361-1371 (2008)	
キーワード	
胎児性アルコール症候群、脳発達、神経栄養因子、神経管欠損	
要旨	
<p>緒言： C57BL/B6 マウスで、母親への液体飼料摂取によって出生前にアルコールを曝露した出生児では、脳の発達の遅滞と共に、著しい正中線神経管欠損（癒合不全）と縫線核でのセロトニン（5-HT）神経細胞の発生と発達の障害が生じる。本研究では、アルコールによる脳発達の障害に対して、活性依存性神経栄養因子-ペプチド作動薬（SALLRSIPA, 〈SAL〉）または活性依存性神経栄養蛋白質-ペプチド作動薬（NAPVSIPQ, 〈NAP〉）が防御作用を持つかどうか検討した。</p> <p>方法： 妊娠母親マウスは（神経管形成開始前の）胎生7日（E7）から15日目（E15）までアルコールを摂取させた。E15の胎児の脳切片を脳幹縫線核とその5-HT神経細胞の形態的発達を評価するために5-HTの免疫組織細胞化学解析を行った。さらに、SALまたはNAPの防御効果を評価するため、各々のペプチドをマウスのE7からE15まで処置した。胎児性癒合不全の評価のため、神経管腹側不完全閉鎖、菱脳開裂の頻度と程度を測定した。また、背側および尾側縫線核での5-HT免疫染色神経細胞の数を測定した。</p> <p>結果： 胎児性のアルコール曝露で正中線に沿った異常な開放と脳幹部の神経管腹側の閉鎖遅延が生じた。この癒合不全は、上行性5-HT投射の起始部である背側縫線核と下行性5-HT投射の起始部である尾側縫線核での5-HT神経細胞数の減少と関連していた。アルコール摂取母親マウスでのSALの同時処置は癒合不全を阻止し、アルコールによる背側および尾側縫線核での5-HT神経細胞の減少を抑制した。NAPによる癒合不全の阻止効果はやや低く、背側縫線核での5-HT神経細胞の損失は防御しなかったが、尾側縫線核での損失は抑制した。</p> <p>結論： これらの結果は、SALやNAPは出生児にアルコールによる発達障害の危険性のある妊婦への治療的処置薬として有効であることを支持している。背側縫線核の上行性5-HT投射は前脳の発達や機能の調節で重要な効果を持ち、尾側縫線核の下行性5-HT投射は呼吸の制御で重要である。（SALやNAPでの）背側5-HT系の防御は前脳の異常な発達と関連した構造的、機能的欠損を阻止し、尾側5-HT系の防御は胎児性アルコール曝露と関連している乳幼児突然死症候群の危険率を低下させることに役立つものと考えられる。</p>	